

## DE ANTIBIOSIS A ANTIBIOTICOTERAPIA: UNA REALIDAD FARMACOECOLOGICA

JOSE SEGARRA DOMENECH  
Universidad del País Vasco (Vitoria)

### RESUMEN

*La lucha antiinfecciosa farmacológica se lleva a cabo mediante antibióticos, antisépticos y quimioterápicos), mostrando la primera opción, un fundamento ecológico, basado en la antibiosis, proceso de relación letal entre microorganismos -hongos y bacterias-.*

*Aun ignorando dicho fenómeno, el hombre utilizó desde tiempos inmemoriales, con tal fin, inicialmente hongos y, posteriormente, bacterias. La antibiosis careció de repercusión práctica hasta la consecución de la penicilina, tras superar su carácter antibacteriano y alcanzar el antiinfeccioso, inicio de la antibioticoterapia, cuya eficacia ha sido totalmente verificada.*

### ABSTRACT

*The pharmacological struggle against infections is carried out by antibiotics, antiseptics and chemotherapeutic agents, having the former an ecological basis in antibiosis, the process of lethal relationship between microorganisms -fungi and bacteria-.*

*Although unaware of such a phenomenon, men have used from time immemorial first fungi and bacteria, later on, for this purpose. Antibiotics did not find eventually a clinical application until the discovery of penicillin, a substance that meant the passage from the antibacterial to antiinfectious activity and hence the dawn of the era of antibiotics therapy, the efficacy of which has completely proved.*

*Pese a tratarse de una actividad aplicativa de fundamento ecológico, la antibioticoterapia conlleva el riesgo de alterar el equilibrio entre los microorganismos y el de facilitar las resistencias bacterianas y de hongos, con las consiguientes repercusiones en la patología infecciosa, como se desprende de la experiencia acumulada durante el medio siglo de empleo, con consecuencias imprevisibles en el futuro, exigiendo por ello, en su empleo, la aplicación de los principios ecológicos.*

*Despite the fact of being a therapeutical approach with an ecological basis, the antibiotic therapy entails, as it has been experienced during the last 50 years, the risk of altering the natural equilibrium between microorganisms as well as the appearance of resistances whose future consequences are hardly foreseeable. Therefore, ecological principles should be taken into account in the use of antibiotics.*

Palabras clave: Farmacia, Ecología, Antibiosis, Antibioticoterapia, Farmacología.

## **Introducción**

Al igual que las restantes enfermedades, las infecciosas, fueron tratadas, desde un principio, predominantemente con remedios de origen vegetal, en aplicación tópica, aunque existen datos acerca del empleo de hongos, con el mismo fin. Esta actividad empírica progresó con los avances en el conocimiento de los microorganismos -hongos y bacterias- hasta alcanzar un elevado grado de racionalidad, sinónimo de eficacia, hasta el punto de considerarse una de las adquisiciones curativas más importantes.

El soporte biológico de esta actuación, iniciada en el siglo XVI y conseguida plenamente a mediados del siglo XX, tiene su origen en el fenómeno de la antibiosis, reproducido en el quehacer antibioticoterápico, con el empleo de las sustancias mediadoras de dicho proceso. Pese al origen ecológico, el empleo de antibióticos es una actividad terapéutica de la que se desprende, junto a beneficios importantes, consecuencias negativas, sobre el hombre y el medio biótico, insuficientemente contempladas en estos momentos, de las que pretende ocuparse la farmacología, visión interdisciplinar de dicha ciencia, que postula armonizar el empleo de los fármacos con los principios ecológicos [SEGARRA DOMENECH, 1976, 1981, 1985, 1986, 1988].

## La lucha biológica contra la infección y el concepto de antibiosis

Esta posibilidad se inició en tiempo remotos, mediante el empleo de hongos, por tratarse de organismo de fácil detección, en contraste con las bacterias; distintos textos recogen esta actividad folklórica, entre ellos el *Libro de los Salmos*, cuando dice: *púrgame con hisopo y te limpiaré* y señalar, por otra parte, su indicación, *en todo tipo de plaga de lepra*; esta cita bíblica alcanzó significado, cuando en 1911 se aisló el hongo *Penicillium notatum* en dicha especie vegetal.

La primera referencia médica del empleo de hongos, aparece en el libro de terapéutica de Phayres [1545], al señalar como tratamiento de las anginas *tomar el hongo que ha crecido en el más viejo árbol*. Cien años más tarde, Parkinson y trescientos Mosse, insistían en la utilidad curativa de estos microorganismos; el último autor informaba en Lancet [1852] acerca de su eficacia en los furúnculos:

"...he tenido frecuentes oportunidades... de demostrar el buen efecto de las levaduras en esta afección desagradable, consiguiendo fácilmente una rápida y completa curación, sin posterior recaída" [MOSSE, 1852].

Los intentos de lucha biológica con bacterias contra la infección comenzaron con el empleo de compresas impregnadas de sustancias orgánicas naturales, conteniendo, posiblemente, microorganismos productores de compuestos antibióticos, por más que su arranque científico coincidió con el conocimiento de su existencia [PASTEUR, 1856-1863], concretamente, en relación con su origen; en el siglo XIX, Hallier, botánico alemán de Jena, lanzó la teoría de la formación de estos microorganismos a partir del núcleo de las células micóticas y viceversa; tal concepción atrajo el interés de Sanderson, quien intentó verificarla, para lo que preparó, el día 5 de octubre de 1870, dos frascos esterilizados por el calor:

"...uno de ellos, denominado a. contenía una solución de Pasteur sin hervir y el otro, b. lo había sido. El 10 de octubre el frasco a.-estaba turbio, encontrándose bacterias tras su examen microscópico. El frasco b.-estaba perfectamente claro... El 12 de octubre el b. exhibía numerosos penicillium, pero el líquido permanecía limpio y libre de bacterias" [SANDERSON, 1870].

Quedaba absolutamente demostrado la falta de formación de bacterias en un medio conteniendo hongos, pero el autor interpretó erróneamente estos resultados, al considerar la existencia abundante en el aire, de estos organismos (esporas), que no de aquéllos; de otro lado, Sanderson observó el antagonismo entre ambos tipos de organismos, aunque sin alcanzar conclusión alguna.

Entre los años 1865 y 1867 Lister estableció el *sistema de antiseptia*, utilizando ácido carbólico o fénico, como medio de destrucción de agentes infecciosos del aire y de las manos del cirujano. Tras esta consecución, Lister, conocedor de la afirmación de Sanderson acerca de la inexistencia de bacterias en el aire, inició una serie de trabajos, con su propia orina, recogida asépticamente tras desinfectar su glande con ácido carbólico, con el fin de rebatir aquella interpretación; el 16 de noviembre de 1871 emplazó dicho líquido en seis frascos y a tres de ellos añadió agua corriente, siendo éstos y dos más, cubiertos con un cristal estéril, sin proteger los restantes de idéntica forma; igualmente, preparó, nuevos recipientes con distintos tiempos de exposición al aire. Como esperaba, los frascos sin protección se contaminaron con hongos y bacterias, sin que la presencia de agua normal supusiera, necesariamente, la de bacterias; pocos días más tarde, Lister observó, en los recipientes con orina, la presencia de hongos, que no de bacterias. Doce días después, el autor escocés se ocupó de la posible inhibición de estos microorganismos por los hongos, punto confirmado tras el examen microscópico de dos muestras:

"...ambas exhibían hongos en abundancia, pero existía una marcada diferencia entre ellas en cuanto a su actividad (de las bacterias). Las del tubo 2' (con escaso crecimiento de penicillium), mostraban una sorprendente energía, no sólo cada una de ellas sino formando grupos densos... Las del tubo 5' (con intenso crecimiento del hongo) estaban comparativamente, lánguidas, con escasa actividad, sin que manifestaran la misma apariencia de grupos densos" (LISTER, 1871).

