

Es realmente difusa la barrera entre la revisión de la investigación de un tema especializado y una contribución para la actualización docente. Esta sección recoge artículos de revisión adecuados para la enseñanza.

La penicilina, pionera de la era de los antibióticos

Marisol Sanjurjo B.*

En las civilizaciones más antiguas de todo el mundo, eran utilizados emplastos de lodos y plantas machacadas, aplicadas directamente sobre heridas y abscesos, ya que desde entonces eran conocidas sus propiedades antibióticas. Desde luego, aquellos hombres ignoraban que en esos lodos podrían existir microorganismos como el *Streptomyces lincolnensis*, de donde se aisló la lincomicina.

Pero fue el descubrimiento de la penicilina lo que inició la “Era de los Antibióticos”, que tantas vidas ha salvado en condiciones de vida normales y principalmente en guerras, epidemias y todo tipo de siniestros.

Es justo mencionar que también las sulfas han jugado un papel muy importante. En 1929, Gerhard Domag, tomando como base los estudios de Erlich sobre colorantes, salvó la vida de su hija Hildegarde que se estaba muriendo de una septicemia, administrándole el colorante rojo Prontosil, por lo que le fue otorgado el Premio Nobel en 1939, diez años más tarde.

Las sulfonamidas salieron al mercado en 1935, iniciándose la quimioterapia, es decir el tratamiento de enfermedades por medio de agentes químicos capaces de destruir al parásito u organismo infeccioso causantes de la enfermedad, sin afectar al hombre o animal huésped.

En 1928 se produjo uno de los accidentes más famosos en la historia de la ciencia. Uno de los cultivos del hospital-laboratorio del doctor Alexander Fleming (bacteriólogo escocés), se contaminó accidentalmente con un hongo verde que se reproduce por esporas, denominado *Penicillium notatum*. Fleming observó que los gérmenes del área contaminada morían, por lo que concluyó que el hongo contenía una sustancia que las destruía, que fue llamada “penicilina”. Lamentablemente, por falta de fondos no pudo continuar su estudio, pero los reyes de Inglaterra le otorgaron el título de *Sir*.

Pasaron los años y, en 1938, H.W. Florey, patólogo australiano, y Ernest Chain, químico alemán, —colegas en la Universidad de Oxford— se unieron para buscar drogas antibacterianas. Purificaron parcialmente la penicilina de Fleming, probando su potencia y amplio espectro; pero su cultivo para la producción en masa era difícil, ya que para obtener la penicilina suficiente para medio tratamiento de un enfermo era necesario el cultivo de 300 matraces. Entonces emigraron a los Estados Unidos en donde continuaron sus estudios.

En 1945 les fue otorgado a Fleming, Florey y a Chain el Premio Nobel.

En 1943 se encontró una nueva especie de *Penicillium*, el *Penicillium crysogenum* que daba un mejor rendimiento. Se hizo además un cambio en el medio de cultivo, al sustituir las levaduras por “cornsteep” se logró aumentar 10 veces el rendimiento.

Los ingenieros bioquímicos W. Dunn y colaboradores aportaron nuevas técnicas para el cultivo en gran escala, sustituyendo los cultivos superficiales por técnicas de fermentación profunda en grandes tanques, con lo que dio inicio la producción de penicilinas biosintéticas y semisintéticas.

Al terminar la Segunda Guerra Mundial, ya había penicilina en cantidad suficiente. La penicilina G salió a mercado en 1941, pero fue utilizada por vez primera en la guerra entre Túnez y Sicilia, en 1942.

A pesar de haberse descubierto antes, el primer antibiótico utilizado en la práctica médica fue la tirotricina (1939) por el microbiólogo René Dubois, químico francés-americano, quien diez años después aisló la gramicidina del *Bacillus brevis*, muy utilizada en otorrinolaringología. Ambos antibióticos son tóxicos aplicados por vía intramuscular (destruyen los glóbulos rojos), por lo que su uso es tópico (ungüentos, soluciones, aspersiones nasales, etcétera).

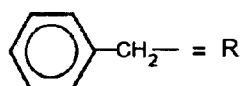
Del *P. notatum* se aislaron también xaltocilinas, son varias muy semejantes entre sí, y del *P. griseofulvum* se aisló la griseofulvina (antimicótico), en 1939.

Se consideran penicilinas naturales las producidas por microorganismos, como son:

*Facultad de Química, UNAM, 04510, México, D.F.

