

Antibióticos: Moléculas que curan

Mario Fernández Zertuche
Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
Miembro de la Academia de Ciencias de Morelos

En las clases de Historia con frecuencia se habla de las grandes epidemias de la humanidad, cólera, peste, fiebre, tifoidea o tuberculosis que acababan con pueblos enteros. En el siglo XIX la probabilidad de morir por enfermedades infecciosas era de un 40%, lo que incitaba a la búsqueda de curas, tanto de manera rigurosa como con formas y remedios esotéricos. Este tipo de sucesos ha desaparecido prácticamente y cuando tragedias como brotes de cólera después de un huracán (Haiti, 2010), la influenza (México, 2009) o el ébola (Nigeria, 2014), es muy común que las noticias enfatizan el trabajo que diferentes grupos de investigadores hacen por encontrar la forma más eficaz de acabar con el organismo causante de estas enfermedades.

El ataque a las enfermedades infecciosas ha sido, desde la antigüedad, una tarea que ha empleado diferentes armas: el extracto de algunas plantas y hongos de algunos quesos. Louis Pasteur, en el Siglo XIX, descubrió que algunas bacterias saprofitas, bacterias que se alimentan de los desperdicios de alimentos generados por el propio organismo, podían destruir gérmenes del ántrax, enfermedad causada por el *Bacillus anthracis*, microbio que vive en la tierra. En Alemania, Rudolf von Emmerich aisló una sustancia que podía destruir los gérmenes del cólera y la difteria en un tubo de ensayo. Estos importantes hallazgos no llegaron a convertirse en un tratamiento de las enfermedades en los humanos. Un enfoque distinto, fue el que Paul Ehrlich intentó, sintetizar nuevos compuestos químicos capaces de atacar de manera selectiva microorganismos infecciosos sin lesionar los tejidos del huésped. Después de muchísimas pruebas, sintetizó e identificó el salvarzán, el único tratamiento selectivo contra la sífilis. Esto ocurrió al inicio del siglo pasado.

En 1928, en Londres, Alexander Fleming descubrió un hongo de la familia *Penicillium* que producía una sustancia con una notable actividad microbiana, marcando así el inicio de la era de los antibióticos. En su narración, el descubrimiento de la Penicilina ocurrió la mañana del viernes 28 de septiembre de 1928 cuando estudiaba cultivos bacterianos de *Staphylococcus aureus* en el

Hospital St. Mary en Londres, hoy parte del Imperial College. Al regresar a su trabajo después de un mes de vacaciones, observó que muchos cultivos estaban contaminados y los eliminó en una bandeja con un desinfectante. Afortunadamente, en ese momento recibió la visita de un antiguo compañero y al mostrarle lo que estaba haciendo, observó en algunas de las placas que aún no habían sido lavadas, que alrededor del hongo contaminante no había colonias de bacterias, se había generado un halo de

El descubrimiento de la penicilina marcó un antes y un después en el tratamiento de las enfermedades infecciosas; por ello, Fleming, Florey y Chain compartieron el Premio Nobel de medicina en 1945 (Figura 1). Actualmente, la penicilina es el antibiótico más conocido, y ha sido empleado para tratar múltiples enfermedades infecciosas, como la sífilis, la gonorrea, el tétanos o la escarlatina. De hecho es posible observar que a partir de su uso, la esperanza de vida promedio de la especie humana ha aumentado casi 30 años.



Figura 1. Los Premios Nobel de Medicina 1945. A. Flemings, E. Chain y H. Florey.

transparencia. Sospeché que del hongo contaminante emanaba una sustancia inhibitoria y fue así como se descubrió el primer antibiótico que nombró Penicilina por el hongo *Penicillium aureus* y luego *Penicillium chrysogenum*, productores de esta sustancia.

El primer uso de la penicilina en humanos tuvo que esperar 15 años hasta que Ernst Boris Chain y Howard Walter Florey desarrollaron un método de purificación de la penicilina. Los resultados fueron muy sorprendentes, aún con niveles bajos de penicilina curaban infecciones muy graves y salvaban muchas vidas. Durante la segunda guerra mundial, una elevada tasa de mortalidad cobraba la vida de miles de soldados combatientes a consecuencia de las infecciones causadas por las heridas. Por ello, mientras en el frente ruso empleaban con cierta efectividad pomadas hechas con ajo, Estados Unidos e Inglaterra emprendieron un programa masivo de desarrollo del antibiótico de Fleming en el que participaron un número muy grande de científicos de Universidades y compañías farmacéuticas. Esto tuvo como resultado una producción de la penicilina que garantizó su uso rutinario y que permitió salvar la vida de miles de personas en el mundo. Desde mediados de la década de 1940, se volvió ampliamente accesible para el público en general.

