

TRIBUNA LIBRE

RAMÓN
CACABELOS(*)

ANTIBIÓTICOS: USO Y ABUSO

Una creciente alarma se cierne sobre el uso inadecuado de los antibióticos, esa arma mágica para eliminar las bacterias que cohabitan nuestro mundo. Nadie duda que los antibióticos hayan sido y sigan siendo el invento farmacéutico más exitoso en la historia de la medicina contemporánea; pero, como ocurre con todo lo bueno, su uso inadecuado puede acabar convirtiendo lo bueno en algo potencialmente malo.

La historia de la antibioterapia se inicia con Fleming, un profesor de Bacteriología del St. Mary's Hospital de Londres, en 1929, cuando este genio inoculó placas de cultivo con *Staphylococcus* para estudiar su virulencia y se fue de vacaciones. Al volver se dio cuenta que una de las placas se había contaminado con moho (hongos) y que alrededor del moho las colonias de bacterias no crecían y se lisaban. Aquel moho representaba una cepa de *Penicillin notatum*, con extraordinarias propiedades bactericidas.

Fleming fue incapaz de aislar la penicilina que generaban sus hongos, pero otros lo lograron coronando con éxito aquel genial descuido vacacional. Fueron Howard Florey y Ernst Chain, de la Universidad de Oxford, quienes se encargaron de investigar en 1939 las propiedades del *Penicillin notatum* y convertir a la penicilina en el fármaco prodigioso que combatió las infecciones de los soldados que caían como moscas en los campos de batalla de la Segunda Guerra Mundial. En 1944 la penicilina ya se producía a escala industrial en los Estados Unidos de América y se empezó a utilizar para tratar infecciones causadas por el *Staphylococcus aureus* en seres humanos.

En 1945, Fleming, Florey y Chain recibieron el Premio Nobel de Medicina, y en 1946 la penicilina se empezó a distribuir a nivel mundial, convirtiéndose en uno de los fármacos más exitosos de la historia de la farmacología moderna.

Años más tarde, el grupo de Florey demostró que la penicilina derivaba de dos cepas distintas de *Penicillium*; una contenía un anillo benzilo (benzil-penicilina o penicilina G); y la otra presentaba un grupo pentenilo (2-pentenilpenicilina

o penicilina F). En 1949, Dorothy Crowford Hodgkin demostró mediante análisis cristalográfico que ambas moléculas presentaban un anillo beta-lactámico.

A partir de 1959, Batchelor y Sheehan utilizaron el núcleo molecular de la penicilina, el ácido 6-aminopenicilánico, para sintetizar penicilina; y a partir de aquí los químicos empezaron a crear nuevas penicilinas sintéticas, como la metecilina o la fenitcilina. En la época dorada de la penicilina, entre 1950 y 1970, se descubrieron y sintetizaron multitud de variedades de penicilina, como las aminopenicilinas, las carboxipenicilinas, las ureidopenicilinas y las penicilinas piperazínicas, a las que siguieron otros antibióticos beta-lactámicos, como las cefalosporinas, los monobactams, y los carbapenems, u otras clases de antibióticos, como sulfonamidas, aminoglucósidos, tetraciclinas, cloranfenicol, macrólidos, glucopeptidos, ansamicinas, quinolonas, streptograminas y oxazolidonas.

Con este armamentarium de bacteriostáticos y bactericidas se pensó que la guerra contra las bacterias estaba ganada; decayó el interés por la búsqueda de nuevos antibióticos durante décadas, hasta que en 2015 se descubrió el teixobactin, el primer antibiótico aislado de bacterias en décadas, que parece representar una nueva clase de compuesto químico eficaz contra las infecciones resistentes.

Con cada nuevo antibiótico se estableció una guerra entre la capacidad mutante de los microorganismos para escapar a la acción bactericida de los agentes químicos y la torpeza humana a la hora de usar adecuadamente la antibioterapia. Cada vez fueron apareciendo más cepas resistentes de bacterias y los antibióticos fueron perdiendo eficacia gradualmente. Los microorganismos resistentes a penicilina G y antibióticos beta-lactámicos aparecieron pronto en hospitales y clínicas. Se descubrió que las beta-lactamasas eran las enzimas responsables de la resistencia al degradar el anillo beta-lactámico, y en la década de 1970 se descubrieron los inhibidores de beta-lactamasas, como el tazobactam, el ácido clavulánico o el sulbactam, que se asociaron

a los beta-lactámicos para neutralizar su vulnerabilidad a la resistencia bacteriana.

