

Multirresistencia a antibióticos y alternativas para resolver esta crisis

Multiresistance to antibiotics and alternatives to solve this crisis

Brandt Bertrand, Adriana Morales-Martínez, Pablo Luis Hernández-Adame y Carlos Muñoz-Garay

Resumen

Los antibióticos convencionales cada vez son menos efectivos contra bacterias y hongos patógenos, debido a que en estos microorganismos se han seleccionado estrategias de autoprotección. Por lo tanto, la búsqueda y desarrollo de nuevos medicamentos efectivos es primordial para la salud humana. Existe un gran número de productos naturales provenientes de distintos organismos vivos, que históricamente se han empleado como antibióticos. Algunos de estos se han utilizado como remedios caseros, por diferentes culturas a lo largo de la historia de la humanidad, para contender contra infecciones microbianas. En este artículo, explicaremos el fenómeno de la resistencia a múltiples fármacos por parte de los microorganismos. Además, por un lado, discutiremos sobre las alternativas tradicionales y modernas que tienen un potencial uso en la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas. Por otro, se mencionan los enfoques de última generación que han tomado fuerza y se han implementado en el campo de la medicina moderna para combatir el problema de la multirresistencia.

Palabras clave: antibióticos, resistencia a los antibióticos, tratamientos alternativos.

CÓMO CITAR ESTE TEXTO

Bertrand, Brandt, Morales-Martínez, Adriana, Hernández-Adame, Pablo Luis, y Muñoz-Garay, Carlos. (2023, mayo-junio). Multirresistencia a antibióticos y alternativas para resolver esta crisis. *Revista Digital Universitaria (RDU)*, 24(3). <http://doi.org/10.22201/cuaieed.16076079e.2023.24.3.1>

Abstract

Increasingly, conventional antibiotics are less effective against pathogenic bacteria and fungi, because strategies have been selected in these microorganisms that prevent various antibiotics from being able to harm them. Therefore, the search and development of new effective drugs against these multiresistant microorganisms is essential for human health. There are many natural products from different living organisms, which have historically been used as antibiotics. Some of these are home remedies to fight against microbial infections in different cultures throughout human history. In this article, we will explain the phenomenon of multidrug resistance by microorganisms. Additionally, in one hand, we will discuss traditional and modern alternatives that have potential use in the prevention and treatment of infectious diseases. On the other hand, we will talk about the latest approaches that have been implemented by modern medicine to combat the problem of multiresistance.

Keywords: Antibiotics, Antibiotic resistance, Alternative Treatments.

Brandt Bertrand

Instituto de Ciencias Físicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Doctor en Ciencias Naturales de la UAEMOR. Técnico Académico Titular A, del laboratorio de física de membranas biológicas (LFMB) del Instituto de Ciencias Físicas (ICF) de la UNAM. Sus líneas de investigación se enfocan en estudios biofísicos. Emplea la biofísica para elucidar de los mecanismos de acción de péptidos antimicrobianos en membranas lipídicas modelo.

 orcid.org/0000-0001-7333-4202

Adriana Morales-Martínez

Instituto de Ciencias Físicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Es posdoctorante en el laboratorio de física de membranas biológicas del Instituto de Ciencias Físicas (ICF) de la UNAM. Su trabajo posdoctoral se centra en el estudio biofísico de péptidos antimicrobianos que actúan en membranas biológicas, aislados de serpientes y anfibios. Específicamente realiza estudios de simulaciones por dinámica molecular del comportamiento de estos péptidos en modelos que mimetizan membranas bacterianas, de hongos y de mamíferos.

 orcid.org/0000-0001-9475-0491

Pablo Luis Hernández-Adame

Instituto de Ciencias Físicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Es posdoctorante en el Instituto de Ciencias Físicas (ICF) de la UNAM. Es Doctor en Ingeniería y Ciencia de Materiales por la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Sus líneas de investigación se enfocan en la caracterización biofísica de moléculas de interés biológico como Péptidos Antimicrobianos (PAMS) que pueden ser utilizados como fármacos de nueva generación, en especial los correspondientes a la familia Maximina.