Esta inhibición bacteriana por los *Penicillia* observada *in vitro* le sugirió, inmediatamente su aplicación clínica, con la intención de sustituir el ácido carbólico, responsable de efectos irritantes sobre los tejidos, sin alcanzar notables repercusiones terapéuticas, debido a la dificultad de obtener preparaciones ricas y estables del principio activo antimicrobiano.

Los estudios de Sanderson y de Lister fueron repetidos por Roberts [1874] en sus investigaciones acerca del origen de los microorganismos, interpretados en la época según el panspermismo y la abiogénesis. Este autor era partidario de la primera teoría, por lo que en sus experiencias intentó evitar toda contaminación aérea, punto decisivo para él. Roberts insistió en el antagonismo entre hongos y bacterias, describiendo por primera vez, aunque sin nombrarlo, el fenómeno de la antibiosis, con claras implicaciones darwinianas en su concepción:

"La falta de contaminación aérea es importante por otro motivo. Se admite, por la mayor parte de los observadores, que el aire está muy cargado de gérmenes fungoides, y el crecimiento de los hongos, me parece a mí, antagonizan el de las

bacterias y viceversa. He observado, repetidamente, que líquidos en los que crece intensamente el *Penicillium glaucum*, es difícil infectarlos con bacterias... De otro lado, el *Penicillium glaucum*, raramente crece, de forma vigorosa, en líquidos llenos de bacterias.

Me parece a mi que hay un antagonismo entre el crecimiento de ciertas razas de bacterias y ciertas otras razas de bacterias... Es, probablemente, un caso de lucha por la existencia y una supervivencia del más capacitado" [ROBERTS, 1874].

El irlandés Tyndall mostró, igualmente, gran interés por el origen de los microorganismos, así como por la teoría bacteriana de la enfermedad, y en sus estudios, idénticos a los anteriores, observó el antagonismo entre hongos y bacterias:

"El día 9 los dos tubos más cargados, estaban coronados por preciosos penachos de hongos. Estos se esparcieron progresivamente hasta cubrir la superficie entera, como una fina capa, que pudo interceptar intensamente el oxígeno necesario para la vida de las bacterias. Estas perdieron su capacidad de movimiento, cayeron al fondo, dejando un líquido claro entre ellas y la superficie" [TYNDALL, 1876].

Esta observación no fue correctamente interpretada, al desviar la atención del antagonismo entre los microorganismos hacia la falta de oxígeno, que no a la existencia de sustancias inhibitoras, mediadoras de la acción antagónica. El mismo autor, llevó a cabo dos importantes observaciones, al señalar la falta de inhibición de *Pseudomonas* especies por un hongo (primera referencia conocida del fenómeno de resistencias) y la capacidad antibacteriana de dicho germen.

Thomas Henry Huxley [1875], preocupado al igual que Tyndall, del que era íntimo amigo, por estas cuestiones, realizó experiencias similares, cuyos resultados demostraban que la inhibición de las bacterias no se debía a la ausencia de O<sub>2</sub>, según defendía Tyndall, no ofreciendo Huxley, interpretación alguna del fenómeno.

En el trabajo en el que Pasteur y Joubert [1877] describían la *Bacteridia carbuncosa*, como agente responsable de la *primera enfermedad parasitaria conocida* o ántrax, hacían las siguientes consideraciones:

"...entre los seres inferiores, más aún que en las grandes especies animales y vegetales, la vida impide la vida. Un líquido invadido por un fermento organizado o por un anaerobio, permite difícilmente la multiplicación de otro organismo inferior, aunque el líquido... sea apropiado para la nutrición de este último" [PASTEUR y JOUBERT, 1877].

Con dicho germen, estos autores realizaron algunos experimentos calificados de *curiosos* por ellos mismos, insistiendo en la visión darwiniana de los nexos entre microorganismos, ya señalada por Roberts, así como sus posibles repercusiones terapéuticas:

"La orina... es un terreno excelente para el cultivo de la bacteridia... y en el intervalo de algunas horas, se ha multiplicado de tal manera, que los filamentos que la componen llenan el líquido, pero si en el momento de depositar las bacteridias en la orina... se introduce otro organismo aerobio, por ejemplo una de las bacterias comunes, la bacteridia carbuncosa no se desarrolla o lo hace muy poco...

Todos estos hechos sustentan las más grandes esperanzas desde el punto de vista terapéutico. La lucha por la vida entre el organismo carbuncoso y sus congéneres, se manifiesta en las experiencias que he citado hace un momento" [PASTEUR y JOUBERT, 1874].

Estas proféticas palabras de Pasteur, estimularon el interés por la lucha antiinfecciosa biológica con bacterias y así, en 1883, Fehleisen trató un caso de lupus con estreptococos inyectados y dos años más tarde, Cornil y Babes [1885], insistían en la misma idea, si bien recurriendo al desencadenamiento de otra enfermedad infecciosa:

"Si el estudio del antagonismo mutuo entre bacterias estuviera suficientemente avanzado, una enfermedad originada por una bacteria podría, probablemente, ser tratada con otra. Un nuevo y amplio estudio de esta acción recíproca de las bacterias puede aportar nuevas ideas terapéuticas" [CORNIL y BABES, 1885].

En el mismo año, Cantani, basándose en que *ciertas bacterias pueden destruir otras, incluso las patógenas*, aplicó *Bacterium termo*, probablemente una mezcla de especies bacterianas, en el pulmón de un tuberculoso, mediante inhalación, siendo sustituido el bacilo del esputo por el germen administrado, mejorando, simultáneamente, el cuadro clínico.

En 1887 Emmerich observó el carácter protector de estreptococos y del bacilo de Friedländer del carbunco experimental en el conejo, al evitar la muerte del 60% de los animales infectados, pero como no halló *in vitro* antagonismo entre ambos microorganismos, sugirió que los gérmenes inyectados estimulaban las células tisulares, facilitando la destrucción del bacilo. Estos resultados, sin embargo, fueron entrevistados como una posibilidad de vacunación mediante gérmenes distintos a los responsables de una enfermedad.

Los estudios sobre el antagonismo entre bacterias recibieron un importante impulso cuando Garré, analizó, en 1887, este fenómeno *in vitro*; el científico suizo sembró *Pseudomonas fluorescens* en un medio de cultivo, disponiéndolas en estrías radiales; a las 14 horas intercaló *Eberthella typhosa* (*Bact. typhosa*), observando, en el centro de la placa de cultivo, es decir, donde ambos gérmenes se hallaban próximos, inhibición del crecimiento de la última bacteria, lo que no ocurría en la periferia. Este fenómeno fue interpretado correctamente por el autor, al sugerir la existencia de una sustancia responsable del antagonismo:

"...se trata de una cuestión de antagonismo originado por la secreción de una sustancia específica, de fácil difusión, inhibidora del crecimiento de una especie, pero completamente ineficaz contra la especie progenitora" [GARRE, 1887].