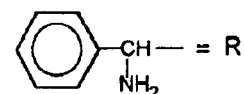
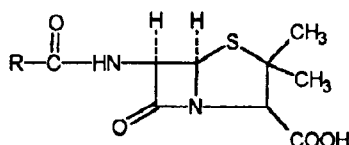
Recibido: 12 de octubre de 1996;

Aceptado: 10 de enero de 1997.

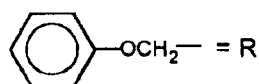


PENICILINA G
(1965)

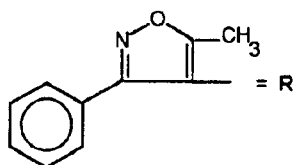
FÓRMULA GENERAL PENICILINAS



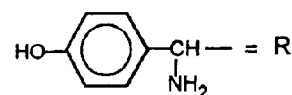
AMPICILINA
(1961)



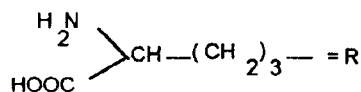
PENICILINA V
(1953)



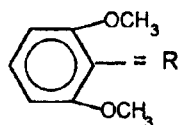
OXACILINA
(1961)



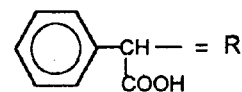
AMOXICILINA
(1969)



PENICILINA N
(1953)



METICILINA



CARBENICILINA

Figura 1.

- penicilina G (bencilpenicilina, 1941)
- penicilina K (heptilpenicilina)
- penicilina N (D-aminocarboximetilpenicilina, 1953)

Se consideran semisintéticas las obtenidas haciendo cambios en el medio de cultivo, como son la penicilina S y la penicilina V (fenoxi-metilpenicilina), que salió al mercado en 1953. Se obtiene agregando al caldo de *Penicillium*, levaduras autolisadas como fuente de proteínas y 2 fenoxietanol (Brandt y colaboradores, 1953). La síntesis total fue realizada por Sheenan, Henery-Logan (1959). Otras penicilinas semisintéticas se obtienen haciendo cambios en la molécula de la penicilina.

La estructura de la penicilina, aunque se sugirió en 1943 por investigadores de Oxford y Merck, fue dilucidada en 1945 utilizando técnicas de degradación y cristalografía por rayos X. Esto permitió distinguir las penicilinas antes mencionadas

Todas las penicilinas tienen una estructura seme-

jante: un anillo β lactámico de cuatro miembros, condensado con uno de tiazolidina, de ahí que sean conocidas como penicilinas β lactámicas. Solamente difieren en el radical (R) (figura 1), lo que ocasiona variaciones en sus propiedades: toxicidad, solubilidad, actividad terapéutica, etcétera.

Seehan y colaboradores trabajaron en la síntesis total de la penicilina, obteniendo en 1958 el precursor, el ácido 6-amino penicilánico, que es el intermediario de penicilinas sintéticas; un año más tarde, Batchelor, Doyle, Nayler y Rolison efectuaron su industrialización.

En un principio, la más utilizada fue la G (bencil penicilina), la cual actúa sobre bacterias Gram positivas y algunos cocos, tanto positivos como negativos, con excepción del estafilococo, que tiene una enzima (penicilinasasa), que destruye el antibiótico al abrir el anillo β lactámico. Para evitar esto se han obtenido penicilinas semisintéticas penicilinas-resistentes, como son:

- Oxaciclina (5-metil,3-fenil,4-isoxazolilpenicilina) Doyle y cols. 1961
- Meticiclina (2,6-dimetoxifenilpenicilina) Doyle y cols., 1962
- Nafticilina (2-etoxi,1-naftilpenicilina)

En estas penicilinas, el anillo aromático del radical R se encuentra mono- o disustituido, en posición *orto*, por lo que el impedimento estérico obstaculiza la acción de la penicilinas sobre el anillo β lactámico. Este anillo también puede abrirse debido a otros factores, como es una fuerte acidez en el estómago (pH = 2), de ahí que se aconseje tomar a las penicilinas acompañadas de un antiácido. La penicilina también es inactivada por agentes oxidantes.