 orcid.org/0000-0003-3554-5898

Carlos Muñoz-Garay

Instituto de Ciencias Físicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Graduado en Biología de la UAEMEX; Maestría en Biotecnología y Doctorado en Ciencias Bioquímicas, ambas en la UNAM y estancia Posdoctoral en Irvine-Universidad de California. Actualmente investigador titular A de T. C, adscrito en el área de biofísica del Instituto de Ciencias Físicas (ICF) de la UNAM. Experiencia en el estudio de proteínas y toxinas con acción en canales iónicos y membranas celulares, mediante técnicas electrofisiológicas, bioquímicas y biofísicas. Actualmente, trabaja en el estudio del mecanismo de acción de péptidos antimicrobianos en su membrana blanco. Responsable del laboratorio de física de membranas biológicas y coordinador de la red Iberoamericana para la "Búsqueda y desarrollo de péptidos antivirales y antimicrobianos contra cepas multirresistentes a antibióticos".

 orcid.org/0000-0002-7218-402

Introducción

La aplicación de los antibióticos en la medicina moderna revolucionó la prevención y el tratamiento de las enfermedades. Antes del siglo xx, las enfermedades infecciosas eran las principales causas de morbilidad y mortalidad humana (Aminov et al., 2017). Actualmente, enfrentamos una crisis mundial de salud pública debido al creciente número de microorganismos patógenos que ahora son resistentes a múltiples fármacos comerciales, como la penicilina, ciprofloxacino, azitromicina, cefalexina, doxiciclina, sulfametoxazol, gentamicina, entre otras, y que tienen una diseminación rápida en la población mundial.

La organización mundial de la salud (oms) advierte que, si no se toman acciones para resolver esta crisis de forma inmediata, para 2050, la tasa de mortandad por infecciones causadas por patógenos multirresistentes superará las muertes relacionadas con el cáncer, es decir, más de 10 millones de muertes cada año (Aminov et al., 2017).

La resistencia a los antibióticos está relacionada con su uso inadecuado y la capacidad natural de los organismos para evadir el efecto del fármaco. Lo anterior crea una crisis de salud a la que se le suma la falta de interés por parte de las industrias farmacéuticas en la generación de nuevos medicamentos; esto en gran medida por la exigencia de requisitos regulatorios solicitados para su aprobación (Ventola 2015; Zaman et al., 2017). A pesar de la necesidad de nuevos antibióticos, en los últimos 40

años, sólo fueron aprobados pocos medicamentos (Desriac et al., 2013). Durante el período de 1983 a 1987 fueron autorizados 17 antibióticos nuevos, mientras que de 1998 a 2002 sólo siete, lo que resulta en un drástico decremento en los productos autorizados, siendo ésta disminución una constante en la última década (Chan et al., 2006).

El desarrollo de nuevos fármacos no es tarea fácil, ya que representa un gran desafío para su diseño e implementación. Aún así, la demanda de estos productos sigue en aumento. Un estudio reciente mostró que 97,200 toneladas de antibióticos (de un total de 36 antibióticos diferentes) fueron consumidos sólo en China en 2013. El 48% fueron aplicados en humanos y el resto en animales. Además, se estima que el consumo de antibióticos en ese país aumentará en un 30% para el año 2030 (Qiao et al., 2018). De este modo, aparte de la necesidad de comprender el surgimiento de la resistencia adquirida por los microorganismos, el desarrollo de nuevos fármacos que abatan estos nuevos microorganismos es un desafío que vencer.

Los antibióticos

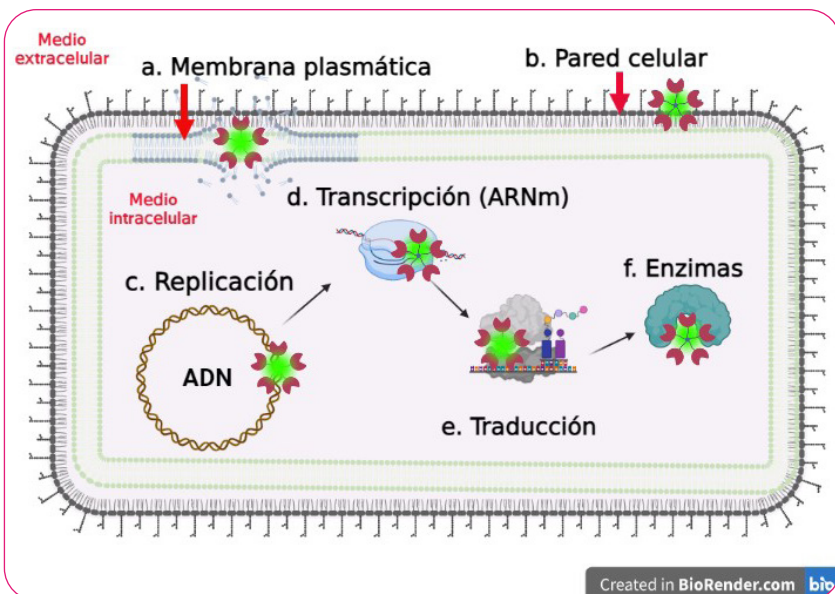
La función primordial de los antibióticos es erradicar a los microorganismos que causan una enfermedad infecciosa en el cuerpo y que son mejor conocidos como *microorganismos patógenos* (bacterias y hongos). Esto se logra atacando algún blanco molecular del patógeno relevante para la sobrevivencia o reproducción de los patógenos.

