

TEMA 20. AGENTES ANTIMICROBIANOS Y MICROORGANISMOS

Dr. Pedro F. Mateos

Departamento de Microbiología y Genética. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca

I.- [HISTORIA](#)

II.- [DEFINICION Y CLASIFICACION DE LOS ANTIBIOTICOS](#)

- 1.- Betalactámicos
- 2.- Macrólidos
- 3.- Aminoglicósidos
- 4.- Tetraciclinas
- 5.- Polipeptídicos
- 6.- Polienos
- 7.- Otros antibióticos

III.- [MODO DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS](#)

- 1.- Inhibición de la síntesis de la pared celular
- 2.- Alteración sobre la membrana citoplásmica
- 3.- Inhibición de la síntesis proteica
- 4.- Bloqueo de la síntesis de los ácidos nucleicos

IV.- [OTROS AGENTES ANTIMICROBIANOS SINTETICOS DE USO CLINICO](#)

- Trimetropin
- Nitrofuranos
- Isoniazida
- Quinolonas

V.- [BASES PARA LA UTILIZACION CLINICA DE LOS ANTIMICROBIANOS](#)

VI.- [METODOS UTILIZADOS PARA LA VALORACION Y SELECCION DE ANTIBIOTICOS](#)

- 1.- Técnica de dilución en tubo
- 2.- Técnica de difusión en placa

VII.- [CONSIDERACIONES A TENER EN CUENTA AL UTILIZAR ANTIBIOTICOS](#)

I.- HISTORIA

El tratamiento de las enfermedades mediante compuestos químicos no es nuevo. En 1495 ya se utilizaban sales de mercurio para tratar la sífilis, aunque este tratamiento hizo bueno el axioma: *Graviora quaedum sunt remedia periculus*, es decir "Es peor el remedio que la enfermedad" ya que determinados tratamientos, como es el caso del mercurio, son tóxicos para las células animales y humanas. Para que un agente

quimioterápico sea efectivo en el tratamiento de una enfermedad infecciosa no sólo debe de matar o inhibir al microorganismo causante de la infección sino que además debe ser relativamente inocuo para las células humanas al exhibir toxicidad selectiva. El primer gran descubrimiento en este sentido fue hecho por Paul Ehrlich a principios del siglo XX. Este médico alemán creía que era posible obtener un compuesto químico que pudiera curar específicamente la sífilis sin dañar al paciente. El conocía que el arsénico inhibía al microorganismo causante de la sífilis (*Treponema pallidum*) pero que también era tóxico para las células humanas. Ehrlich trabajó en la idea de que el arsénico podía incorporarse dentro de compuestos orgánicos de tal manera que perdiera su toxicidad para las células humanas manteniendo sus propiedades antimicrobianas. Después de ensayar 605 sustancias con estas características encontró un compuesto, el 606, que cumplía estos requisitos. A esta sustancia la llamó Salvarsan y fue el primer compuesto químico sintetizado en laboratorio que podía curar una enfermedad sin ser tóxico para el paciente. Gracias a este descubrimiento le concedieron el premio Nobel en 1908. Hoy en día ya no se utiliza salvarsan para tratar la sífilis ya que ha sido reemplazado por un producto mucho más efectivo, el antibiótico penicilina.

Hasta 1935 no se realizó ningún nuevo avance en quimioterapia. En ese año Gerhard Domagk trabajando en la Bayer realizó un descubrimiento importante. Después de llevar a cabo experimentos con más de 1000 colorantes sintéticos para comprobar si alguno de ellos podía curar las infecciones causadas por estreptococos en ratones sin dañar a los animales, descubrió que un colorante rojo llamado Prontosil era efectivo. Este descubrimiento le valió el premio Nobel en 1939. Curiosamente, este colorante no era capaz de inhibir el crecimiento de las bacterias crecidas en laboratorio; sólomente era efectivo cuando las bacterias crecían dentro del cuerpo del animal. Esta aparente contradicción fue resuelta en el mismo año por un químico francés Jacques Tréfouël al observar que el prontosil era transformado en el cuerpo en un compuesto incoloro diferente que sí tenía actividad específica frente a bacterias. Esta nueva sustancia era la sulfonamida. En un corto período de tiempo se determinó su estructura siendo posible sintetizarla en gran escala y desarrollar nuevos compuestos que se denominaron sulfamidas que aún hoy en día se siguen utilizando.