Algunas penicilinas son llamadas de “amplio espectro” por ser activas contra muchos gérmenes, incluyendo el estafilococo. Pueden ser administradas por vía oral y son penicilinas y ácido resistentes. Su inconveniente es que pueden presentar lo que se conoce como “sensibilización cruzada”, por lo que siempre que sea posible es preferible hacer un antibiograma para determinar cuál es el antibiótico más adecuado para atacar al agente patógeno causante de la enfermedad. Sin embargo, son muy útiles cuando se requiere una respuesta rápida y cuando no han dado buenos resultados otras penicilinas.

Los alcoholes inactivan la penicilina, por lo que se recomienda no ingerir bebidas alcohólicas durante el tratamiento. A este tipo de penicilinas pertenecen:

- Ampicilina (α -aminobencilpenicilina). Fue obtenida por Doyle y salió al mercado en 1961. Tiene alrededor de 45 nombres comerciales, lo que sucede frecuentemente con los antibióticos y se presta a confusiones.
- Amoxicilina (*p*-hidroxiampicilina). Obtenida por Nayler y Smith (1964-1965); salió al mercado en 1969.
- Carbenicilina (α -fenilcarboximetilpenicilina). Obtenida por Hobbs, de la casa Pfizer (1964).

Jack Strominger descubrió la manera cómo actúa la penicilina. Las bacterias tienen una envoltura de azúcares y azucaroides en forma de “Z”, que son producidos en una membrana, dentro de la célula. La penicilina detiene esta producción y la envoltura revienta.

Las reacciones adversas de las penicilinas generalmente son: diarrea, vómito, urticaria, etcétera,

pero ocasionalmente se pueden presentar reacciones anafilácticas tan serias que pueden conducir a la muerte. Por eso, algunas veces se administran con antihistamínicos.

Simultáneamente con la penicilinas han sido descubiertos y han salido al mercado otros antibióticos.

Etimológicamente la palabra “antibiótico” significa anti-vida (que se opone a la vida). Selman Waksman, microbiólogo ruso-americano, les dio el nombre de antibióticos a los medicamentos producidos por microorganismos. Un mismo microorganismo puede sintetizar antibióticos diferentes y un mismo antibiótico puede ser sintetizado por diferentes microorganismos. Los antibióticos pueden ser bactericidas o bacteriostáticos, las penicilinas pertenecen a los primeros.

Para que un antibiótico pueda ser utilizado en quimioterapia, debe ser activo y estable en el organismo del paciente, su absorción debe ser rápida y su eliminación ni muy rápida ni muy lenta, para que no provoque acumulación. Su actividad debe ser selectiva, es decir, debe ser alta para el parásito que se combate y baja para el paciente.

A mi juicio, la definición de Waksman para antibiótico no es del todo correcta, ya que si bien es cierto que casi todos los antibióticos son producidos por microorganismos (principalmente hongos del género *Streptomyces*) también hay algas, esponjas, líquenes y plantas superiores que los producen. Así, la allicina ha sido aislada del ajo; el ácido cásico, de la *Cassia reticulata*; la moracina, de plantas enfermas de *Morus altes*; el ácido úsnico, de los líquenes *Cetraria islándica* y *Usnea barbada* y la disidenina, de la esponja *Dysides herbácea*. De las algas azules se han aislado hepalindone y cianoviridina, etcétera.

Los antibióticos pueden clasificarse por su actividad terapéutica (antimicóticos, antituberculosos, anticancerígenos, etcétera) o bien por su estructura química, siendo ésta la forma más usual.

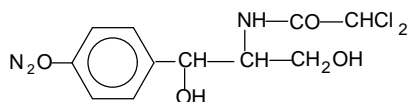
Clasificación de antibióticos según su estructura

1. Antibióticos beta lactámicos

Comprenden a las penicilinas, que constituyen el tema principal de este artículo, y a las cefalosporinas; de las primeras ya se habló con anterioridad.

Cefalosporinas. Se descubrieron en 1945 en el agua de albañales, por un químico de la compañía Lilly

Gram positivas y Gram negativas, rickettsias y algunos virus. Debido a su alta toxicidad solamente deberá ser utilizado en infecciones que no cedan a otros antibióticos menos peligrosos.



IV. Aminoglucósidos

Como su nombre lo indica, tienen en su molécula varios glucósidos, algunos de ellos aminados.

A este grupo pertenece la estreptomina, descubierta por Selman Waksman, es producida por el *S. griseus*. Fue el primer medicamento utilizado con éxito para curar la tuberculosis. Esto le valió a Waksman recibir el Premio Nobel en 1952. Schatz y colaboradores la aislaron en 1944, y Karl Folkers fue el primero en establecer su estructura (dos hexosas aminadas y una pentosa carente de nitrógeno).

