



Terapia antibacteriana: origen y evolución en el tiempo.

>>> Vivimos una de las peores epidemias “la resistencia antimicrobiana” sin lugar a dudas es necesario poner el foco en esta problemática, para avanzar es necesario conocer la historia, origen y evolución de la terapia antimicrobiana abordada en la siguiente revisión.

>>> AUTORES

Dr. Enrique Marcos Sierra Benítez (1) Dra.
Mairianny Quianella León Pérez (1)

(1) Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas

>>> CORRESPONDENCIA:

Dr. Enrique Marcos Sierra Benítez

Email: enriquem.mtz@infomed.sld.cu

>>> RESUMEN

Desde siempre, el ser humano buscó una explicación a los fenómenos y una solución a sus males. El instinto fue quien primero guió al hombre para buscar remedios con los que aliviar sus males lamiendo o limpiando sus heridas. Mediante el método de “ensayo-error”, el hombre prehistórico fue encontrando plantas y sustancias minerales que resultaban eficaces. En la Edad Media y el Mundo Moderno, la medicina Hipocrático-galénica tuvo, en relación a la terapéutica, a Dioscórides como el gran referente. Con el decurso de los años, científicos como Pasteur,

Koch, Cantani, Emmerich, Low, Tiberio, sentaron las bases para que más tarde otros como Freudreich, Domagk, Fleming, Waksman, entre otros, descubrieran y perfeccionaran la amplia gama de antibióticos que hoy conocemos. A pesar de estos avances, en la actualidad se observan múltiples mecanismos de resistencia bacteriana que ponen en peligro la eficacia antibiótica.

Palabras Claves: antibacteriano; origen; evolución; tiempo.

>>> INTRODUCCIÓN

Desde siempre, el ser humano buscó una explicación a los fenómenos y una solución a sus males. El pensamiento mágico, más acentuado en las tribus y en las más antiguas civilizaciones, hizo importante el poder de los conjuros y la influencia de los dioses sobre las pócimas. Históricamente ha habido cuatro medios de lucha contra la enfermedad: el espontáneo, el empírico, el mágico-religioso y el científico. (1)

El instinto fue el que primero guió al hombre en la búsqueda de remedios con los que aliviar sus males, lamiendo o limpiando sus heridas, desparasitándose, previniendo ciertos procesos infecciosos y atenuando algunas de sus manifestaciones sintomatológicas, como la fiebre o el dolor, mediante la ingestión de plantas, según planteaba Celso en su famoso tratado *Los ocho libros de la Medicina*, aún antes de nuestra era (a.C). En la actualidad se ha podido demostrar que lamer una herida reduce la contaminación bacteriana y estimula su curación, porque la saliva contiene sustancias antimicrobianas que incluyen, entre otras, tiocinato, nitrato y lisozima. Mediante el método de “ensayo-error”, el hombre prehistórico fue encontrando plantas y sustancias minerales que resultaban eficaces frente a las infecciones y construyó poco a poco una auténtica

farmacopea para el tratamiento de los procesos infecciosos (1,2).

Algunos de los múltiples ejemplos se remontan a una tablilla sumeria del año 2150 a.C. Esta muestra cómo los médicos mesopotámicos lavaban las heridas con cerveza que, como es sabido hoy, contiene principios activos contra los estafilococos dorados, así como los papiros egipcios muestran el uso que hacían los antiguos pobladores del valle del Nilo de diversos “antibióticos naturales”, como el ajo, la cebolla y el aloe vera; también los médicos de la antigua China conocían ya la práctica de la antibiosis en el tercer milenio a. C. y aplicaban la cáscara enmohecida de la soja en el tratamiento de diversas infecciones dermatológicas, intuían el contagio de la tuberculosis, a la que trataban con distintos remedios, y aplicaban el aceite de Chaulmoogra en el tratamiento de la lepra (3).

En la Edad Media y el Mundo Moderno, la medicina hipocrático-galénica tuvo, en lo relacionado con la terapéutica, a Dioscórides como el gran referente. En su famosa y varias veces reeditada *Materia Médica* describe un buen número de plantas para el tratamiento de las enfermedades infecciosas (4).

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; 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 visto por el ojo humano: las bacterias.