El salvarsan y las sulfamidas son ejemplos de agentes quimioterapéuticos sintéticos obtenidos mediante síntesis química en un laboratorio. Sin embargo, existe una segunda categoría: agentes quimioterapéuticos naturales, llamados antibióticos. Un antibiótico es una sustancia producida por un microorganismo que es inhibitoria para otros microorganismos en muy pequeña cantidad.

En 1928 el microbiólogo inglés Alexander Fleming observó que en una placa de agar inoculada con *Staphylococcus aureus* que estaba contaminada con el hongo *Penicillium notatum*, las colonias de *Staphylococcus* eran destruídas por alguna actividad de las colonias del hongo. A partir de este hongo realizó la extracción de un compuesto que era el responsable del efecto inhibitorio al que llamó Penicilina. Si bien Fleming reconoció el enorme potencial terapéutico de la penicilina, encontró serios problemas para aislarla y purificarla. El primer ensayo clínico con una preparación cruda de penicilina se llevó a cabo el 12 de Febrero de 1941. El paciente era un policía de Oxford que se estaba muriendo por una infección con *Staphylococcus* (septicemia). Al administrarle penicilina se observó un mejoramiento espectacular, pero 5 días después, cuando se les acabó la penicilina, la infección volvió a emerger y el paciente murió. Este ensayo clínico falló debido a que no se podía obtener una producción a gran escala de penicilina. En este punto (1940-1941) los británicos estaban inmersos en la II guerra

mundial. Los americanos se interesaron por la penicilina y la fundación Rockefeller invitó al inglés Florey para que investigara la producción a gran escala de la penicilina junto con universidades e industrias farmacéuticas americanas. Esta cooperación hizo posible que un año después estuvieran disponibles grandes cantidades de penicilina. Muy pocos descubrimientos científicos han tenido tanto efecto en el campo de la medicina como el descubrimiento de los antibióticos.

II.- DEFINICION Y CLASIFICACION DE LOS ANTIBIOTICOS

Los antibióticos se pueden definir como un producto del metabolismo microbiano que es capaz de matar o inhibir el crecimiento de otros microorganismos y además es efectivo a bajas concentraciones. Actualmente se conocen más de 5000 antibióticos de los cuales alrededor del 75% son producidos por el género *Streptomyces*.

Basados en su estructura química, los antibióticos se pueden clasificar en los siguientes grupos:

1.- Betalactámicos. Se caracterizan por poseer en su estructura el anillo betalactámico que está compuesto por 3 átomos de carbono y 1 átomo de nitrógeno. En esta categoría se incluyen:

PENICILINAS: Bencilpenicilina (*Penicillium chrysogenum*)

CLAVAMAS: Acido clavulánico (*Streptomyces clavuligerus*)

CEFALOSPORINAS: 3ª generación Cefotaxima (*Acremonium [Cephalosporium]*)

MONOBACTAMAS: Aztreonam (*Chromobacterium violaceum*)

CARBAPENEMAS: Imipenem (*Streptomyces cattleya*)

2.- Macrólidos. A esta categoría pertenece la eritromicina que consiste en un anillo lactónico con azúcares aaminados. La eritromicina es producida por *Streptomyces erythreus* que fue aislado de un suelo de Filipinas.

3.- Aminoglicósidos. El antibiótico más conocido es la estreptomina. Consisten en azúcares aaminados y un anillo llamado aminociclitol. La estreptomina la produce *Streptomyces griseus*. La neomicina también pertenece a este grupo y debido a que se absorbe poco se utiliza oralmente antes de una cirugía intestinal.

4.- Tetraciclinas. Los antibióticos de este grupo (tetraciclina, clortetraciclina, oxytetraciclina, doxiciclina) tienen en común en su estructura el anillo naftaleno (4 anillos). Son producidas por el género *Streptomyces*.