El desarrollo de cepas resistentes que se presentan intempestivamente, son un problema pues los tratamientos de la tuberculosis son largos. Actúa sobre bacterias Gram positivas y negativas, aunque tengan cápsulas lipídicas.

Luigi Gorini explicó la forma en que actúan estos gérmenes: producen proteínas siguiendo un código genético, el antibiótico obliga a los gérmenes a trasponer ese orden privándolos de sus indispensables proteínas.

Uno de los mayores inconvenientes de este antibiótico es que puede producir pérdida permanente del oído y lesiones vestibulares que originan problemas de equilibrio.

- **Neomicina.** Fue descubierta por Waksman, al tratar de encontrar otro antibiótico menos tóxico que la estreptomina. En realidad, las neomicinas son tres (A, B y C); son producidas por el *S. fridiae*. Tienen en su molécula cuatro unidades unidas por puentes glucosídicos; es destruida por enzimas. Se usa en infecciones gastrointestinales y en peritonitis, administrada con un antimicótico para evitar moniliasis. También es muy usada en dermatología y en gotas para ojos y nariz.

A este mismo grupo pertenecen la amikacina, la gentamicina y la kanamicina, aislada del *S. kanameticus* por Johnson, 1966 (patente de EUA).

V. Macrólidos

Nombre dado por Woodward para indicar una lactona macrocíclica. Son heterósidos que contienen un solo átomo de nitrógeno que forma parte de la porción glucosídica. Estos antibióticos tienen tres características comunes: una lactona macrocíclica, un grupo cetónico y un amino azúcar unido glucosídicamente. Por lo común, el anillo lactónico está formado por 12, 14 o 16 átomos de carbono parcialmente insaturados. A este grupo pertenecen:

- **Eritromicina.** Producida por el *S. erythreus*, fue descubierta por Waksman y Henrici en tierras del archipiélago filipino; fue aislada por Mc. Guire, son en realidad tres (A, B y C). Su estructura fue dilucidada por Niley. Salió al mercado en 1953 (patente de Lilly). Este antibiótico contiene en su molécula un amino azúcar (desosamina), un azúcar libre de nitrógeno (clamidosona) y un aglucón (eritronólido). Se utiliza en pacientes sensibles a la penicilina y contra gérmenes resistentes a ella; actúa sobre el *Estafilococo* y el *Streptococo faecalis*. No daña al hígado. Es utilizada en pacientes sensibles a la penicilina o penicil resistentes.
- **Oleandomicina** (matromicina). Producida por el *S. antibioticus*. Su macromolécula se llama oleandrólido y está constituida por un anillo lactónico de 14 átomos. Se usa en bronquitis purulentas, uretritis gonorreicas, etcétera.
- **Carbomicina** (magnamicina). Producida por el *S. halstedii*. Tiene actividad contra rickettsias y algunos virus.
- **Leucomicinas.** Son un complejo, aisladas de *S. kitasatoensis*.

VI. Antibióticos polipeptídicos

Pueden ser lineales o cíclicos. Se han clasificado en tres grupos: ácidos, con algún carboxilo libre; neutros, con los carboxilos bloqueados por formilación, y básicos, que son los que tiene grupos aminos libres. Generalmente son aislados del género *Bacillus* y algunos *Streptomyces*. Probablemente sean los más activos pero muchos de ellos tienen reacciones indeseables, principalmente toxicidad. Entre ellos se pueden mencionar:

- **Tirotricina.** En realidad es una mezcla de dos compuestos: gramicidina (neutro) y tirocidina (básico). Aislada por Hotchkrs y colaboradores en 1940 del *S. brevis*. Ambas sustancias son muy tóxicas por vía parenteral, por lo que se usan en aplicación local en ungüentos, soluciones y as-

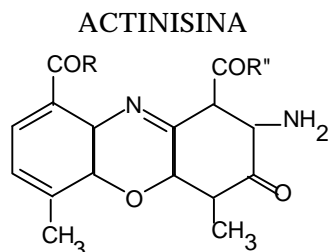
persiones nasales. La gramicidina es un deca-peptido cíclico.

- **Bacitracina.** Aislada del *B. subtilis*, es una mezcla compleja de 10 polipéptidos. El producto comercial es el A impurificado. Se usa preferentemente en aplicación local.
- **Polimixina.** Es un complejo formado por cinco polipéptidos, es producida por el *B. polymyxa*, descubierta por Ainsworth en 1947. Vogler, comprobó por síntesis la fórmula estructural de la polimixina B. Es útil contra muchos microorganismos Gram negativos, especialmente en infecciones locales y quemaduras.