En el año 1888 Freudenreich observó la capacidad inhibidora de 21 gérmenes sobre otros 13, destacando la producida sobre el *Bacille diphtérique*: *cuando ciertas bacterias crecen en cultivo, durante un cierto tiempo y son filtradas a través de un filtro de porcelana, el germen tifoideo deja de crecer en el filtrado, en algunos casos o lo hace, débilmente, en otros*. Freudenreich relacionó el fenómeno con la presencia en el medio de cultivo de sustancias inhibidoras (ptomaiñas) o con cambios del medio nutricio.

Un año más tarde, Doehle [1889] estudió *in vitro* el antagonismo entre el bacilo del ántrax y el *Mycrococcus anthracotoxicus*, deducido de la existencia de una zona sin crecimiento del primer germen alrededor del segundo. En el mismo año Bouchard describía cómo la inoculación previa a conejos de *Pseudomonas pyocyanea*, protegía de la infección desencadenada por *Bacillus anthracis*, lo que no sucedía cuando se utilizaban cobayas. Pese a la imposibilidad de reproducir el fenómeno en otros animales de experimentación, Bouchard, se adelantó en diez años a la consecución de la piocianasa. Algún tiempo después, Bukovsky [1898], informaba acerca del valor terapéutico de ciertas *proteínas* obtenidas de *Pseudomonas pyocyanea*, aplicadas tópicamente en más de doscientas heridas infectadas.

En 1899, Emmerich y Löw [1899] introdujeron en terapéutica el primer fármaco antibacteriano, un extracto procedente de cultivos viejos de *Pseudomonas pyocyanea*, llamado piocianasa, con capacidad destructora *in vitro* del *Bacterium typhosum*, *Corynebacterium diphteriae*, *Staphylococcus aureus* y *Pasteurella pestis*; esta sustancia, de escasa toxicidad, fue utilizada en administración sistémica y local, especialmente en Alemania, hasta la segunda década del siglo XX, aunque abandonada cuando se interpretó que sus efectos antimicrobianos se debían a la presencia de ácido fénico.

Diez años más tarde, la atención antibacteriana volvió de nuevo a los hongos con Tiberio [1895], al referir la prevención del crecimiento de bacterias patógenas por los extractos de ciertos mohos, no bien identificados. Un año después, Gosio [1896a, 1896b] probó la actividad antimicrobiana de un extracto cristalino de un género de *Penicillium* frente al bacilo del ántrax, siendo conocido, posteriormente, como ácido micofenólico [FLOREY, 1945]; sin embargo, la falta de suficiente cantidad de extracto impidió al autor, realizar estudios en infecciones experimentales. En el año 1897 Duchesne describió, la capacidad de ciertos '*Penicillia*' de reprimir el crecimiento de varias bacterias o de causar su atenuación, reforzando el trabajo de Gosio.

Todas estas experiencias señalaban la existencia del fenómeno de la antibiosis, pero el concepto y el término para nombrarlo, nació en relación con el de simbiosis en el trabajo de Bary, botánico alemán, titulado, *Die Erschneinungen der Symbiose* (1879) (El fenómeno de la simbiosis), al ocuparse de la existencia de un antagonismo entre seres microbianos, para más tarde, establecerlo, definitivamente, Ward y Vuillemin, por separado, en 1899. El primero de estos autores, botánico, en su trabajo *Symbiosis* abundó en estos nexos:

"No debe olvidarse que existen extremos en otra dirección, donde uno de los dos organismos asociados, perjudica al otro, como manifiestan algunos parásitos, pero estos casos dejo de señalarlos aquí. Esta situación ha sido denominada antibiosis" [WARD, 1899].

Por otra parte, Vuillemin, aportó el término antibiose, sinónimo de interacciones negativas entre animales y plantas, que no entre bacterias:

"El león que salta sobre la presa y la serpiente que envenena la herida antes de devorar su víctima, no son considerados parásitos. Un organismo destruye la vida de otro organismo para conservar su propia vida; el primero es totalmente activo, el último totalmente pasivo; el organismo activo es, sin limitación, pernicioso para la vida del pasivo. La condición es tan simple que nunca ha sido nombrada. Tal circunstancia, en lugar de presentarla a nuestra observación como ejemplo aislado, puede ser un factor en un fenómeno más complejo. Para simplificar el lenguaje, le llamaremos antibiose; el individuo activo será el antibionte; el pasivo, soporte. Es exactamente el reverso de la simbiosis" [VUILLEMIN, 1899].

Iniciado el siglo XX, los intentos terapéuticos con microorganismos se inclinaron, de nuevo, del lado de las bacterias; en 1903 Lode observó, cuando preparaba un cultivo de *M. tetragenus*, la contaminación accidental de la placa, por un germen gram positivo, productor de una sustancia inhibidora del *Staphylococcus aureus*, pero no del *B. coli* ni el bacilo de Friedländer. En 1904 Frost, en Estados Unidos de América, publicó sus experiencias acerca del

antagonismo entre bacterias, destacando que '*Eberthella typhosa*' puede ser antagonizada por un número de diferentes bacterias del suelo, entre las cuales, *Pseudomonas fluorescens*, manifiesta el efecto más intenso. El valor del este trabajo radica en demostrar la ineficacia de una membrana de colodión de evitar la manifestación de fenómeno de antibiosis, clara demostración de fundarse en una sustancia. Adquisiciones similares fueron alcanzadas por Tartakovski [1904], Metchnikoff [1908], Sturli [1908], Schiontz [1909], Choukevitch [1911] y Rappin [1912] [Hoffe, 1945; Florey, 1945; Brunel, 1951].

En 1913 señalaba Vaudremer la actividad antibacteriana del hongo *Aspergillus fumigatus*, *in vitro* y en infecciones experimentales, animándole a administrarlo a enfermos de tuberculosis; los filtrados de los cultivos de este hongo fueron utilizados en más de 200 pacientes, aunque sin la eficacia esperada. Missle, en 1916, detectaba capacidad inhibitoria de *B. coli* sobre otros gérmenes, aportando un compuesto comercial, conocido como mutaflo, utilizado ampliamente en procesos intestinales.

Al comienzo de la segunda década del siglo XX, reapareció, con mayor interés, el antagonismo entre hongos y bacterias; Lieske [1921] publicaba una monografía sobre actinomicetos, microorganismos similares a bacterias y hongos, en su mayoría saprofitos del suelo, afirmando su capacidad de sintetizar sustancias antibacterianas:

"Es fácilmente observable que los actinomicetos segregan una sustancia específica de actuación extracelular. Existe una amplia zona alrededor de una colonia de actinomicetos, donde los organismos están muertos. Esta inhibición no se debe simplemente al agotamiento del medio por los actinomicetos sino a que las colonias de bacterias han crecido y se han lisado, desapareciendo totalmente" [LIESKE, 1921].

De estos resultados no deducía el autor, la posibilidad de emplear terapéuticamente esta sustancia, como se había hecho con la piocianasa.