5.- Polipeptídicos. A este grupo pertenece la bacitracina que es producida por una cepa de *Bacillus subtilis* que fue aislada de una herida infectada de una joven llamada Tracy (de ahí su nombre). Los antibióticos pertenecientes a este grupo se caracterizan por poseer una cadena de aminoácidos algunas veces circular como es el caso de la polimixina B que es producida por *Bacillus polymyxa*. Debido a su toxicidad se aplican de forma tópica.

6.- Polienos. Compuestos que contienen tres o más dobles enlaces. El grupo incluye los

antibióticos nistatina y anfotericina B. La nistatina (cuyo nombre proviene del estado donde se descubrió, New York STATE) es producida por *Streptomyces noursei* y fue el primer antifúngico descubierto pero debido a su toxicidad se usa en tratamientos de la piel e infecciones bucales. La anfotericina B (su nombre proviene de su carácter anfotérico ya que posee propiedades de ácido y base) es producido por *Streptomyces nodosus* y también es tóxico (causa daños en el riñón) por lo que se administra monitorizado en el tratamiento de infecciones internas fúngicas.

7.- Otros antibióticos. El Cloranfenicol posee una estructura simple (nitrobenceno). Lo produce *Streptomyces venezuelae* aunque debido a su simplicidad resulta más económica su síntesis química. Causa como efecto secundario anemia aplásica (la médula ósea deja de producir nuevas células sanguíneas) por lo que su administración está limitada a la fiebre tifoidea, abscesos cerebrales e infecciones oculares. El cloranfenicol nunca debe administrarse durante largos períodos de tiempo.

III.- MODO DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS

En general, los antibióticos deben su toxicidad selectiva a las diferencias entre las células eucariotas y procariotas. Su eficacia tóxica es la consecuencia de su capacidad de inhibir una reacción bioquímica específica y esencial, bien sea para la célula eucariota o para la célula procariota. Para que el antibiótico ejerza su acción es necesario que llegue al foco infeccioso, penetre en las bacterias (por difusión o transporte activo) y alcance intracelularmente la concentración necesaria. Una vez dentro de la célula el antibiótico puede ser bacteriostático si inhibe la multiplicación de forma reversible, o bactericida si tiene un efecto letal. En general, cada grupo de antibióticos actúa preferentemente de una forma u otra.

Antibióticos bacteriostáticos: macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol.

Antibióticos bactericidas: betalactámicos, aminoglicósidos, polipeptídicos, polienos.

Los antibióticos de uso en clínica pueden ejercer su acción en una de las siguientes estructuras o funciones:

- 1.- Inhibición de la síntesis de la pared celular
- 2.- Alteración sobre la membrana citoplásmica
- 3.- Inhibición de la síntesis proteica
- 4.- Bloqueo de la síntesis de los ácidos nucleicos

1.- Inhibición de la síntesis de la pared celular. La pared celular de las bacterias está compuesta por peptidoglicano. Esta estructura, que es más gruesa en las G+, entre otras funciones protege a la célula de su destrucción por estallido en un medio normal, no hiperosmótico puesto que las bacterias tienen una gran presión osmótica interna (G+: 20 atmósferas; G-: 5 atmósferas).

Las células, debido a su crecimiento, están continuamente sintetizando nuevo peptidoglicano y transportándolo a su sitio adecuado en la pared celular. Varios antibióticos reaccionan con uno o varios de los enzimas que se requieren para completar este proceso originando que la célula desarrolle puntos frágiles en su pared celular debido a la síntesis de peptidoglicano deficiente, lo que origina que sea osmóticamente

frágil. Los antibióticos que producen este efecto se consideran bactericidas ya que la célula debilitada está sujeta a lisis. La mayor parte de estos antibióticos son activos frente a células en crecimiento ya que las células viejas no sintetizan peptidoglicano. Antibióticos que bloquean la síntesis de la pared celular:

Bacitracina. Bloquea el transporte de las subunidades de peptidoglicano a su posición en la pared celular.