Un *blanco molecular* es un sitio localizado dentro del microorganismo, que es capaz de ser reconocido por un fármaco y producir con ello una respuesta negativa en el crecimiento del patógeno. Algunos ejemplos de blancos moleculares son la membrana plasmática, la pared celular, el material genético y las enzimas. La *membrana plasmática* es una barrera física que da forma, delimita y mantiene íntegras a todas las células ya sea de tipo animal, vegetal, hongo o de bacteria. Su función es la de separar un ambiente intracelular de un extracelular. Algunas células cuentan con una pared celular adicional (ricas en proteínas, lípidos, entre otros componentes), que refuerza la frontera con su medio ambiente.

replicación, un proceso de copiado del ADN que la célula emplea para duplicarse (ver figura 1c). Esto lo logran atravesando la membrana plasmática, sin dañarla. Algunos antibióticos pueden interferir con la lectura de los genes que ocurre durante la síntesis del ácido ribonucleico (ARN) (proceso conocido como *transcripción*), útil para poder producir las nuevas proteínas a partir de ella (*traducción*) y que son esenciales para la vida de la célula (ver figura 1d). Este proceso de traducción ocurre en el *ribosoma*, que es una máquina molecular para la producción de proteínas y que sirve como blanco frecuente de los antibióticos (ver figura 1e). Otros fármacos detienen la actividad de las enzimas, que se encargan de los procesos vitales de la célula (metabólicos; ver figura 1f). A grandes rasgos, los antibióticos pueden alterar las estructuras que contiene la célula, inhibir la síntesis de proteínas y la reproducción o crecimiento celular, induciendo así en todos los casos la muerte del patógeno (Brown, 2015).

Figura 1. Blancos moleculares de los antibióticos convencionales a nivel celular, mediante la perturbación o inhibición de: **a)** membrana plasmática; **b)** pared celular; **c)** replicación de ADN; **d)** transcripción o lectura del ADN; **e)** traducción o síntesis de proteínas y **f)** nactivación de proteínas esenciales.

Un grupo de antibióticos provoca la muerte celular al perturbar la membrana plasmática y la pared celular (ver figuras 1a-1b). Otro interactúa con el ácido desoxirribonucleico (ADN), que por un lado codifica la información genética de la célula, y por otro regula la



Resistencia a antibióticos

La *resistencia a los antibióticos* se refiere a la capacidad de las bacterias y otros microbios para tolerar o proliferar en presencia de un antibiótico (Crouch et al., 2015). Los microorganismos como las bacterias están adaptados para sobrevivir en entornos cambiantes. Esto se debe a su alta capacidad de mutación, que les permite sobrevivir en condiciones extremas, ya sea del medio ambiente o en la presencia de dosis altas de algún medicamento.

Las estrategias que usan los patógenos para lograr ser resistentes incluyen: a) la producción de proteínas que pueden eliminar (degradar) a los medicamentos, logrando así reducir o desaparecer el antibiótico; b) expulsar al antibiótico de su medio intracelular antes de causar algún daño permanente, estrategia bastante frecuente en bacterias; c) modificar su membrana plasmática y/o pared celular (ver figura 1, a-b), hasta formar colonias de microorganismos que simultáneamente producen una malla densa externa de proteína (matriz extracelular o biopelículas), que evita la difusión del antibiótico hacia el interior del patógeno (Brown, 2015). En resumen, la alta tasa de mutación que ocurre en los microorganismos puede propiciar que eventualmente una sola bacteria logre su proliferación aún en presencia de algún antibiótico.