En el mismo año, Fleming describía la existencia de una sustancia natural antimicrobiana presente en distintos organismos, entre ellos el humano, con actividad frente a gérmenes saprofitos, particularmente *Micrococcus lysodeititikus*, denominada lisocima; interpretada como un componente bioquímico de defensa frente a la invasión bacteriana, no alcanzó gran desarrollo.

Entre 1923 y 1930, Gratia y sus colaboradores se ocuparon intensamente del fenómeno de la antibiosis, centrada, fundamentalmente, en la actividad bacteriolítica del *Actinomyces* o *Streptothrix*, mediada por una sustancia,

conocida más tarde como actinomicetina, aplicada tópicamente en procesos infecciosos humanos.

Consecuciones similares fueron alcanzadas por Waksman y Starkey [1923], Kimmelstiel [1923], Sartorius [1924], Nuch [1925], Zukerman y Winkewitsch [1925] [Florey, 1945].

En 1928 Fleming, observó accidentalmente en un cultivo de estafilococos, una zona de inhibición de dicho germen originada por un hongo contaminante (*Penicillium notatum*). A este fenómeno dedicó el autor escocés unos meses de actividad, describiendo el espectro antibacteriano de la sustancia responsable, así como la ausencia de toxicidad en ratones y conejos, sugiriendo, por otra parte, su posible uso terapéutico, que él mismo inició, aplicando localmente filtrados del cultivo del hongo, en procesos infecciosos superficiales, como conjuntivitis y sinusitis, con buenos resultados. Fleming chocó con tres hechos que le impidieron continuar su trabajo con la penicilina, término introducido por él: complejidad de su aislamiento, inestabilidad del producto y gran variación de los hongos en su capacidad de sintetizar la sustancia. Pese a estas dificultades, los datos conseguidos aparecieron publicados en 1929; en el artículo destacaban algunos aspectos de gran interés:

"La penicilina, en relación a las infecciones por microorganismos sensibles, parece demostrar algunas ventajas sobre los bien conocidos antisépticos químicos. Una buena cantidad inhibe completamente los estafilococos, *Streptococcus pyogenes*, y pneumococos, a una dilución de 1 en 80. Es, por consiguiente, un agente inhibidor más poderoso que el ácido carbólico y puede aplicarse, sin diluir, a una superficie infectada, al no ser irritante ni tóxico" [FLEMING, 1929].

Fleming terminaba su trabajo con las siguientes palabras, reforzadoras de la profecía de Pasteur y Joubert señalada medio siglo antes:

"Se sugiere que puede ser un antiséptico eficiente para aplicarlo o inyectarlo en áreas infectadas por gérmenes sensibles a la penicilina" [FLEMING, 1929].

Hacia 1937 Dubos, basándose en que la patogenicidad del pneumococo radicaba en los polisacáridos de su cápsula, consiguió destruir dicha estructura mediante un enzima, producido, supuestamente, por algún microorganismo del suelo, tras añadirla a tomas de tierra; este hallazgo le sugirió que la adición de un germen entero, posibilitaría la multiplicación de otro, en el suelo, capaz de destruirlo:

"Parece posible que en la naturaleza existen microorganismos capaces de atacar no sólo componentes solubles aislados de otras células bacterianas sino las células vivas intactas" [DUBOS, 1939].

La hipótesis resultó cierta, aislando del *Bacillus brevis* la tirotricina, que resultó ser la mezcla de tirocidina y de gramicidina; con la primera sustancia llevó a cabo estudios *in vitro* y en infecciones experimentales provocadas con pneumococos, en las que verificó la gran actividad antiinfecciosa del compuesto frente a otros gérmenes, como *Diplococcus pneumoniae*, *Streptococcus hemolyticus* y *Staphylococcus aureus*, acompañada de importante toxicidad, permitiendo, por ello, sólo su aplicación tópica.

## De agentes antibacterianos a antiinfecciosos

Desde el inicio del empleo de antisépticos por Lister [1876], los intentos por encontrar sustancias no naturales con actividad antibacteriana fueron numerosos, sin acompañarse de éxito terapéutico, en el tratamiento de infecciones sistémicas, incluyendo la metenamina, indicada, solamente, en procesos localizados en las vías urinarias y, por lo tanto, de carácter no sistémico. Las sulfamidas antibacterianas deben excluirse de esta afirmación, pues, como se ha señalado, no se enmarcan dentro de la lucha biológica antibacteriana, por tratarse de fármacos quimioterápicos.

Idéntico significado mostraron los principios antibacterianos de origen microbiano -hongos y bacterias-, por más que algunos de ellos, fueran útiles en procesos infecciosos superficiales. Era necesario, por lo tanto, pasar de agente antibacteriano a antiinfeccioso, ya que la eficacia en su aplicación tópica, sólo equivalía a la actividad establecida en los cultivos.

Para que tal salto se produjera, el compuesto tenía que cumplir las siguientes condiciones: 1<sup>º</sup>) manifestar actividad antibacteriana en cuadros infecciosos sistémicos, es decir, implantados en la intimidad del organismo; 2<sup>º</sup>) discurrir con facilidad por el sistema orgánico; c.- no ser destruída rápidamente, y 3<sup>º</sup>) carecer de toxicidad o presentarla en escasa intensidad o cualidad. Para cruzar este galíbo, era imprescindible llevar a cabo estudio en infecciones experimentales.

La sustancia responsable de la antibiosis observada por Fleming, continuó con el carácter de compuesto antibacteriano y no antiinfeccioso hasta 1938, momento en el que Florey, en colaboración con Chain, inició el estudio de compuestos antimicrobianos naturales, pese a la eclosión de las sulfamidas. Inicialmente se ocuparon de la lisocima, de la piocianasa y de la actinomicetina, pero como estos dos últimos compuestos eran excesivamente tóxicos y el primero mostraba solamente actividad frente a *Micrococcus lysodeitikus*, pronto perdieron interés por dichas sustancias, ocupándose

Chain, de la búsqueda bibliográfica de nuevos principios naturales, topándose con el trabajo de Fleming.

En la penicilina, estos autores, verificaron las consecuciones alcanzadas por Fleming, preocupándose, intensamente de su toxicidad, inicialmente evaluada por Fleming, aspecto crucial en su posible desarrollo. Durante la realización de este estudio, Florey se percató de la aparición de orina oscura en los ratones, similar al del polvo del extracto del cultivo administrado, signo inequívoco de la eliminación renal de la sustancia, lo cual, como recordaba más tarde Chain [1971], constituía un hecho de gran trascendencia:

"De ello concluimos que la penicilina cruzaba el organismo del ratón sin perder su actividad, lo que indicaba, probablemente, que podía mostrar actividad antimicrobiana en los líquidos del organismo. Esto se consideró prometedor desde el punto de vista quimioterápico" [CHAIN, 1971].