Una vez que se establecieron las metodologías de purificación del antibiótico de Fleming fue posible identificar su estructura molecular. La penicilina de Fleming, Penicilina G en la Figura 2, se caracteriza por tener un ciclo de cuatro miembros (marcado en azul) unido a un ciclo de cinco (marcado en negro) y otro fragmento que aparece en rojo. Al

el grupo rojo puede substituirse por otros. Esa substitución condujo a moléculas como la penicilina V y la amoxicilina, esta última muy eficiente en el tratamiento de diversas infecciones. Cuando apareció la penicilina, todas las bacterias eran sensibles a ella, sin embargo, tres años después, cuando la medicina creía tener resuelto el problema de las enfermedades infecciosas, una sorpresa muy desagradable alarmó a todos: las bacterias evolucionan rápidamente y con ello superaron la barrera de los antibióticos haciéndose resistentes a ellos a través de varios mecanismos. Algunas bacterias producen

funcionado a un ciclo de seis (marcado en negro) como se ilustra en la parte inferior de la Figura 2. La cefalosporina C, aislada de cultivos de *Cephalosporium acremonium* puede ser transformada químicamente para la preparación de otras penicilinas semi-sintéticas. Así, la modificación química en las posiciones 3 y 7 dio como resultado el Cefaclor, que se utiliza principalmente en bronquitis, neumonías e infecciones del tracto urinario.

El período 1940-1970 ha sido considerado como el período de oro en el descubrimiento de antibióticos, tanto de origen natural como sintéticos que comparten un mismo modo de acción, la inhibición de la síntesis de proteínas de la bacteria. Dentro de este grupo, aparecieron las tetraciclinas, otro tipo de antibióticos de origen natural, aisladas originalmente de bacterias de la familia *Streptomyces*. El primero utilizado en la medicina fue la clortetraciclina (Figura 3). Posteriormente el reemplazo de un cloro por hidrógeno (marcado en rojo) condujo a la tetraciclina. Otro antibiótico obtenido por modificación química de la clortetraciclina es la doxiciclina (marcado en rojo) utilizada en infecciones del tracto respiratorio, urinario, infecciones oculares, cólera y malaria.

La eritromicina, que pertenece a una clase de antibióticos llamados macrólidos se caracterizan por tener estructuras cíclicas muy grandes. La eritromicina fue el primer antibiótico macrólido aislado del hongo *Saccharopolyspora erythraea* y es particularmente útil en pacientes que son alérgicos a la penicilina. Un análogo sintético obtenido por modifica-

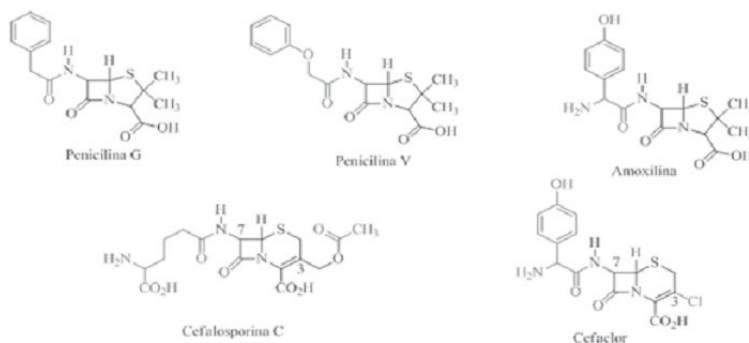


Figura 2. Estructuras de antibióticos tipo Penicilina. Nótese que el fragmento marcado en azul es común a todos ellos, es indispensable para la actividad antimicrobiana.

conocer la estructura exacta, es posible diseñar procesos de síntesis para obtener una molécula idéntica a la producida por los hongos o bien, variaciones sobre un mismo tema. Así fue como se descubrió que el núcleo formado por el ciclo de cuatro unido al ciclo de cinco miembros es esencial para la actividad antibiótica y