De esta manera, la nueva generación patógenos puede sobrevivir y resistir en condiciones cambiantes; estos son comúnmente conocidos como *cepas resistentes*. Por lo tanto, en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos patógenos, es necesario realizar un análisis de laboratorio (*antibiograma*) para identificar el tipo de antibiótico al cual el microbio es sensible y con base en ello poder iniciar un tratamiento con el fármaco que sí puede matarlo. De modo contrario, si se emplea un antibiótico en el que el microorganismo puede sobrevivir, éste continúa perpetuando su descendencia resistente al antibiótico y distribuyéndose en la población humana.

Alternativas tradicionales para tratar infecciones microbianas

Mucho antes del descubrimiento de los antibióticos, desde hace más de 60 mil años, las infecciones se trataban con medios naturales. Tradicionalmente, la *fitoterapia* es uno de los métodos más populares y eficaces para calmar muchas afectaciones inducidas por patógenos microscópicos. Ésta se define como el tratamiento de las enfermedades mediante plantas enteras o extractos vegetales. Los resultados terapéuticos a menudo daban resultados positivos en la cura de algunas enfermedades. No obstante, los casos por envenenamiento ocurrieron en tasas muy altas (Cowan, 1999).

Debido a la creciente problemática de la ineficiencia de los antibióticos tradicionales y sus altos costos de producción, en los últimos años, ha habido un auge en el uso de terapias alternativas naturales. Las plantas han evolucionado durante milenios para defenderse contra los microorganismos que quieren aprovecharse de sus recursos y colonizarlos, así que más de 1,200 compuestos de origen vegetal que presentan actividad antimicrobiana se han aislado y se ha reportado su acción antibiótica (Domingo y López-Brea, 2003). Plantas como el eucalipto (*Eucalyptus globulus* L.), regaliz (*Glycyrrhiza glabra* L.), tomillo (*Thymus vulgaris* L.), llantén mayor (*Plantago major* L.), manzanilla (*Matricaria chamomilla*), arándano rojo americano (*Vaccinium Macrocarpon* Ait.) y gayuba (*Arctostaphylos uva-ursi*),

Figura 2. Compuestos de los remedios caseros tradicionales utilizados para combatir infecciones patógenas. Comúnmente, estos remedios se elaboran mezclando al menos dos de los elementos mostrados.



por mencionar algunas, se usan para tratar problemas respiratorios, de piel, de vías urinarias, entre otros.

Del mismo modo, condimentos de origen vegetal como el ajo (*Allium sativum*), cebolla (*Allium cepa*), clavo de olor (*Syzygium aromaticum*) y canela (*Cinnamomum verum*) se han usado como remedios caseros contra diferentes tipos de infecciones (Isasa et al., 2013; Chalar Vargas et al., 2014; Pastrana-Puche et al., 2017; ver figura 2). Los compuestos activos de las plantas medicinales usados en remedios caseros que presentan actividad antibiótica incluyen quinonas, taninos y flavonas (Domingo y López-Brea, 2003; Díez, et al., 2014).

La miel de abeja también es conocida por sus propiedades antimicrobianas. Es usada popularmente en la curación de heridas y síntomas de infección como la tos. Sus propiedades como osmolaridad (relacionada con su contenido de agua) su baja acidez (pH), la presencia de peróxido de hidrógeno y algunos componentes fitoquímicos específicos, provenientes

de las diferentes clases de plantas (transferidos por el néctar recolectado por la abeja), hacen de la miel un remedio conocido y usado desde la antigüedad (Becerra Torrejon et al., 2016; ver figura 2).

Desde la invención del proceso de destilación, el etanol se ha usado como un potente agente antiséptico. Es por ello que las bebidas alcohólicas como el vino, la cerveza y el ron también fueron usadas por mucho tiempo como remedio contra infecciones y como antisépticos. Aparte del etanol, los ácidos orgánicos como el acético, cítrico, succínico, málico y tartárico presentan propiedades antimicrobianas (Anand et al., 2015, Edima et al., 2010).

Durante la peste bubónica, que arrasó con un tercio de la población del continente europeo, el alcohol concentrado fue usado como un solvente esencial para la eliminación de infecciones cutáneas (ver figura 2). Por otro lado, los farmacéuticos preparaban extractos de hierbas con etanol para sus remedios caseros (Kockmann, 2014). La búsqueda de

compuestos químicos con actividad antimicrobiana provenientes de plantas sigue siendo un campo amplio de investigación actual.