Otro evento de suma importancia fue protagonizado por Louis Pasteur (1859), quien sentó las bases de la “teoría microbiana de la enfermedad,” y sentenció: “Lo infinitamente

pequeño puede tener un papel infinitamente grande”. 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. Hacia finales de esa 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.

Pasteur mostró la interacción entre un *Penicillium* y algunas bacterias y señaló que las bacterias no se desarrollaban en un caldo de cultivo cuando estaba presente el *Penicillium* (1,5)

Sería también L. Pasteur quien descubriera la vida anaerobia, desmintiera mediante pruebas experimentales la teoría de la generación espontánea, demostrara la teoría microbiana de la infección y formulara la ley fundamental de la acción antibiótica. En 1887, él y su colaborador J. Joubert notaron que los bacilos del ántrax crecían rápidamente cuando se inoculaban en orina esterilizada, pero no se multiplicaban, y morían pronto si una de las bacterias comunes del aire se introducía al mismo tiempo en la orina. Otros acontecimientos cumbres fueron (1,6)

- Cantani (1885) empleó un cultivo de *Bacterium thermo* para tratar un caso de tuberculosis pulmonar.

- R. Emmerich y O. Low (1889) utilizaron con fines terapéuticos la piocianasa, sustancia antibiótica obtenida de la *Pseudomonas aeruginosa*, que inhibía cocos y bacilos patógenos.

- R. Koch (1890) introdujo la tuberculina no como prueba de sensibilidad tal y como se la conoce hoy, sino como tratamiento antituberculoso específico.

- V. Tiberio (1895) observó la acción antibiótica de diferentes extractos de mohos (*Aspergillus*, *Mucor*, *Penicillium*) frente a diversos microbios in vitro.

El objetivo central del trabajo es describir brevemente la historia de la terapia antibacteriana desde sus inicios en la edad pre-histórica hasta la actualidad. Para cumplir dicho objetivo, fue necesario realizar una paciente labor de compilación y síntesis de la información dispersa sobre el asunto en diversos artículos publicados en inglés y español acerca del tema. Las referencias de los artículos recuperados por la búsqueda electrónica fueron investigadas en otros artículos potencialmente elegibles.

>>> DISCUSIÓN

El primer producto antibacteriano de origen natural fue descubierto por E. de Freudreich al estudiar la piocianasa, el pigmento azul liberado por el “bacilo piocianico” (hoy conocido como *Pseudomonas aeruginosa*).

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; después comienza a investigar los compuestos orgánicos arsenicales y descubrió el “atoxil” (sal sódica del ácido arsenical), considerado entonces una anilina del ácido arsenical. Ehrlich anunció el descubrimiento de su “bala mágica” en 1910: “Resulta con toda evidencia de estos experimentos que se puede destruir a las espiroquetas absoluta e inmediatamente con una sola inyección.” Denominó al preparado recién descubierto “salvarsán” (“el arsénico que salva”) y postuló su teoría: El compuesto se combina químicamente con las espiroquetas y las mata; en cambio, no reacciona

con el cuerpo humano (7,8).

Doce años después (1936), los diarios atraían al lector con una noticia: Franklin Delano Roosevelt, hijo del presidente, estaba muy enfermo, infectado. Pero había más esperanzas, dado que se disponía de un medicamento capaz de matar microorganismos dentro de la corriente sanguínea. El joven se salvó. Así el público conoció el Prontosyl, la primera sulfamida. En 1935 Domagk había presentado su primera monografía sobre eficacia del Prontosyl (1,9).

En 1939 se produce un nuevo descubrimiento, René Dubos, de la Fundación Rockefeller, investigando los gérmenes del suelo, descubre la Tirotricina. Era un producto del metabolismo del *Bacillus brevis*. Esta droga era extremadamente

eficaz, pero muy tóxica. Solamente se la podía utilizar en tratamientos locales.