Tras estos datos, Florey llevó a cabo el estudio acerca de la actividad antiinfecciosa de la penicilina, en ocho ratones, a los que administró dosis letales de estreptococos, seguido de la inyección del extracto del cultivo del *Penicillium notatum*, a un grupo de ellos, muriendo solamente los no tratados. Tan llamativos resultados fueron repetidos, utilizando otros gérmenes, como estafilococos y clostridio séptico, quedando, definitivamente demostrado el poder antiinfeccioso de la penicilina. Este y otros aspectos, fueron publicados en el número de *Lancet* del día 24 de agosto de 1940; el artículo terminaba con las siguientes conclusiones:

"Los resultados son contundentes y muestran que la penicilina es activa in vivo contra, al menos, tres de los organismos inhibidos in vitro. Parece razonable esperar que todos los organismos inhibidos in vitro a altas diluciones pueden serlo in vivo" [CHAIN y COLS., 1940].

Aunque el fenómeno de la antibiosis era producido por muchas sustancias, sintetizadas por bacterias y por hongos, sólo una de ellas, la penicilina, poseía cualidades apropiadas para usarla en terapéutica. Demostrado su carácter antiinfeccioso, la penicilina, aportó, además, como novedad máxima, la de mostrar efectos bactericidas, más idóneos que los bacteriostáticos de las sulfamidas, de gran implantación en dichos momentos, al no requerir de la actuación de las defensas del organismo para destruir las bacterias, como sucedía con dichos agentes quimioterápicos. La superación de las sulfamidas, iniciadoras de la lucha antibacteriana racional, quedó confirmada cuando se demostró la actuación de la penicilina sobre cepas de gérmenes resistentes a estos compuestos.

## Antibioticoterapia

La observación del fenómeno de antibiosis y la constatación de la actividad antibacteriana de la penicilina por Fleming [1929] de un lado, y la demostración de su capacidad antiinfecciosa llevada a cabo por Chain y colaboradores [1940], de otro, fueron adquisiciones de máxima trascendencia, a las que siguió, con igual significado, la producción del antibiótico en cantidades suficientes para su empleo terapéutico. Este extremo se alcanzó, relativamente pronto, gracias a: 1º) la detección de cepas de *Penicillium notatum* con gran capacidad productora de penicilina, así como obtención de mutantes de dicho microorganismo; 2º) el desarrollo de cultivos sumergidos del hongo, y 3º) su aislamiento y purificación.

Las primeras cantidades obtenidas del antibiótico se emplearon, con gran eficacia, en el tratamiento de procesos infecciosos manifestados en el campo de batalla; en los años 1942-1943 Pulvertaft demostró su valor en las heridas infectadas, Keefer y colaboradores [1943] lo hicieron en unos centenares de procesos gonocócicos y en el mismo año en la sífilis. Antes de estos estudios, en el año 1942 se empleó, como extracto de cultivo del hongo, en el tratamiento de centenares de quemados en Boston.

Terminada la II Guerra Mundial, tras incrementarse ampliamente la producción, la penicilina pudo aplicarse, con grandes resultados, en cuadros estreptocócicos, pneumocócicos y estafilocócicos, sistémicos y superficiales, consiguiendo la curación por primera vez de la endocarditis subaguda, iniciándose la antibioticoterapia. Desde el punto de vista conceptual y aplicativo, importa resaltar la consecución, y aunque fuera solamente en una enfermedad, la sífilis, la *therapia sterilisans magna* de Ehrlich, visión utópica de este autor a principios de siglo.

El interés por nuevos antibióticos permitió conocer la existencia de gran número microorganismos en el suelo (estreptomices) capaces de sintetizar moléculas activas, evaluados con este fin, en tomas procedentes de todas las partes del mundo. A todos los compuestos obtenidos, se les denominó antibiótico, término aportado por Waksman en 1942, del que deriva antibioticoterapia.

La falta de absorción oral de la penicilina G, y la necesidad de administrarla cada tres horas, fueron las primeras limitaciones de su eficacia terapéutica, cuya superación se intentó resolver mediante la consecución de nuevas sustancias de origen biosintético y semisintético. El primer procedimiento se alcanzó tras introducir ácido fenoxiacético al medio de cultivo del *Penicillium notatum*, obteniéndose la fenoxipenicilina o penicilina V, de administración oral. El aspecto posológico fue superado con la

aportación de la penicilina G procaína y la penicilina G benzatina, así como con la administración conjunta de probenecid, con el fin de retardar su eliminación renal.

La vía de semisíntesis, último peldaño en la evolución de la penicilina, se consiguió al final de la década de los años cincuenta, cuando un grupo de científicos de la industria farmacéutica inglesa [BATCHELOR y COLS., 1959], encontraron gran divergencia entre la evaluación cromatográfica y la biológica de la actividad antibiótica de los cultivos de *Penicillium*, deduciendo la existencia, en ellos, de un precursor de la penicilina, hecho confirmado poco después, al identificar el ácido 6-aminopenicilánico, estructura base de la síntesis de derivados. Esta consecución ha sido trascendental, al permitir la obtención de numerosos antibióticos semisintéticos.

Poco después de su introducción en clínica humana, se supo de la existencia de cepas de bacterias resistentes al antibiótico; en 1942 Rammekamp y Thelma, detectaron este hecho en estafilococos procedentes de pacientes tratados con penicilina y un año más tarde, McKnee y Houch [1943] en estreptococos y pneumococos; en un principio este fenómeno no causó preocupación, pues se solucionó aumentando las dosis, pero a partir de 1950, el número de cepas resistentes se había incrementado sobremedida, suponiendo la mitad de las estudiadas por dichos autores y el 75% de las evaluadas por Finland en el mismo año. Con el tiempo se estableció el origen de este fenómeno biológico, ligado a la capacidad de las bacterias de sintetizar un enzima, beta-lactamasa, destructora del antibiótico, descrita en el año 1940.

Las resistencias a la penicilina han sido un problema de gran trascendencia, resuelto, en parte, con la obtención de nuevos compuestos, en primer lugar con la meticilina [KNUDSEN y ROLINSON, 1960], si bien la aparición de estafilococos resistentes a ella, aun en puntos geográficos donde no se había utilizado, motivó la búsqueda de otros compuestos, superadores de dicha limitación, así como su falta de absorción oral, resuelto con las penicilinas isoxazólicas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina) [KNUDSEN y COLS., 1962]. Un año antes se había introducido la ampicilina [ROLINSON y STEVENS, 1961], ensanchando el espectro antibacteriano de los compuestos anteriores, al inhibir, además de los gram positivos, los gérmenes gram negativos; sin duda, este compuesto ha sido el más empleado, superado alguno tiempo después por la amoxicilina, aportada en 1971. Otras consecuciones fueron, la carbenicilina [KNUDSEN y COLS., 1967], con actividad sobre *Pseudomonas aeruginosa*, germen responsable de cuadros cada día más frecuentes, ausente en los derivados penicilínicos anteriores.

Simultáneo al desarrollo de los derivados de la penicilina G, comenzó la obtención de nuevos antibióticos, siguiendo el procedimiento que permitió

detectar el primer compuesto, es decir, mediante el cultivo de microorganismos del suelo; en 1944 Schatz y colaboradores aislaron la estreptomina, antibiótico de gran repercusión, dada su actividad frente a gérmenes gram negativos y bacilo tuberculoso; este compuesto inició el grupo de los antibióticos aminociclitol-aminoglucosídicos y el tratamiento eficaz de la tuberculosis; por las mismas fechas, también en USA, Johnson y colaboradores [1945] iniciaban el grupo de los antibióticos polipeptídicos con la bacitracina; Ehrlich, en 1947 aportaba el cloranfenicol, muy activo frente al bacilo de Eberth, productor de la fiebre tifoidea, proceso de amplia y secular extensión, carente de tratamiento hasta dicha fecha, siendo, por otra parte, el primer antibiótico obtenido por síntesis. Duggar, casi simultáneamente [1946], introducía la clortetraciclina, compuesto primero del grupo de las tetraciclinas, antibióticos, junto al cloranfenicol, de amplio espectro antibacteriano.