Alternativas modernas con base en tecnologías de última generación

Dada la alta frecuencia de microbios multirresistentes y la falta de antibióticos útiles para contender contra ellos, en la actualidad, existe un grupo patógenos bacterianos altamente virulento y resistente, llamado **ESKAPE**, (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.). Estos microorganismos son importantes para los investigadores por su papel en muchas infecciones en órganos humanos, como los pulmones y el tracto urinario.

A medida que van surgiendo cada vez más bacterias resistentes a los antibióticos comerciales, se deben buscar otras opciones para el tratamiento de enfermedades

infecciosas. A pesar de que la naturaleza cuenta con alternativas para contender con infecciones bacterianas, el desafío es implementarlas en tratamientos clínicos de forma segura.

Los enfoques de última generación que han tomado fuerza en el campo de la medicina moderna para combatir el problema de la multirresistencia incluyen ciencias como la biotecnología, la ingeniería genética y química sintética. Éstas han abierto nuevas vías en la búsqueda y aplicación de productos que puedan sustituir a los antibióticos convencionales para el tratamiento de pacientes. En la figura 3, se pueden apreciar las principales alternativas modernas desarrolladas con base en las tecnologías de última generación. Éstas, en conjunto con los antibióticos convencionales, ayudan a mitigar la creciente crisis de salud internacional.

Dichas alternativas incluyen a los probióticos (alimentos con microorganismos benéficos que protegen contra bacterias patógenas), como el yogurt, el queso y la enterogermina, que normalmente se



Figura 3. Alternativas modernas existentes a los antibióticos para combatir enfermedades infecciosas.

administra después de tratamiento oral de antibióticos convencionales para reforzar el tracto gastrointestinal. Los probióticos producen *lisinas* (enzimas que degradan a la membrana plasmática de bacterias) y *bacteriocinas* (toxinas o venenos microbianos que eliminan agentes patógenos).

Otro enfoque de última generación es la implementación de *péptidos antimicrobianos (PAMS)*, los cuales son pequeñas proteínas que son considerados como antibióticos naturales y forman parte de la respuesta inmunitaria innata de todos los seres vivos, actuando directamente sobre los patógenos para su erradicación (Hernández-Adame et al., 2022). Estos pueden ser sintéticos o naturales. En la actualidad existen cremas y pomadas a base de PAMS, que son utilizadas para el tratamiento de dermatitis atópica en bebés.

La estimulación de anticuerpos es otra de las estrategias modernas que se utiliza para la inactivación de toxinas microbianas o desintegración de células patógenas. Asimismo, la aplicación de fagos y de edición de genes son las tecnologías más recientes y avanzadas para combatir microorganismos que presentan multirresistencia.

En la tecnología de fagos se utilizan las propiedades de los virus para que infecten y eliminen bacterias patógenas. Un ejemplo de esta tecnología es la vacuna contra tuberculosis (BCG). El sistema de edición de genes CRISPR/Cas9 naturalmente funciona como defensa genética, cortando el ADN de patógenos invasores (Ghosh et al., 2018).

Conclusiones

La era dorada de los antibióticos convencionales terminó hace más de 50 años. Por lo tanto, no se pueden seguir empleando los mismos enfoques para tratar las enfermedades de hoy. Los microorganismos patógenos han ido evolucionando con el paso del tiempo y han aprendido a vivir en presencia de los antibióticos con los que en antaño nos protegíamos de sus infecciones. Si pretendemos ganar la guerra contra estas enfermedades, deberíamos actualizar nuestro enfoque de prevención y tratamiento.

Las alternativas modernas tienen un potencial inmenso para combatir las enfermedades infecciosas; sin embargo, no se han aplicado como se esperaba. Aunque la necesidad del desarrollo de nuevos antibióticos sigue creciendo, el sector farmacéutico privado ha centrado sus esfuerzos en el desarrollo de fármacos que sean activos contra enfermedades crónicas (como el Alzheimer), donde el beneficio económico para la industria es mucho mayor en comparación con el desarrollo de antibióticos. En este sentido, el Estado, a través de los científicos de las universidades y de sus centros de salud, tiene la tarea de seguir apoyando la investigación en esta área para lograr el desarrollo de nuevos fármacos. De igual forma, para que el conocimiento generado no se quede en las mesas de trabajo y llegue a la población como medicamentos de nueva generación, se requiere de la participación de otros sectores involucrados en producción, comercialización, regulación, patentes, entre otros.