El uso terapéutico de la vida que destruye la vida en efecto fue un hallazgo del escocés Alexander Fleming (1881-1955). Este fue descubridor de la lisozima (la que encontró en su propio moco nasal, guardado en caja de Petri que se contaminó con bacterias del aire, las que se lisaron); Fleming quien fue cirujano por entrenamiento y bacteriólogo por ocasión, observó en 1928 una lisis de los estafilococos que estaban en las cercanías del hongo contaminante *Penicillium notatum*, que ya en siglo XIX había sido considerado bactericida por Dúchesne. El moho había crecido de una mota que, flotando en el aire, se ubicó en el medio agar-agar donde tenía los cocos. El caldo de cultivo de dicho hongo fue inhibitorio y



Analizador Multiparamétrico Totalmente automatizado

- Dispositivo individual de un solo uso que contiene todos los reactivos necesarios para realizar el ensayo.
- Capacidad multiparamétrica: Procesa hasta 30 diferentes pruebas por corrida.
- La velocidad permite obtener resultados simultáneos de diferentes paneles.
- El primer resultado se obtiene antes de 90 minutos.
- Volumen de muestra: La muestra se dispensa manualmente. ELISA: Mínimo de muestra 60 uL. Fijación de complemento: Mínimo de muestra 120 uL.



Enfermedades Infecciosas

Adenovirus IgG	Legionella Pneumophyla 1-6 IgG
Adenovirus IgA	Measles IgG
Chlamydia Pneumoniae IgG	Measles IgM
Chlamydia Pneumoniae IgM	Mycoplasma Pneumoniae IgA
Chlamydia Pneumoniae IgA	Mycoplasma Pneumoniae IgG
Cytomegalovirus IgG	Mycoplasma Pneumoniae IgM
Cytomegalovirus IgG Avidity	Mumps IgG
Cytomegalovirus IgM	Mumps IgM
Epstein-Barr YCA IgG	Respiratory Syncytial Virus IgG
Epstein-Barr YCA IgM	Respiratory Syncytial Virus IgM
Epstein-Barr EBNA IgG	Rubella IgG
Epstein-Barr Early Antigen IgG	Rubella IgG Avidity
Epstein-Barr Early Antigen IgM	Rubella IgM
Haemophilus Pylori IgG	Syphilis Screen Recombi
Haemophilus Pylori IgA	Treponema IgG
HSV 1 Screen	Treponema IgM
HSV 2 Screen	Toscana Virus IgG (Sandy Fever Virus)
Herpes Simplex 1+2 IGM	Toscana Virus IgM (Sandy Fever Virus)
Herpes Simplex 1+2 IgG	Toxoplasma IgG
Influenza A IgG	Toxoplasma IgG Avidity
Influenza A IgM	Toxoplasma IgM
Influenza B IgG	Toxoplasma IgA
Influenza B IgM	Varicella IgG
Legionella Pneumophyla IgM	Varicella IgM
Legionella Pneumophyla 1 IgG	

Autoinmunidad

AMA-B	Gluten-B
ENA-6-S	Desminated Gladin
JANA Screen	Preptide-G
SM	Desminated Gladin
SS-A	Preptide -A
SS-B	ITg-A
Scl-70	ITg-G
Cmp-B	ASCA-A
Jo-1	ASCA-G
dsDNA-G	PR3
dsDNA-M	MPO
CCP	CBM
RF-G	a-TG
RF-M	a-TPO
Cardiolipin-IgG	TG
Cardiolipin-IgM	LKM-1
Beta 2-Glycoprotein-G	AMA-M2
Beta2-Glycoprotein -M	Inezitin
Gladin-A	

Fijación del Complemento

Bordetella Pertussis	Chlamydia
Borrelia	Echo Virus P Mix
Bruceia	Influenza A Virus
Campylobacter Jejuni	Influenza B Virus
Legionella Pneumophila	Mycoplasma Pneumoniae
Leptospira Mix	Parainfluenza Mix
Listeria Monocytogenes	Q-Fever
Shigella Flexneri	Reovirus
Yersinia Enterocolitica	Respiratory Syncytial Virus
Echo Virus N Mix	Coxsackie Virus A Mix
Poliovirus Mix	Coxsackie Virus B Mix
Adenovirus	Achtococcus

Próximamente disponibles: Sorella IgG - IgM, Vitamina D, Chlamydia Trachomatis IgG - IgA, Parvovirus IgG - IgM, Panel Vacunacion (Tetanos - Difteria - polo IgG, EBV YCA Recombinante.





