

Importancia y limitaciones de la utilización de los antimicrobianos

Los microorganismos han sido los protagonistas de la situación sanitaria en todo el mundo durante mucho tiempo al ser responsables de las enfermedades infecciosas que se difunden a amplios sectores de la población como infecciones comunitarias.

Los niveles elevados de pobreza se hallan estrechamente relacionados con la mayor incidencia de enfermedades de etiología microbiana, donde el control y la erradicación en algunos casos presentan grandes dificultades, por ello persisten en muchos casos como grandes epidemias. En los países desarrollados el saneamiento ambiental, el control sanitario de los alimentos, la correcta higiene personal y la implantación de las vacunas y antimicrobianos han reducido las enfermedades infecciosas en su vertiente colectiva, dando lugar a un nuevo patrón epidemiológico de las enfermedades. En este sentido se acentúan las infecciones, sobre todo en determinados pacientes a los que se mantiene vivos en situación de gran deterioro: neoplásicos, inmunodeprimidos traumatizados en Unidades de Cuidados Intensivos, etc., que son sometidos a diversas exploraciones instrumentales que facilitan la infección por gérmenes oportunistas de su propia flora o por microorganismos ambientales, resistentes a muchos antibióticos.

El descubrimiento y empleo de los antimicrobianos a mediados de este siglo abrió un camino de enormes dimensiones y dio lugar a un general optimismo, al vislumbrar la posibilidad no sólo de curación de los procesos patológicos por infecciones bacterianas, sino que además se pensó que las enfermedades causadas por estos microorganismos desaparecerían y pasarían a la historia como fenómenos ya superados por el hombre. La realidad actual es muy diferente de estos optimistas pronósticos.

La introducción de las sulfamidas en la práctica clínica a mediados de los treinta inició la era moderna de la terapéutica antimicrobiana. Con posterioridad se descubrieron y utilizaron los antibióticos, sustancias químicas complejas producidas por microorganismos del suelo, a diferencia de los quimioterápicos, que son productos con actividad antibacteriana obtenidos por síntesis química. En muchos casos se modifican químicamente moléculas de origen natural con el fin de mejorar sus propiedades. Por ello, en la actualidad se suele utilizar el término an-

timicrobiano para designar a todas las sustancias, con independencia de su origen, que actuando sobre la estructura o una etapa esencial y específica del metabolismo bacteriano son capaces de inhibir el crecimiento o destruir algunos microorganismos.

Para que los antimicrobianos puedan usarse eficazmente en quimioterapia deben ser tóxicos selectivos para el patógeno microbiano con una mínima toxicidad para el huésped humano. Varias estructuras o vías metabólicas son propias de las bacterias y permiten el ataque selectivo, bien porque la célula del mamífero sea diferente o porque la sensibilidad de la bacteria a la inhibición del fármaco sea mayor.

Estas diferencias estructurales y metabólicas entre células eucariotas y procariotas permiten una clasificación racional y comprender el mecanismo de acción de muchos antimicrobianos.

Un grupo importante de antimicrobianos actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular, estructura específica de las bacterias, que las protege de la lisis osmótica debido a que el interior de la bacteria es hiperosmolar con relación al medio. La pared bacteriana está compuesta por un polímero denominado peptidoglicano que se sintetiza en varias etapas. Según el nivel a que se efectúa el bloqueo enzimático se diferencian diversos antibióticos: betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes), glucopéptidos (vancomicina, tecoplanina). En los glucopéptidos el tamaño de su molécula impide la penetración a través de la membrana externa de los gramnegativos de modo que su espectro incluye sólo los grampositivos. La acción es bactericida por lisis osmótica y activación de enzimas autolíticas bacterianas. Para ejercer su acción los betalactámicos requieren que las bacterias se encuentren en fase de crecimiento, por lo que no deben asociarse con antibióticos bacteriostáticos.

Otro grupo de antibióticos actúan alterando tanto la permeabilidad de las membranas externas como la membrana citoplasmática de las bacterias gramnegativas. Este grupo incluye las polimixinas, polipéptidos cíclicos básicos con acción bactericida. Como la estructura de las membranas de los mamíferos es similar a la de las bacterias, no es posible una acción selectiva absoluta y por ello se trata de fármacos tóxicos.