Referencias

- ❖ Aminov, R. (2017). History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. *Biochemical Pharmacology*, 133, 4-19. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.10.001>
- ❖ Anand, S. K., Ebenezer, A. V. R., Anand, N., Mary, A. V., y Mony, B. (2015, junio). A Comparative Analysis of Antimicrobial Property of Wine and Ozone with Calcium Hydroxide and Chlorhexidine. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(6), ZC04-ZC06. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11355.6030>
- ❖ Becerra Torrejon, D. J., Cabrera Ureña, J. C., y Solano, M. (2016). Efecto antibacteriano de la miel de abeja en diferentes concentraciones frente a staphylococcus aureus. *Revista Científica Ciencia Médica*, 19(2), 38-42. <https://rb.gy/mwh34>
- ❖ Brown, D. (2015). Antibiotic resistance breakers: can repurposed drugs fill the antibiotic discovery void? *Nature Reviews. Drug Discovery*, 14, 821-832. <https://doi.org/10.1038/nrd4675>
- ❖ Chalar Vargas, L. R., Moya Mamani, J. C., Vargas Alvarez, E., Sejas Rebollo, M., y Romero, B. (2014). Función Antimicrobiana de la Alicina de Ajo en cultivos de Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa y Escherichia coli. *Revista Científica Ciencia Médica*, 17(1), 26-28. <https://rb.gy/q4ifp>
- ❖ Cowan, M. M. (1999). Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(4), 564-582. <https://doi.org/10.1128/cmr.12.4.564>
- ❖ Desriac, F., Jégou, C., Balnois, E., Brillet, B., Chevalier, P., y Fleury, Y. (2013). Antimicrobial Peptides from Marine Proteobacteria. *Marine Drugs*, 11(10), 3632-3660. <https://doi.org/10.3390/md11103632>
- ❖ Díez, M. A., Gallego, M. C., Méndez, S., Sáenz de Buruaga, S., y Salinas, E. (2014). Fitoterapia en infecciones del tracto urinario. *Farmacia Profesional*, 28(2), 32-37. <https://rb.gy/mli6z>
- ❖ Domingo, D., y López-Brea, M. (2003). Plantas con acción antimicrobiana. *Revista española de Quimioterapia*, 16(4) 385-393. <https://rb.gy/celns>
- ❖ Edima, H. C., Tatsadjieu, L. N., Mbofung, C. M. F., y Etoa, F.-X. (2010). Anti-bacterial profile of some beers and their effect on some selected pathogens. *African Journal of Biotechnology*, 9(36). <https://doi.org/10.4314/ajb.v9i36>
- ❖ Ghosh, C., Sarkar, P., Issa, R., y Haldar, J. (2019). Alternatives to Conventional Antibiotics in the Era of Antimicrobial Resistance. *Trends in Microbiology*, 27(4), 323-338. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.12.010>
- ❖ Kockmann, N. (2014). History of Distillation. En A. Górak y E. Sorensen (Eds.), *Distillation* (pp. 1-43). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386547-2.00001-6>
- ❖ Pastrana-Puche, Y. I., Durango-Villadiego, A. M., y Acevedo-Correa, D. (2017). Efecto antimicrobiano del clavo y la canela sobre patógenos. *Bioteología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial*, 15(1), 56-65. <https://rb.gy/f6eig>

- ❖ Hernández-Adame, P.L., Bertrand, B., Morales-Martínez, M., y Muñoz-Garay, C. (2022). ¿Qué son los péptidos antimicrobianos? *Hypatia*, 69. <https://www.revistahypatia.org/que-son-los-peptidos-antimicrobianos.html>
- ❖ Qiao, M., Ying, G.-G., Singer, A. C., y Zhu, Y.-G. (2018). Review of antibiotic resistance in China and its environment. *Environment International*, 110, 160-172). <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.10.016>
- ❖ Isasa, M. E. T., González, M. C. M., y Chalup, N. (2013). El ajo y la cebolla: de las medicinas antiguas al interés actual. *Boletín de la Real Sociedad Española de Historia Natural. Sección biológica*, 107(1), 29-37.
- ❖ Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P & T*, 40(4), 277-283. <https://rb.gy/207pu>