Betalactámicos. Inhiben la síntesis de la pared celular en su última fase interfiriendo la transpeptidación. Son análogos estructurales de la D-alanil-D-alanina y por ello se considera que estos fármacos se unen a las transpeptidasas a las que inactivan irreversiblemente. Algunas penicilinas son menos efectivas frente a bacterias G- debido a que la membrana externa bloquea su paso al interior, aunque las penicilinas sintéticas y cefalosporinas tienen efecto también frente a G-.

2.- Alteración sobre la membrana citoplásmica. Una célula con la membrana dañada muere invariablemente por insuficiencia metabólica o lisis incluso cuando no está en crecimiento debido a que esta estructura es vital para todas las células ya que entre sus propiedades incluye el actuar como barrera de permeabilidad selectiva. Las sustancias que alteran esta estructura modifican la permeabilidad, permiten la salida de iones K y macromoléculas como los ácidos nucleicos y causan un efecto lítico. Desgraciadamente, debido a la presencia universal de membranas tanto en células microbianas como animales, la mayor parte de estos antibióticos son tóxicos para los humanos. Antibióticos que alteran la membrana citoplásmica:

Polimixinas. Interaccionan con los fosfolípidos de las membranas desorganizándolos y aumentando su permeabilidad originando una pérdida de metabolitos esenciales y la muerte bacteriana como resultado final. Las bacterias más susceptibles son las que tienen en su membrana un mayor contenido en fosfolípidos (G-).

Polienos. Los antibióticos poliénicos (nistatina, anfotericina B) son activos frente a hongos ya que forman complejos con los esteroides de las membranas de las células fúngicas originando poros hidrofílicos, lo que modifica la permeabilidad de la membrana.

3.- Inhibición de la síntesis proteica. La mayor parte de los inhibidores de la síntesis proteica reaccionan con el complejo ribosoma-mRNA. Aunque las células humanas también tienen ribosomas, los ribosomas de los eucariotas son diferentes en tamaño y estructura de los ribosomas de los procariotas (80S y 70S) por lo que estos antimicrobianos tienen una acción selectiva frente a bacterias. Antibióticos que inhiben la síntesis proteica:

Aminoglicósidos (estreptomina, gentamicina). Actúan uniéndose específicamente y de forma irreversible a un receptor proteico de la subunidad 30S de los ribosomas (en el caso de la estreptomina, la proteína P10). Esta unión causa, por un lado, el bloqueo de la actividad normal del complejo de iniciación, con lo que se detiene la síntesis proteica y, por otro, distorsiona el codón del locus A, provocando la incorporación de un aminoácido distinto al codificado. De esta manera se forman proteínas anómalas.

Tetraciclinas. Se unen a la subunidad 30S de los ribosomas bloqueando la fijación del

aminoacil-tRNA al locus A parando la síntesis de proteínas.

Cloranfenicol. Se une a la subunidad 50S de los ribosomas impidiendo la transferencia al inhibir la peptidiltransferasa y, por ello, la transpeptidación.

Macrólidos (eritromicina). También actúan sobre la subunidad 50S de los ribosomas, impidiendo la translocación, es decir, el paso del peptidil-tRNA del locus A al locus P, previa liberación del tRNA.

4.- Bloqueo de la síntesis de los ácidos nucleicos. La biosíntesis de moléculas de RNA y DNA consiste en una larga serie de reacciones catalizadas por enzimas que al igual que cualquier otro proceso complejo es susceptible de romperse en diferentes puntos. Una inhibición en un punto de la secuencia puede bloquear las reacciones posteriores. Los antibióticos que interfieren en la síntesis de ácidos nucleicos esencialmente actúan bloqueando la síntesis de sus componentes, inhibiendo la replicación o parando la transcripción.