VII. Actinomicinas

Descubiertas por Waksman y Woodruff en el *S. albus*, en 1946. Son derivados de la fenoxazina con radicales peptídicos. En todas ellas se encuentra un grupo cromóforo llamado actinisinina. Tienen efecto citotóxico porque inhiben la síntesis de las proteínas al combinarse con la guanidina de los ADN, por lo que se han utilizado en el tratamiento de diferentes neoplasmas humanos, combinados con irradiación con o sin cirugía. Constituyen un ejemplo de antibióticos compuestos por muchas sustancias (unas 47 muy semejantes).

Broeckmann ha proseguido su estudio (1946). La actinomicina D (Cosmegen) aislada del *S. parvulus* por Manater (1954) se usa en Tumor de Wilson como paliativo de las metástasis.

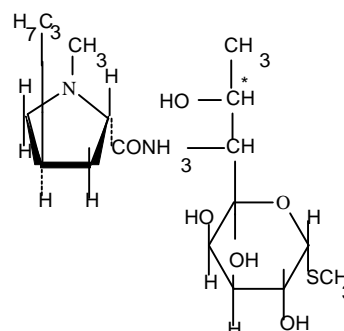


- **Viomicina.** Aislada de diferentes especies de *Streptomyces* (*vinaceus*, *floridiae*, *californiana*, etcétera). Es un polipéptido fuertemente ácido, es un buen tuberculostático, pero desarrolla con mucha rapidez resistencia en los bacilos.

VIII. Lincosamidas

- **Lincomicina.** Producida por el *S. lincolnensis*, aislado de una tierra de Nebraska (EUA) por Gering en 1967; fue reportada en 1962 por Lewis, Clapp y Grady. Es utilizada de preferencia en

infecciones causadas por microorganismos Gram positivos.



- **Clindamicina.** Reportada en 1963 por Mason, fue introducida al mercado en 1970 para usarse por vía oral en infecciones de estafilococos y estreptocococo (ambas son de los laboratorios Upjohn). Surgió al modificar la molécula de lincomicina, sustituyendo en la porción glucosídica un OH del C₇, por un Cl. Es un potente agente antibacteriano que puede ser administrado por vía parenteral o intravenosa.

Otros antibióticos son poliéteres, otros polienos o bien derivados de antraquinonas, que casi siempre tienen aplicación en cancerología, como la bostricina. Otros tienen acción sobre los virus y se utilizan en el tratamiento de la lepra.

- La **rifampicina**, aislada en caldos fermentados del *S. mediterranei*, se caracteriza por tener una estructura que no ha sido encontrada en otros antibióticos; contiene un grupo de naftohidroquinona, prolongada por un largo puente alifático.

Inconvenientes de los antibióticos

En mayor o menor grado son los siguientes:

1. Cuando se administran por tiempo prolongado o en altas dosis, se rompe el sistema biológico de los organismos, favoreciendo el desarrollo de hongos, como sucede con la moniliasis.
2. Casi todos tienen efectos tóxicos indeseables en mayor o menor grado.
3. **Farmacorresistencia.** Se presenta través de procesos genéticos relacionados con el ADN, como son: transformación, transducción, conjugación y amplificación (esto sucede con cepas clínicas de *E. coli*, que se vuelven resistentes a la kanamicina). Resistencia adaptativa, esto sucede con los antibióticos aminoglucosídicos, en los que la

refractibilidad es reversible. Ésta es la causa de que en muchos de sus grupos ya se estén utilizando antibióticos de segunda o tercera generación.

4. *Superinfección.* Se presenta principalmente en los antibióticos de amplio espectro. De ordinario en el cuerpo coexisten muchas especies de bacterias que se frenan recíprocamente, para que ninguna se multiplique lo suficiente para causar daño; pero si un antibiótico elimina a la mayoría de las especies competidoras, los miembros sobrevivientes se multiplican explosivamente, provocando la superinfección que puede ser peligrosa cuando los sobrevivientes son resistentes a las drogas antiinfecciosas.
5. *Sensibilización.* Éste puede ser el más grave de



todos los inconvenientes, ya que pueden presentarse en el paciente reacciones alérgicas tan grandes que pueden provocar la muerte del paciente por choque anafiláctico. Así, se ha detectado que alrededor del 10% de la población es alérgica a la penicilina. Por eso, en estos últimos años se ha empezado a trabajar activamente en la elaboración de “antibióticos recombinantes” que son antibióticos peptídicos, elaborados por técnicas recombinantes de ADN —algunos de ellos de origen humano—, por lo que la posibilidad de que se presente una reacción de sensibilidad es mucho menor.