BIENVENIDOS AL FUTURO DE LAS PROTEINAS ESPECIALES



Cadenas Livianas Libres en suero, orina y LCR
Cadenas Pesadas
Inmunoglobulinas en suero y LCR
Subclases de Inmunoglobulina G y A
ASTO, PCR, Factor Reumatoideo
Complementos: C1 inhibidor, CH50, C2, C3c, C4



Proteínas Especiales
Transferrina, Beta-2 microglobulina en suero y orina
Alfa-2 macroglobulina, Alfa-1 glicoprotina ácida, Albúmina
Cistancia C, Transferrina, Apo A1, Apo B, Microalbúmina,
Prealbúmina, Lipoproteína (a), Alfa-1 antitripsina
Ceruloplasmina, Haptoglobina

partir de otras especies de *Streptomyces* posteriormente se obtuvieron neomicina (1949) y kanamicina (1957). Para mejorar la actividad antibacteriana y disminuir la toxicidad se continuó investigando y así surgieron la tobramicina (1967), la amikacina (1972), la dibekacina (1971) y la netilmicina (1975) que a excepción del primero, son semisintéticos. A partir de distintas especies del género *Micromonospora* se obtuvieron la gentamicina (1958) y la sisomicina (1978). Por otro lado, en 1950, en los laboratorios de investigación en Francia, fueron sintetizados un grupo de compuestos nitroimidoazólicos entre los que destacó posteriormente el metronidazol. A principios de 1970, durante el estudio de organismos de la tierra, en busca de inhibidores de la síntesis de peptidoglucano, se descubre el imipenem, que dio lugar a una nueva clase de antibióticos de amplio espectro, los carba-penémicos(12)

Con el transcurso de los años la Farmacología como ciencia toma un desarrollo agigantado evidenciado por los múltiples descubrimientos en el ámbito de los antibacterianos.

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

Año	Suceso
1929	Descubrimiento de la penicilina.
1932	Descubrimiento del prontosil. Identificación de las sulfonamidas.
1939	Descubrimiento de la gramicidina.
1943	Descubrimiento de la estreptomycin (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 nitroimidazoles.
1960	Síntesis e introducción de la metilicina.
1961	Introducción de la ampicilina.
1962	Introducción del ácido nalidíxico.
1963	Descubrimiento de la gentamicina.
1964	Introducción de las cefalosporinas.
1970	Introducción de la trimetoprima.
1972	Introducción de la minociclina.
1980	Introducción de la norfloxacina (fluoroquinolonas).
1993	Azitromicina y claritromicina.
2000	Introducción del linezolid (oxazolidinonas).
2003	Introducción de la daptomicina (lipopéptidos).

Resistencia antimicrobiana, realidad alarmante.

En la actualidad, no sólo no se ha conseguido erradicar completamente las enfermedades infecciosas, sino que estas muestran una tendencia emergente, entre otras cosas por la aparición de resistencia por parte de los microorganismos frente a los antibióticos. Las bacterias resistentes surgen por un proceso de selección adaptativa bajo la acción del propio antimicrobiano. En cualquier población bacteriana existen de manera natural células bacterianas que no se inhiben por las concentraciones de antibacterianos que habitualmente inhiben la mayoría de los microorganismos pertenecientes a esta población (mutantes resistentes). Cuando se somete una población bacteriana que contiene mutantes resistentes a la acción inhibitoria del antibiótico puede producirse un efecto deletéreo de la subpoblación sensible, mientras que la subpoblación resistente puede continuar su desarrollo, llegando a sustituir a toda la población bacteriana (selección)(13,14).

Desde un punto de vista genético, la resistencia a los antimicrobianos puede producirse

por adquisición de elementos genéticos que confieren resistencia a los antimicrobianos a partir de otras bacterias (en este caso, es imprescindible el intercambio genético entre los microorganismos y la recombinación) o por mutación en genes preexistentes, aunque también debe considerarse la posibilidad de aparición de mutaciones en genes adquiridos previamente (14)

En este sentido, algunos de los genes que se adquieren por las bacterias y que les confieren resistencia a determinados antimicrobianos, tienen su origen en los propios microorganismos que producen antibióticos (esencialmente *Streptomyces*), ya que gracias a estos genes son capaces de resistir a la acción del antibiótico que sintetizan.