Además del fenómeno de resistencia, asociado a la habilidad mutagénica de las bacterias, los antibióticos generaron otros problemas médicos, unos intrínsecos a la naturaleza química de las moléculas y otros relativos a la vulnerabilidad individual de cada persona. Uno de estos problemas es la alergia a penicilina, con reacciones alérgicas que van desde un simple rash cutáneo a un shock anafiláctico letal. El tratamiento con penicilina G causa anafilaxis en un 1 por 5000 pacientes, con un 70% de mortalidad anafiláctica. Las reacciones alérgicas a penicilina están mediadas por IgE, anticuerpos, inmunocomplejos y linfocitos T. Los agentes causantes de la hipersensibilidad a penicilina G en más del 90% de los casos son los componentes penicilloil-poli-L-lisina y el ácido penicilénico; en un 5-10% de los casos, la reacción alérgica la provocan la penicilamina, el áci-

do peniciloico y el ácido peniciloico.

Estos determinantes de la alergia a penicilina se usan como alérgenos en los test cutáneos para tipificar la susceptibilidad alérgica a penicilina. Afortunadamente, existen procedimientos para desensibilizar a pacientes vulnerables.

Tanto las resistencias como las reacciones alérgicas tienen mucho que ver con el uso que hacemos de los antibióticos. Se estima que un 80% de los antibióticos que se venden en Estados Unidos se usan en agricultura y ganadería para combatir o prevenir infecciones y para acelerar el crecimiento; un 50% de estos antibióticos se mal emplean para engorde y promoción de crecimiento artificial. Para este uso, el 50-60% es penicilina G. Este proceso de toxicación animal acaba repercutiendo en la especie humana a través de la cadena alimentaria. Se han encontrado bacterias resistentes en carnes procedentes de animales crónicamente tratados con antibióticos. Se han cuantificado miles de casos de hospitalización entre 1973 y 2011 por intoxicación por *Salmonella* en carne de vacuno; se han reportado 136 casos en 34 Estados de intoxicación por *Salmonella*

Heilderberg en personas que consumieron pavos contaminados; y el US Center for Control of Disease ha puesto de manifiesto en 2013 que uno de cada cinco casos de infecciones resistentes es por consumo de alimentos y animales. Se estima un consumo anual de 36 toneladas métricas de antibióticos en horticultura para combatir infecciones en plantas cuyos productos se usan para consumo humano. Estos antibióticos y sus metabolitos, algunos potencialmente alérgicos, se depositan en el suelo, son reabsorbidos por las raíces o son filtrados por la tierra a zonas fluviales que se usan para riego o abastecimiento de agua a la población. En 2010-2011, todos los países de la Unión Europea, excepto España, han decretado la reducción del uso de antibióticos en agricultura.

A todo este abuso medioambiental hay que añadir el uso indiscriminado de antibióticos por prescripción médica para tratar infecciones que no siempre son de naturaleza bacteriana, en las cuales la antibioterapia carece de eficacia.

Nuestra administración, ferrientemente intervencionista en la restricción caprichosa de fármacos sin consulta previa con expertos libres de conflicto de interés, debiera hacer una profunda reflexión sobre su laxitud con algunos fármacos (no siempre seguros y casi siempre caros) y su política restrictiva con otros (supuestamente de escasa eficacia y precios aleatorios). La gestión del gasto sanitario es algo más que una toma de decisiones basadas en política de costes.

El gasto farmacéutico representa un 10-20% del coste por enfermedad; pero el gestor sanitario tiene que empezar a pensar en preservar la salud para gastar menos en enfermedad; y para ello hay que tener claro (con documentación científica, no con opiniones interesadas) si lo que damos es correcto, si lo que autorizamos tiene sentido, si lo que prohibimos es justo y si la información maniquea (fármacos buenos versus fármacos malos) que promovemos es beneficiosa o genera confusión en el prescriptor y en el usuario. Los antibióticos son un magnífico ejemplo de como un producto extraordinario que ha salvado millones de vidas puede ser convertido en un agente tóxico que atenta contra la salud. Costes aparte.

*Catedrático de Medicina Genómica. Presidente de la Asociación Mundial de Medicina Genómica (Ilustración: Alexander Fleming)