Una nueva posibilidad surge de la diferente composición del ribosoma bacteriano y el de los mamíferos, permitiendo obtener compuestos selectivos por inhibición de la síntesis proteica. Los aminoglucósidos (gentamicina, kanamicina, tobramicina, estreptomycin, netilmicina y amikacina) ejercen su efecto bactericida uniéndose de forma irreversible a la subunidad 30 S del ribosoma bacteriano, bloqueando el inicio de la síntesis proteica. Los macrólidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina) se unen específicamente a la subunidad 50 S del ribosoma bacteriano inhibiendo la elongación de la cadena proteica. Las lincosamidas (clindamicina y lincomicina) difieren estructuralmente de los aminoglucósidos, pero también se unen a la subunidad 50 S del ribosoma bacteriano; sin embargo, difieren en su espectro antibacteriano. Las tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina y minociclina) se unen reversiblemente a la subunidad 30 S del ribosoma, bloqueando la unión aminoacil-ARNt al complejo ARN-ribosoma. La especificidad para las bacterias de las tetraciclinas depende de su selectividad por los ribosomas bacterianos diferentes a los de los mamíferos y además de un sistema de transporte al interior de la célula bacteriana que no se encuentra en las células de los mamíferos.

Otro grupo de compuestos antibacterianos son capaces de inhibir la síntesis o la actividad de los ácidos nucleicos. Las quinolonas, como el ácido nalidíxico y sus derivados fluorados (norfloxacina, ciprofloxacina y diversos compuestos de síntesis), bloquean la síntesis del ADN con acción bactericida al inhibir la girasa, enzima responsable del superenrollamiento negativo del ADN con formación indispensable para su replicación. La rifampicina, además de agente antituberculoso, es un antibiótico que actúa sobre diversas bacterias bloqueando la polimerasa del ARN dependiente del ADN que es específica de ciertas bacterias. La nitrofurantoína es un compuesto sintético cuyo anillo nitrofurano es reducido por una enzima bacteriana generando productos intermedios que provocan la rotura del ADN. El metronidazol es un imidazol sintético activo frente a bacterias anaerobias y

protozoos, a través de la reducción del grupo nitro generando metabolitos tóxicos.

Otros antibacterianos del grupo de las sulfonamidas actúan como antimetabolitos frente a algunas bacterias que sintetizan ácido fólico, utilizando el ácido p.aminobenzoico (PABA). Dado que los mamíferos no son capaces de sintetizar el ácido fólico, sino que lo requieren como vitamina, las sulfonamidas no interfieren en el metabolismo de sus células. La asociación trimetropin-sulfametoxazol (cotrimoxazol) actúa sinérgicamente inhibiendo dos pasos del metabolismo bacteriano: la sulfamida bloquea la utilización del PABA, mientras que el trimetropín es un inhibidor competitivo de la dihidrofoloreductasa, enzima importante en la síntesis del ácido fólico. Esta asociación ha sustituido a la mayoría de las sulfamidas en terapéutica, ya que cubre una gran variedad de microorganismos gramnegativos y grampositivos y además es eficaz frente a *Pneumocystis carinii* y *Plasmodium vivax* y *falciparum*.

A pesar de esta gran variedad de posibilidades de actuación frente a las bacterias existen en la actualidad importantes limitaciones en la terapia antimicrobiana. La utilización indiscriminada de estos fármacos incrementa los gastos de la atención sanitaria, provoca efectos secundarios de carácter tóxico y pueden producirse interacciones desfavorables con otros fármacos. Sin embargo, uno de los aspectos más importantes que afectan al empleo de antibióticos es la creciente selección y difusión de microorganismos resistentes a los diferentes antimicrobianos. De hecho, las enfermedades infecciosas con nuevos agentes etiológicos y diversas modalidades de transmisión han recibido un impulso adicional de los países desarrollados como consecuencia de la progresión de la resistencia bacteriana, expresión de la gran capacidad de adaptación de estos microorganismos.

J. Oromí Durich

Profesor titular de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Universidad de Barcelona.