La estrategia que resultó en el amplio uso de la penicilina ha ocurrido también en otros casos. Las cefalosporinas, por ejemplo, son otro tipo de antibióticos con una estructura química muy parecida a la de las penicilinas. Estas poseen el ciclo de cuatro miembros (marcado en azul) ahora

funcionado a un ciclo de seis (marcado en negro) como se ilustra en la parte inferior de la Figura 2. La cefalosporina C, aislada de cultivos de *Cephalosporium acremonium* puede ser transformada químicamente para la preparación de otras penicilinas semi-sintéticas. Así, la modificación química en las posiciones 3 y 7 dio como resultado el Cefaclor, que se utiliza principalmente en bronquitis, neumonías e infecciones del tracto urinario.

ACADEMIA DE CIENCIAS DE MORELOS, A.C.

¿Comentarios y sugerencias?, ¿Preguntas sobre temas científicos? CONTACTANOS: editorial@acmor.org.mx



ticos de origen natural; el primero de esta clase, la estreptomina, fue descubierta por Waksman y Shatz en 1943. A los pocos años de su descubrimiento, millones de pacientes con tuberculosis fueron tratados con estreptomina, disminuyendo de manera radical la tasa de mortalidad de esta enfermedad. Waksman obtuvo el Premio Nobel de medicina en 1950.

Como era de esperarse, a los pocos años de su introducción aparecieron las bacterias resistentes a este antibiótico. Sin embargo, como resultado de diversos programas de investigación se descubrió la Tobramicina, Kanamicina A y la Amikacina. La Amikacina se prepara químicamente al introducir un fragmento de gama-aminoácido hidroxilado (mostrado en rojo) a la Kanamicina A.

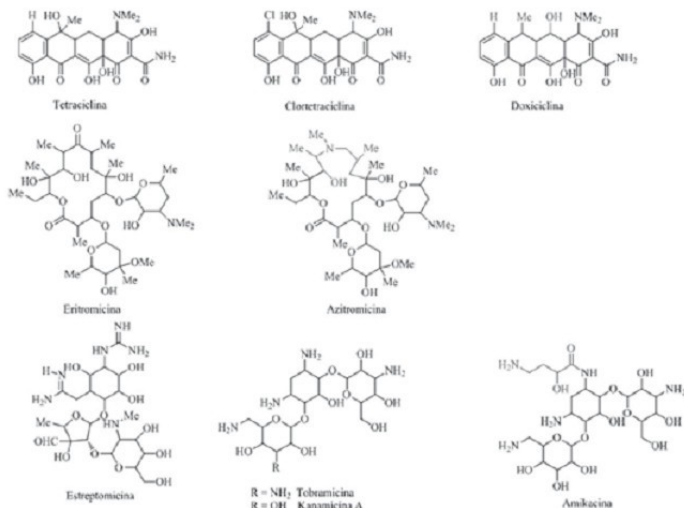


Figura 3. Tetraciclinas, Macrólidos y Aminoglicósidos

Las fluoroquinolonas, como el ciprofloxacino, son un tipo de antibióticos 100% sintéticos con una estructura base de quinolona (marcada en azul), Figura 4. La actividad antimicrobiana de las quinolonas fue descubierta desde hace más de 50 años al observar que varios intermediarios usados en la síntesis de la cloroquina, fármaco utilizado en el tratamiento de la malaria, tenían propiedades antibactericidas. Cuando los químicos modificaron la estructura de las quinolonas, observaron que la introducción de átomos de fluor (F), incrementaban su actividad como antibióticos al igual que la presencia de un ciclo de tres como en el caso del Ciprofloxacino. La presencia de un ciclo de seis con dos átomos de nitrógeno como en el Levofloxacino fue muy beneficioso, este ciclo incrementa la solubilidad del anti-

biótico en medios acuosos, lo que facilita su eliminación y reduce efectos colaterales.