Compuestos que bloquean la síntesis de ácidos nucleicos:

Sulfamidas (quimioterápicos sintéticos). Se denominan antimetabolitos debido a que interfieren un proceso metabólico esencial en las bacterias. Las sulfamidas son análogos estructurales de un compuesto metabólico natural, el PABA (ácido para-aminobenzoico) que es necesario para que las bacterias puedan sintetizar ácido fólico que a su vez es un componente del coenzima ácido tetrahidrofólico que a su vez participa en la síntesis de purinas y ciertos aminoácidos. Una molécula de sulfonamida tiene gran afinidad por el sitio donde se une el PABA al enzima (dihidro-pterato sintetasa) que sintetiza ácido fólico. Si esto ocurre se bloquea la síntesis de ácido fólico, lo cual provoca que exista una cantidad insuficiente de ácido fólico con lo que se bloquea la síntesis de ácidos nucleicos. Aunque los humanos requieren también ácido fólico en la síntesis de ácidos nucleicos, los humanos no pueden sintetizar ácido fólico; éste es un nutriente esencial (vitamina) que se obtiene exógenamente a través de la dieta. Ya que los humanos carecen de este sistema enzimático especial para incorporar el PABA al ácido fólico, su metabolismo no puede ser inhibido por las sulfamidas.

IV.- OTROS AGENTES ANTIMICROBIANOS SINTETICOS DE USO CLINICO

Trimetropin. Es un agente antibacteriano sintético (pirimidina sintética) que no es una sulfamida pero se usa en combinación con ellas para tratar infecciones del tracto urinario, respiratorio y gastrointestinal debido a su acción sinérgica al inhibir al enzima dihidrofolato reductasa de las bacterias ya que el enzima humano tiene diferente estructura.

Nitrofuranos. Son derivados del furfural al que se le ha añadido un grupo nitro creando un nitrofurano. Estos compuestos inhiben la síntesis de proteínas. La nitrofurantoina se utiliza en infecciones urinarias ya que se excreta por los riñones y se concentra en la orina.

Isoniazida. Se usa para tratar la tuberculosis ya que es bactericida frente a

Mycobacterium tuberculosis pero sólo frente a células en crecimiento. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud aunque es un análogo estructural de la piridoxina (vitamina B6) por lo que puede bloquear las reacciones bioquímicas en las que esté involucrada la vitamina B6.

Quinolonas. Son derivados de la quinina. El ácido nalidíxico es una quinolona que inhibe la síntesis de DNA en bacterias G- al inhibir la DNA girasa. Se usa contra las infecciones del tracto urinario.

V.- BASES PARA LA UTILIZACION CLINICA DE LOS ANTIMICROBIANOS

Existen más de 5000 antibióticos de los cuales sólo unos 100 se utilizan en la práctica clínica. Para que un compuesto químico sea considerado un agente quimioterapéutico ideal para tratar las infecciones microbianas debe reunir las siguientes cualidades:

- 1.- Debe ser capaz de destruir o inhibir muchos tipos de microorganismos patógenos. Será mejor cuanto mayor sea el número de especies microbianas afectadas. Los antibióticos más utilizados son los de amplio espectro.
- 2.- Debe inhibir a los microorganismos de tal manera que se evite el desarrollo de microorganismos patógenos resistentes al antibiótico.
- 3.- No debe producir efectos secundarios no deseables en el paciente tales como reacciones alérgicas, daño al sistema nervioso, a los riñones o irritaciones del tracto gastrointestinal.
- 4.- No debe eliminar la microbiota normal del tracto intestinal o de otras áreas del cuerpo ya que estos microorganismos juegan un papel importante al evitar el crecimiento de microorganismos patógenos y por lo tanto de infecciones.
- 5.- Si el agente se administra oralmente, no debe inactivarse por los ácidos del estómago y debe absorberse desde el tracto intestinal al cuerpo. Si la administración es parenteral, no debe inactivarse por la unión a proteínas de la sangre.
- 6.- Debe ser altamente soluble en los fluidos corporales ya que debe estar en solución para ser activo.
- 7.- Debe de alcanzar una concentración lo suficientemente alta en los tejidos o la sangre del paciente para poder matar o inhibir a los microorganismos causantes de la enfermedad.