>>> CONCLUSIONES

Desde el surgimiento del hombre, a través de la historia, se ha evidenciado el combate contra las bacterias y otros microorganismos causantes de enfermedades. En tiempo más antiguos con métodos muy rústicos y poco efectivos; a medida que se ha desarrollado el hombre, el esfuerzo de múltiples científicos ha conducido al descubrimiento de sustancias capaces de destruir bacterias que contrarrestan los efectos perjudiciales de muchas entidades nosológicas. A pesar de todos estos avances, en los últimos tiempos se ha observado el crecimiento de la resistencia antimicrobiana, la que ha llegado a convertirse en la verdadera epidemia del siglo XXI.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

>>> REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Waldo H. Belloso. Historia de los antibióticos. Sección Farmacología Clínica [Internet]. Buenos Aires: Hospital Italiano de Buenos Aires [citado

12/09/2018];2002. Disponible en: https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachments/documentos/7482_102-111-belloso.pdf

Cruz Cruz EM. Antibióticos vs. resistencia bacteriana. Revista Electrónica Dr. Zoilo Marinello Viduaireta [Internet]. 2015 [citado 12/09/2018];40(2) Disponible en: http://revzoiomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/95/html_12

Gómez J, García-Vázquez E, Hernández-Torres A. Los betalactámicos en la práctica clínica. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2015 [citado 12/12/2018];28(1):19. Disponible en: https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_28_1_gomez.pdf

Serra Valdés MA. Política antimicrobiana. Necesidad imperiosa ante la creciente resistencia microbiana actual. Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2017 [citado 21/09/2018];16(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729519X2017000400008&script=sci_arttext&tlng=en

Ruiz Blazquez J. La prehistoria de los antimicrobianos [Internet] [citado 12/03/2018];2005. Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&e=src=s&source=web&cd=17&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewiYn8PGnvXcAhXmqkKHdhhBG14ChAWMAZ6BAGFEAI&url=https%3A%2F%2Fscielo.conicyt.cl%2Fpdf%2Frci%2Fv2ost1%2Fart01.pdf&usq=AOvVaw127lmBkQid-76a7VZEHX6m>

GL Acuña Evolución de la terapia antimicrobiana: lo que era, lo que es y lo que será. Rev Chill Infect [Internet]. 2003 [citado 11/09/2018];20(Supl1):S7510. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003020100001

Celis Bustos YA. Perspectiva histórica del origen evolutivo de la resistencia a antibióticos. Rev Colomb Biotecnol [Internet]. 2017 [citado 01/11/2018];XIX(2):105-7. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/biote/v19n2/0123-3475-biote-19-02-00105.pdf>

González J, Orero A. La penicilina llega a España: 10 de marzo de 1944, una fecha histórica. España: Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid; 2007. Rosenblatt Farrell N. El paisaje de la resistencia a los antibióticos. Salud Pública Méx [Internet]. 2009 [citado 13/09/2018];51(5). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000500011

Jácome Roca A. Historia de los medicamentos [Internet]. 2da ed [citado 11/11/2018];2008. Disponible en: http://www.medinformatica.com/OBSERVAMED/PAT/HistoriaMedicamentosAJacomeR_LIBROHX_MedicamentosANMdecolombia.pdf

Quiñones Pérez D. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Unasalud". Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2017 [citado 16/09/2018];69(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000300009

Pintado V. Fármacos antiguos y nuevos en el tratamiento de la infección por bacterias multirresistentes. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. Rev Esp Quimioter [Internet]. 2016 [citado 13/09/2018];29(Supl. 1):39-42. Disponible en: https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_29_sup1_9pintado.pdf

Telechea HO, Speranza MN, Lucas PL, et al. Evolución del consumo de antibióticos y de la susceptibilidad antimicrobiana en el Centro Hospitalario Pereira Rossell en la era de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Rev Chil Infectol [Internet]. 2009 [citado 19/09/2018];26(5). Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182009000600003

Rodríguez-Noriega E, León-Garnica G, Petersen-Morfin S, et al. La evolución de la resistencia bacteriana en México, 1973-2013. Biomédica [Internet]. 2014 [citado 18/09/2018];34(Supl. 1):18190. Disponible en: <https://www.revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/2142>

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Sierra Benitez EM, León Pérez MQ. Ensayos clínicos en pacientes con cáncer de pulmón en Matanzas. 2019. Re Méd Electrón [Internet]. 2019 Sep. Oct. [citado: fechadeacceso];41(5). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2895/4575> ■