En la misma época en Italia, Brotzu [1948], identificaba una nueva sustancia natural antibiótica, producida, igualmente, por un hongo, desarrollada en Inglaterra, que con el tiempo ha llevado a la obtención del amplio grupo de compuestos, las cefalosporinas, muy similares en estructura y actividad antibacteriana a las penicilinas, conformando, conjuntamente, los antibióticos beta-lactámicos; la obtención del ácido 7-aminocefalosporánico, permitió la consecución de derivados semisintéticos, de igual modo que sucedió con las penicilinas, dando lugar, con el tiempo a las cefalosporinas de la primera, segunda, tercera y cuarta generación, de enorme vigencia en estos momentos.

Paralelamente, se consiguieron compuestos activos frente a hongos patógenos, desbordando los de actuación antibacteriana; en 1950 Hazen y Brown detectaron la nistatina, iniciador de la terapéutica racional de los procesos micóticos superficiales; con la amfotericina B [VANDEPUTTE y COLS., 1956], avanzó el tratamiento antifúngico, particularmente, en los procesos desarrollados en la intimidad del organismo y en 1958 Gentles estableció la eficacia antimicótica de la griseofulvina, tras su obtención por Oxford y colaboradores años antes (1939). En el año 1952, Mc Guire y colaboradores aislaron la eritromicina, con un espectro antibacteriano similar al de la penicilina, pero con la originalidad de inhibir al *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. La vancomicina [McCORMICK y COLS., 1956] no tuvo trascendencia aplicativa en el momento de su obtención, pero la manifiesta en la actualidad, en cuadros estafilocócicos originados por gérmenes resistentes a las penicilinas. Lewis y colaboradores, en 1962 aislaron la lincomicina y en 1963 Weinstein la gentamicina, compuesto aminociclitol-aminoglucosídico, cuya eficacia sobre procesos infecciosos originados por gérmenes gram negativos, ha persistido largos años pese a su amplia utilización. En el año 1966, Sensi describió la rifampicina,

con intensos efectos antibacterianos y sobre el bacilo tuberculoso y de la lepra, siendo en estos momentos el fármaco de elección en estos dos últimos procesos, mostrando gran eficacia en la enfermedad de Hansen, como lo demuestra la curación frecuente, por primera vez, de esta infección. La amikacina, aportada por Kawaguchi [1976] permite luchar contra las resistencias bacterianas a los antibióticos aminoglucosídicos. Otras sustancias antibióticas, de reciente aparición, han sido imipenem, aztreonam, azitromicina, claritromicina, de usos menos amplios que las iniciales, así como el ácido clavulánico -un compuesto inhibidor de las beta lactamasas- por facilitar la acción de la amoxicilina sobre cepas resistentes a este antibiótico. En el año 1979 se identificó la ivermectina por Burgh y colaboradores, con gran actividad y eficacia en la oncocerciasis, proceso parasitario sin tratamiento hasta ahora.

Siendo los procesos infecciosos humanos la indicación más importante de los antibióticos, no deben olvidarse otras aplicaciones; en 1954 Stockstad estableció el valor de algunas de estas sustancias en el crecimiento de ciertas especies ganaderas, cuando se añadían al pienso a dosis subterapéuticas; por la misma época, se emplearon antibióticos en el tratamiento de infecciones bacterianas, en especies ganaderas, piscifactorías, animales domésticos e industria de la miel (enfermedades de las abejas), así como en cultivos agrícolas (plantas ornamentales, frutales). Todos estos usos han incrementado, intensamente, la producción.

### **Visión ecológica de la antibioticoterapia**

La antibiosis fue empíricamente utilizada con fines antiinfecciosos desde tiempos pretéritos, con una eficacia difícil de constatar, aunque siempre limitada, no acrecentada con los avances científicos del siglo XIX ni con la identificación de las sustancias responsables de dicho fenómeno biológico, incluyendo la penicilina, máximo exponente de ellas, hasta la implantación de la antibioticoterapia. A esta opción aplicativa, a la que hay que añadir el empleo de sustancias antisépticas y quimioterápicas antibacterianas, ha dado lugar, con el tiempo, a la creación de una farmacosfera antibiótica, generalizada (comunidad) y muy densa en determinados puntos (hospitales) [FUENTE y COLS, 1975].

Si bien la utilización por el hombre de elementos naturales con fines curativos se ensambla con las relaciones existentes entre seres vivos y su entorno, la de los antibióticos, es totalmente ecológica, pues dichos compuestos son alomonas, es decir, un tipo de ecomonas, efectores del fenómeno de regulación entre microorganismos; por ello, la antibioticoterapia, no es sino la mera aplicación del hecho de la antibiosis, que por su naturaleza

se ha acompañado de la manifestación de resistencias microbianas y de desplazamiento de los procesos infecciosos humanos desde los originados por gérmenes gram positivos a los producidos por gram negativos y por hongos, como consecuencia de la alteración del equilibrio entre estas poblaciones [LEVY, 1992].

El fenómeno de resistencias bacterianas muestra gran complejidad, en cuanto: 1º) es favorecida por la presencia de los antibióticos, por selección de las cepas resistentes; 2º) se relaciona con la cantidad de compuestos o farmacofera antibiótica [SEGARRA DOMENECH, 1976], fruto de su mal uso y abuso; 3º) se fundamenta en genes, cuya transferencia tiene lugar en todo el mundo, participando el hombre, animales, plantas, insectos, pájaros y peces; 4º) existen resistencias múltiples, es decir, simultáneamente a varios antibióticos; 5º) esta circunstancia puede ser inducida por un sólo antibiótico y 6º) aumenta, posiblemente, la patogenicidad de las bacterias resistentes.

El desequilibrio entre especies y la amplia urdimbre de gérmenes resistentes, de gran actualidad y de consecuencias futuras imprevisibles, preocupan a quienes contemplan la antibioticoterapia desde la vertiente más amplia, es decir, la ecológica, aunque muy poco, o insuficientemente, a los que usan de estos compuestos por mor del pragmatismo terapéutico, desoyendo las sugerencias, así como las normas de aplicación, insistentemente señaladas por científicos e instituciones, con el fin de luchar contra la extensión de las consecuencias negativas de los antibióticos, confiando más en futuras consecuciones de nuevos compuestos, hecho cada día más esporádico, a causa de las dificultades de encontrar moléculas originales, es decir, activas sobre microorganismos resistentes, que en el empleo racional de los que existen [SEGARRA DOMENECH y SANTAFE OROZ, 1978; SANTAFE OROZ y COLS., 1981; SEGARRA DOMENECH, 1985; LEVY, 1986]; por ello, evitar que la antibioticoterapia trastoque el orden biológico, es una tarea que concierne a las autoridades sanitarias, a los profesionales de la salud y a la sociedad en general.