Desgraciadamente no existe ningún antibiótico que reúna todas estas características; es por lo que siempre se deben hacer comparaciones entre los distintos agentes existentes para seleccionar el mejor en el tratamiento de una infección específica.

VI.- METODOS UTILIZADOS PARA LA VALORACION Y SELECCION DE ANTIBIOTICOS

Antes de llevar a cabo una terapia antimicrobiana es importante conocer al menos tres factores:

- 1.- Naturaleza del microorganismo causante de la infección.
- 2.- Grado de sensibilidad del microorganismo a diferentes antibióticos.
- 3.- Historial médico del paciente.

No todos los agentes infecciosos requieren llevar a cabo pruebas de susceptibilidad. En infecciones causadas por hongos estas pruebas son difíciles y a veces innecesarias. También existen ciertos grupos de bacterias como los estreptococos A y todos los anaerobios (excepto Bacteroides) que generalmente son sensibles a la penicilina. En estos casos no son necesarias las pruebas de susceptibilidad salvo que el paciente sea alérgico a la penicilina.

Las pruebas de susceptibilidad son necesarias en aquellos grupos de bacterias que comunmente presentan resistencias, fundamentalmente Staphylococcus, Neisseria gonorrhoeae, ciertos estreptococos (S. pneumoniae y S. faecalis) y los bacilos aerobios entéricos G-.

Métodos microbiológicos

1.- Técnica de dilución en tubo. En el método de dilución en tubo se utilizan una serie de tubos que contienen un medio de cultivo estéril y varias concentraciones de cada uno de los antibióticos que se van a ensayar. Todos los tubos se inoculan con el microorganismo que va a ser ensayado y se incuban a la temperatura óptima de crecimiento del microorganismo. Posteriormente se examinan los tubos para determinar en cuáles de ellos se ha inhibido el crecimiento del microorganismo. También se calcula la concentración mínima inhibitoria (CMI) que es la concentración más baja que es capaz de prevenir el crecimiento del microorganismo. Aquellos antibióticos que tengan la CMI más baja deberán ser los que tengan la mayor actividad antimicrobiana frente al patógeno.

2.- Técnica de difusión en placa. En este método se incuba el microorganismo en una placa Petri con medio de cultivo solidificado sobre la que se añaden discos de papel impregnados con una cantidad conocida de antibiótico. Después de la incubación se observan en la placa la presencia de zonas claras alrededor de los discos llamadas halos de inhibición. La ausencia de un halo significa que el microorganismo es resistente al antibiótico. Por el contrario y por regla general, cuanto mayor es el halo más efectivo es el antibiótico. Este método se puede utilizar también para determinar la CMI al utilizar discos con distintas concentraciones de un mismo antibiótico.

VII.- CONSIDERACIONES A TENER EN CUENTA AL UTILIZAR ANTIBIOTICOS

1.- Aproximadamente se recetan 200 millones de antibióticos al año en Estados Unidos. Se estima que la mitad de estas prescripciones son inapropiadas debido a que el origen

de la infección es viral.

2.- El abuso de antimicrobianos en los hospitales como medida de profilaxis en las operaciones quirúrgicas está incrementando la resistencia antimicrobiana sin realmente beneficiar en muchos casos al paciente.

3.- Existe una tendencia a utilizar antibióticos de amplio espectro para combatir infecciones menos graves lo que puede originar superinfecciones así como reacciones tóxicas. Las tetraciclinas y cloranfenicol se siguen recetando rutinariamente para combatir infecciones que podrían ser tratadas más eficientemente con otros antibióticos menos tóxicos y con un espectro más limitado.

4.- Muchos antibióticos se recetan sin identificar al microorganismo o realizar antibiogramas, incluso cuando dichos ensayos están claramente aconsejados.

5.- Normalmente se recetan los antibióticos más caros cuando otros más baratos son igual de efectivos. Dentro de los antibióticos más caros están las cefalosporinas y algunas tetraciclinas, que son los antibióticos más recetados.

6.- Muchas personas se automedican antibióticos. No es aconsejable dispensar antibióticos sin receta médica.