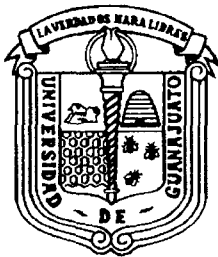
El número de antibióticos ha aumentado muchísimo, particularmente de aquéllos derivados de especies nuevas o mutantes de organismos ya conocidos.

Existen reportados más de dos mil 500, pero el número de ellos existente en el mercado es relativamente mucho menor. Esto se debe a que no todos tienen su estudio completo, ya que algunos no tienen nombre ni estructura y a otros les faltan las pruebas clínicas. A pesar de esto, son los medicamentos más numerosos en el mercado.

Enfermedades que habían sido el azote de la humanidad en épocas pasadas, y que prácticamente se habían extinguido, en la actualidad han presentado nuevos brotes, como en el caso del cólera que resurgió en Perú y se ha extendido rápidamente. La peste bubónica que surgió en la India en octubre de 1994, y en Nicaragua la fiebre hemorrágica, además de otras infecciones emergentes como la tuberculosis, sífilis, dengue, encefalitis equina, etcétera. El uso inadecuado de algunos medicamentos, la ineficiencia de otros, unidas a las condiciones de vida insalubres en algunos lugares y la rapidez en los medios de transporte han causado estos fenómenos. También han surgido nuevas enfermedades como el ébola y el sida.

Otro grave peligro son las mutaciones que pueden sufrir los microorganismos, como sucedió en Inglaterra con la llamada “bacteria asesina”, capaz de acabar con la vida de un paciente en horas, debido a la necrosis de los tejidos, causada por una toxina producida anormalmente por el esptreotoco alfa hemolítico en contacto con un virus.

La lucha entre el hombre y los gérmenes patógenos es un constante reto, pero con base en el ingenio y la perseverancia, el hombre logra vencer todos los obstáculos cuando se lo propone.



UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

Coordinación del Posgrado en Química

DOCTORADO EN CIENCIAS (QUÍMICA)

Convocatoria 1997

Líneas de Investigación en:

- Fisicoquímica
- Química Analítica
- Química Inorgánica
- Química Orgánica

Duración: Con dedicación exclusiva, el Doctorado directo dura cuatro años. La opción a Maestría en Ciencias (Química) tiene duración de dos años a tiempo completo. Los alumnos se ubican en el programa de acuerdo con su preparación previa.

Beca: Acceso al sistema de BECAS del CONACYT y el de la Universidad de Guanajuato para nuestros estudiantes de tiempo completo.

OBJETIVOS

- Proporcionar una formación de excelencia en Química.
- Proporcionar formación especializada en la opción seleccionada.
- Crear individuos con la capacidad, formación y hábitos de trabajo que les permitan desempeñarse competitivamente y con liderazgo en la investigación básica y aplicada tanto en el medio académico como en el industrial.

REQUISITOS Y PROCEDIMIENTO DE ADMISIÓN

Documentación: 1) título (o en trámite); 2) certificado de estudios de licenciatura en química o cualquier carrera afín, y 3) una carta de recomendación académica.

Inscripción al examen de admisión: Del 7 al 11 de julio de 1997.

Examen de admisión: Del 28 al 30 de julio. Consistente en Análisis Curricular, entrevista y examen escrito a nivel licenciatura abarcando (inglés, Q. Analítica, Q. Orgánica, Inorgánica, Fisicoquímica, Matemáticas y Física)

Inicio de cursos: 4 de agosto.

Curso OPCIONAL de Pre-Admisión

Inscripciones: 28 de abril al 23 de mayo de 1997.

Curso: 2 de junio al 11 de julio de 1997 (seis semanas).

Informes: Dra. Guadalupe Gómez Villegas, Coordinadora del Posgrado en Química
Universidad de Guanajuato
Lascurain de Retana 5, Guanajuato, Gto. 36000.
Tel. y FAX (473)26252
e-mail: gomezg@quijote.ugto.mx