## BIBLIOGRAFIA

BARY DE, A. (1879) *Erscheinungen der Symbiose*. Strassburg.

BATCHELOR, F.R.; DOYLE, F.P.; NAYLER, J.H.C. y ROLINSON, G.N. (1959) "Synthesis of penicillin: 6-aminopenicillanic acid in penicillin fermentation". *Nature, London*, 186, 257-263.

BOUCHARD, C. (1889) "Influence qu'exerce sur la maladie charbonneuse l'inoculation du bacille pyocyanique". *C R Acad Sci Paris*, 108, 713-714.

BROTZU, G. (1948) "Ricerche su di nuovo antibiotici". *Lavori dell'Istituto d'Igiene di Cagliari*, 1, 1-11.

BRUNEL, J. (1951) "Antibiosis from Pasteur to Fleming". *J History Med*, 6, 287-301.

BUKOVSKY, J. (1899) "Traitment des ulcères de la jambe par les produits du Bacille pyocyanique". *Ann Dermat Syph*, 10, 1046-1052.

BURGH, R.W.; MILLER, B.M.; BAKER, E.E.; BIRBAUM, J.; CURRIE, S.A.; HARTMAN, R.; KONG, Y.L.; MONAGHAN, R.L.; OLSON, G.L.; PUTTER, I.; TUNAC, J.B.; WALLICK, H.; STAPLEY, E.O.; OIWA, R. y OMURA, S. (1979) "Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation". *Antimicrob Agents Chemother*, 15, 361-367.

CANTANI, A. (1885) "Un tentativo di batterioloterapia". *G Int Sci Med* 7, 493-496.

CORNIL, A.V. y BABES, V. (1885) "Concurrence vitale des bactéries". *J Conn Méd Prat*, 7, 321-323.

CHAIN, E.; FLOREY, H.W.; GARDNER, A.D.; HEATLEY, N.G.; JENNINGS, M.A.; ORR-EWIG, M.A. y SANDERS, A.G. (1940) "Penicillin as an chemotherapeutic agent". *Lancet*, 2, 226-228.

DOEHELE, K.G. (1889) *Beachtungen über einem Antagonisten des Milzbrandes*. Kiel.

DUBOS, R.J. y CATTANEO, C. (1939) "Studies on a bactericidal agent extracted from a soil bacillus. I. Preparation of the agent. Its activity in vitro". *J Exper Med*, 70, 1-10.

DUBOS, R.J. y CATTANEO, C. (1939) "Studies on a bactericidal agent extracted from soil bacillus. III. Preparation and activity of a protein-free fraction". *J Exp Med*, 70, 249-256.

DUCHESNE, E. (1897) *Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les microorganismes: antagonism, entre moisissures et les microbes*. Tesis Doctoral, Lyon.

DUGGAR, B.M. (1946) "Aureomycin, a product of the continuing search for new antibiotics". *Edin Med J*, 53, 401-409.

EHRlich, J.; BARTZ, Q.R.; SMITH, R.M.; JOSLYN, D.A. y BURKHOLDER, P.R. (1947) "Chloromycetin, a new antibiotic from a soil actinomycete". *Science*, 106, 417-425.

EMMERICH, R. y LÖW, O. (1899) "Bakteriologische Enzyme als Ursache der erworbenen Immunität und die Heilung von Infektionskrankheiten durch dieselben". *Zentralbl Hyg Immun*, 31, 1-65.

FINLAND, M.; FRANK, P.F. y WILCOX, C. (1950) "In vitro susceptibility of pathogenic staphylococci to seven antibiotics (penicillin, streptomycin, polymixin, aerosporin, aureomicin and chloromycetin), with a note on the changing resistance of staphylococci to penicillin". *Am J Clin Path*, 20, 353-364.

FLEMING, A. (1922) "On a remarkable bacteriolytic element formed in tissues and secretions". *Proc Roy Soc B*, 93, 306-309.

FLEMING, A. (1929) "On the antibacterial action of cultures of a *Penicillium* with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*". *J Exp Pathol*, 10, 226-236.

FLOREY, H.W. (1945) "The use of micro-organisms for therapeutic purposes". *Br Med J*, 2, 636-642.

FREUDENREICH von, E. (1888) "De l'antagonism des bactéries et de l'immunité qu'il confère aux milieux de culture". *Ann Inst Pasteur*, 2, 200-206.

FROST, W.D. (1904) "The antagonism exhibited by certain saprophytic bacteria against *Bacillus typhosus* Gaffky". *J Infect Dis*, 1, 599-640.

FUENTE, J.; RODRIGUEZ SASIAIN, J.M.; CORRAL, I. y SEGARRA DOMENECH, J. (1975) "Problemática de la terapéutica antibacteriana hospitalaria. Estudio integrado a nivel bacteriológico, farmacológico y farmacéutico". *Gac Med Bilbao*, 72, 496-503.

GARRE, C. (1887) "Über antagonisten unter den Bakterien". *Correspondenzblatt Schweiz Ärzte*, 17, 385-392.

GENTLES, J.C. (1958) "Experimental ringworm in guinea pigs: oral treatment with griseofulvin". *Nature*, 182, 476-477.

GOSIO, B. (1896) "Ricerche batteriologiche e chimiche sulle alterazioni del mais. Contributo all'etiologia della pelagra (memoria 2ª)". *Riv Igiene Sanit Publ*, 7, 825-849.

GOSIO, B. y FERRARI, E. (1896) "Sull'azione fisiologica dei veleni del mais in vaso de alcuni ifomiceti. Contributo all'etiologia della pelagra (Memoria 3ª)". *Riv Igiene Sanit Publ*, 7, 961-981.

GRATIA, A y DATH, S. (1925) "Moisissures et microbes bactériophages". *C R Soc Biol Paris*, 92, 461-462.

GRATIA, A. (1930) "Le traitement des infections à staphylocoques par le bactériophage et les mycolisats staphylococciques". *Bull Soc Nat Chir*, 56, 344-348.

HASSALL, A. (1853) "On the development of torulae in the urine and on relation of these fungi to albuminous and saccharine urine". *Medico-Chirurgical Trans*, 36, 23-78.

HAZEN, E y BROWN, R. (1950) "Two antifungal agents produced by a soil actinomycete". *Science*, 112, 423.

HUXLEY, T.H. (1974) "Letter of 1875 quoted by Friday J". En: *A microscopic incident in a monumental struggle: Huxley and antibiotics in 1875*. *Br J Hist Sci*, 7, 61-71.

JOFFE, J.S. (1945) "Early observations on antibiotic substances in penicillium glaucum and other organisms against a virus". *Science*, 14, 623.

JOHNSON, B.; ANKER, A. y MELENEY, F.L. (1945) "Bacitracin: a new antibiotic produced by a member of the *B. subtilis* group". *Science*, 102, 376-377.

KAWAGUCHI, H. (1976) "Discovery, chemistry and activity of amikacin". *J Infect Dis*, 134, 242.

KEEFER, Ch.S, BALKE, F.G. y KENNERLY, E. (1943) "Penicillin in the treatment of infections. A report of 300 cases" *JAMA*, 122, 1217-1224.

KNUDSEN, E.T. y ROLINSON, G.N. (1960) "Absorption and excretion of a new antibiotic (BRL.1241)". *Br Med J*, 2, 700-705.