Las oxazolidinonas como el Linezólido o Eperozólido (parte inferior de la Figura 4) son

permitiendo contrarrestar muchos problemas de resistencia. El linezólido fue el primer antibiótico nuevo en un período de 40 años ya que los antibióticos nuevos introducidos al merca-

las enfermedades infecciosas en el siglo XX. En 1900 las tres primeras causas de muerte en los países desarrollados eran por enfermedades infecciosas. Sin embargo, a lo largo del si-

2015 a tres científicos que trabajan en el área de antibióticos: William Campbell y Satoshi Omura, por el descubrimiento de la Ivermectina, una mezcla 80:20 de la Avermectina B₁ y B_{1a}, la cual reduce de una manera muy significativa la expansión de varias enfermedades parasitarias, y Youyou Tu de la Academia China de Medicina Tradicional, por el descubrimiento de la Artemisinina, un producto natural con una acción más rápida que los medicamentos actuales contra la malaria *falciparum* (Figura 5). El conocimiento actual sobre los mecanismos de duplicación y resistencia de bacterias, permite entrever que los antibióticos nuevos que se desarrollen en el futuro sean compuestos completamente sintéticos en su origen, inspirados en un gran variedad de productos naturales, con gran especificidad por un sitio de acción y una adecuada resistencia a la inactivación por los mecanismos de resistencia antibiótica. Vivimos en una época donde la química muchas veces no es muy apreciada, tal vez por no conocer como esta ciencia contribuye al bienestar humano. No obstante, a través de la síntesis orgánica, se pueden crear moléculas de gran valor, que pueden contribuir a curar enfermedades graves y mejorar la calidad de vida de los seres humanos.

En el período 1960-2000 fueron obtenidos por modificación química de otros previamente conocidos. Los antibióticos suponen el logro más importante contra

do en el período 1960-2000 fueron obtenidos por modificación química de otros previamente conocidos. Los antibióticos suponen el logro más importante contra

Es interesante hacer notar que la Academia de Ciencias de Suecia otorga nuevamente el Premio Nobel de Medicina

Bibliografía
Corey, E.J.; Czako, B.; Laszlo, K. *Molecules and Medicine*. Wiley, New York, 2007.
Nicolau, K.C.; Montagnon, T. *Molecules That Changed the World*. Wiley-VCH, Weinheim, 2008.
Patrick, G.L. *An Introduction to Medicinal Chemistry*. Oxford, Inglaterra, 2013.

Para actividades recientes de la Academia y artículos anteriores puede consultar: www.acmor.org.mx

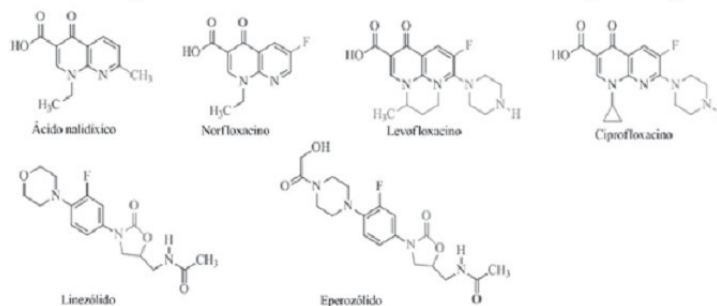


Figura 4. Quinolonas y Oxazolidinonas, antibióticos 100% sintéticos

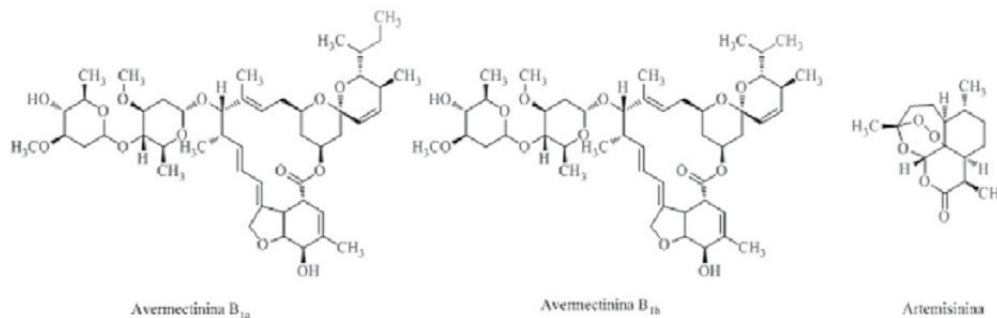


Figura 5. Estructura química de la Ivermectina y Artemisinina.