KNUDSEN, E.T.; BROWN, D.M. y ROLINSON, G.N. (1962) "A new orally effective penicillinase-stable Penicillin-BRL.1621". *Lancet*, 2, 632-638.

KNUDSEN, E.T; ROLINSON, G.N. y SUTHERLAND, R. (1967) "Carbenecillin: a new semisynthetic penicillin active against *Pseudomonas aeruginosa*". *Br Med J*, 3, 75-81.

LEWIS, C.; CLAPP, H.W. y GRADY, J.E. (1962) "In vitro and in vivo evaluation of Lincomycin, a new antibiotic". *Antimicrob Agents Chemother*, 570.

LEVY, S.B. y NOVICK, R.P. (ed), (1986) *Antibiotic resistance genes: ecology, transfer and expression*. New York, Cold Spring Harbor Press.

LEVY, S.B. (1992) *The antibiotic paradox. How miracle drugs are destroying the miracle*. New York and London, Plenum Press.

LIESKE, R. (1921) *Morphologie und Biologie der Strahlenpilze*. Leipzig.

LISTER, J. (1868) "On a new method of treating compound fracture, abscesses etc, with observations on the conditions of suppuration". *Lancet*, 1, 320-329, 335-359, 377-380, 507-509; 2, 95-97.

LISTER, J. (1871) "On bacteria. En: *Commonplace Books*, vol 1. Royal College of Surgeons of England, 31-45, London.

McCORMICK, M.H.; STARCK, W.M.; PITTENGER, G.E.; PITTENGER, R.C. y McGUIRE, J.M. (1955-1956) "Vancomycin, a new antibiotic. I. Chemical and biologic properties". *Antibiot Ann*, 606.

McGRAW, D. (1984) "The golden staph. Medicine's response to the challenge of the resistant staphylococci in the mid-twentieth century". *Dynamics*, 4, 219-237.

McGUIRE, J.M.; BUNCH, R.L.; ANDERSON, R.C.; BOAZ, H.E.; FLYNN, E.H.; POWELL, H.M. y SMITH, J.W. (1952) "Ilotycin, a new antibiotic". *Antibiot Chemother*, 2, 281-283.

McKNEE, C.M. y HOUGH, C.L. (1943) "Induced resistance to penicillin of cultures of staphylococci, pneumococci and streptococci". *Proc Soc Exper Biol Med.*, 53, 33-36.

MOSSE, J.R. (1852) "Of the use of yeast in the treatment of boils". *Lancet*, 2, 113.

OXFORD, A.E; RAISTRICK, H. y SIMONART, P. (1939) "Studies in the biochemistry of microorganisms. LX. Griseofulvin, C17H17O6C1, a metabolic product of penicillium griseofulvum dierckx". *Biochem J*, 33, 240-248.

PASTEUR, L. y JOUBERT, J. (1877) "Charbon et septicémie". *C R Hebd Sèan Acad Sci*, 85, 101-115.

PULVERTAFT, R.J.V. (1943) "Local therapy of war wounds with penicillin". *Lancet*, 2, 341-346.

RAMMELKAMP Ch.H. y THELMA, H. (1942) "Resistance of Staphylococcus aureus to the action of penicillin". *Proc Soc Exp Biol Med*, 51, 386-389.

ROBERTS, W. (1874) "Studies on biogenesis". *Philos Trans R Soc London*, 164, 457-477.

ROLINSON, G.N. y STEVENS, S. (1961) "Microbiological studies on a new broad-spectrum penicillin, "Penbritin"". *Br Med J*, 2, 191-198.

SANDERSON, J.B. (1871) "Appendix N° 5. Further report of researches concerning the intimate pathology of contagion. The origin and distribution of microzymes (bacterias) in water, and the circumstances which determine their existence in the tissue and liquids of the living body". En: *13 report of the Medical Office of the Privy Council (John Simon) with Appendix*. 1870, Her Majesty's Stationary Office, London.

SANTAFE OROZ, J.; CELIGUETA, A. y SEGARRA DOMENECH, J. (1981) "Análisis de la utilización terapéutica del cloranfenicol en España: año 1979. En: *Symposio 40 años de Farmacología en España*, p. 109-114, Barcelona.

SCHATZ, A.; BUGIE, E. y WAKSMAN, S.A. (1944) "Streptomycin, a substance exhibiting antibiotic activity against gram-positive and gram-negative bacteria". *Proc Soc Exper Biol Med*, 55, 56-61.

SEGARRA DOMENECH, J. (1976). "Farmacosfera". *La Gaceta del Norte*, 5, 12.

SEGARRA DOMENECH, J. y SANTAFE OROZ, J. (1978) "Valor actual del cloranfenicol". *Med Clin*, 71, 69-78.

SEGARRA DOMENECH J. (1981) "Visión integradora de la Farmacología: Ecofarmacología". En: *40 años de Farmacología en España*. Homenaje al profesor Francisco García Valdecasas, Libro de actas, 109-114, Barcelona.

SEGARRA DOMENECH, J. (1985) "Visión ecológica de la farmacología y terapéutica antibacterianas". *Med Clin.*, 85, 199-209.

SEGARRA DOMENECH, J. (1986) *Participación de los fármacos en el proceso evolutivo humano*. Bilbao, Real Academia de Medicina del País Vasco.

SEGARRA DOMENECH, J. (1988) "Necesidad de una terapéutica farmacológica racional". *Rev Clin Esp*, 183, 495-499.

SENSI P.; MAGGI, N.; FÜRESZ, S. y MAFFI, G. (1966) "Chemical modifications and biological properties of rifamycins". *Antimicrob Agents Chemother*, 699.

STOCKSTAD, E.L.R. (1954) "Antibiotics in animal nutrition". *Physiol Rev.*, 34, 25-51.

STURLI, A. (1908) "Über ein in Schimmelpilzen (*Penicillium glaucum*) Vorkomendes Gift". *Wien Med Wschr*, 20, 711-714.

TYNDALL, J. (1876) "The optical department of the atmosphere in relation to the phenomenon of putrefaction and infection". *Philos Trans R Soc London*, 166, 27-62.

VANDEPUTTE, J.; WACHTEL, J.L. y STILLER, E.T. (1956) "Amphotericins A and B, antifungal antibiotics produced by a streptomycetes. II. The isolation and properties of the crystalline amphotericins". En: *Antibiotics Annual 1955-195*, 587-591, New York, Medical Encyclopedia Inc.

VAUDREMER, A. (1913) "Action de l'extract filtré d'*Aspergillus fumigatus* sur les bacilles tuberculeux". *C R Soc Biol Paris*, 74, 278-280, 752-754.

VUILLEMIN, P. (1899) "Antibiose et symbiose". *C R Assoc Franç Avanc Sci.*, 2, 525-543.

WARD, H.M. (1899) "Symbiosis". *Ann Botany*, 13, 549-562.

WEINSTEIN, M.J.; LUEDEMANN, G.M.; ODEN, E.M. y WAGMAN, G.H. (1963) "Gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic complex". En: *Antimicrob Agents and Chemotherapy*. J.C. Sylvester (ed), 1-7. American Society for Microbiology, Ann Arbor, MI.