

Resistencia antimicrobiana: de dónde venimos, dónde nos encontramos y hacia dónde vamos

Alexis Tizatl-Chazari¹ y José Carlos Arroyo Kuribreña^{1, 2 *}

¹ Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Puebla

² Servicio de Urología, Hospital Ángeles de Puebla

* Dirección para correspondencia: jcakuurologia@yahoo.com.mx

Desde tiempos remotos, la humanidad ha buscado estrategias para tratar las infecciones. Existe evidencia histórica de que civilizaciones antiguas empleaban remedios tradicionales como el uso tópico de pan enmohecido para el tratamiento de infecciones cutáneas, con numerosas referencias a sus efectos benéficos en el antiguo Egipto, China, Serbia y Grecia. (Gould, 2016)

En Mesoamérica, los chamanes mexicanos poseían un profundo conocimiento sobre la flora local y su utilidad para el tratamiento de enfermedades. Para ellos la miel era considerada un “alimento de los dioses” y era aplicada directamente sobre las heridas para ayudar en la cicatrización y prevención de infecciones, práctica que aún se mantiene en la actualidad por el efecto hiperosmolar que, hoy sabemos, se debe a la alta densidad de la miel y a su acción deshidratante en las bacterias invasoras, causando su muerte.

El uso del maguey (*Agave* spp.) para el tratamiento de heridas se encuentra documentado en la tradición médica mesoamericana. Fuentes como el Códice Florentino y diversos cronistas coloniales describen la aplicación de su savia como

un remedio eficaz para limpiar, desinfectar y favorecer la cicatrización de lesiones. (Ortiz de Montellano, 1990).

Durante siglos, la humanidad dependió casi exclusivamente del uso de plantas con propiedades antimicrobianas y del aseo de heridas como únicos recursos frente a las infecciones. El cambio comenzó en el siglo XX, cuando en 1910 Paul Ehrlich introdujo el Salvarsán® (arsfenamina), primer quimioterápico sintético eficaz contra la sífilis, con el gran inconveniente de tener una alta toxicidad. En 1928, cuando Alexander Fleming observó que un hongo, el *Penicillium notatum*, liberaba una sustancia capaz de inhibir el crecimiento de *Staphylococcus aureus* sin afectar al ser humano, algo que era una inquietud de Fleming. Este hallazgo inesperado marcó el inicio de la era de los antibióticos y transformó para siempre la medicina moderna. Más adelante, en 1932, Gerhard Domagk descubrió las sulfonamidas, que se convirtieron en los primeros antibióticos utilizados de manera rutinaria en la práctica clínica. El impacto de la penicilina en la sociedad se consolidó cuando, en 1941 en Peoria, Illinois, EE. UU., se lograra la producción a gran escala del antibiótico, haciéndolo finalmente disponible a fines de 1943, lo que disminuyó significativamente las muertes por infecciones en la Segunda Guerra Mundial. Fleming fue galardonado por su descubrimiento con el premio Nobel de Medicina en 1945 (Gaynes, 2017).

De forma notable, en 1945, Fleming advirtió que el mal uso de antibióticos podría ocasionar una “era de abuso”. Una hipótesis que, desafortunadamente, se ha vuelto una realidad alarmante. En 1940, Abraham y Chain descubrieron que una

cepa de la bacteria *E. coli* podía inactivar la penicilina mediante la producción de una enzima llamada penicilinasa, documentando un mecanismo evolutivo de las bacterias para generar resistencia a los antibióticos.

Cómo actúan los antibióticos

En términos generales, los antibióticos se pueden agrupar en cuatro categorías con base en su mecanismo de acción (Halawa *et al.*, 2023):

1. Antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular, fundamental para mantener la forma y resistencia bacteriana frente a la presión osmótica del ambiente. Los β -lactámicos (como penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos) y los glicopéptidos (como la vancomicina) actúan bloqueando las enzimas que forman y entrecruzan el peptidoglicano, lo que conduce a la lisis de la célula bacteriana.
2. Antibióticos que dañan la membrana celular. Las polimixinas, por ejemplo, se insertan en la membrana externa de bacterias gramnegativas y aumentan su permeabilidad, mientras que la daptomicina, un lipopéptido cíclico, se inserta igualmente en la membrana, pero en bacterias grampositivas, formando canales iónicos que despolarizan la membrana; ambas llevan a un rápido deterioro de funciones vitales de las bacterias. Aunque son agentes bactericidas muy potentes, su toxicidad renal y neurológica limita su uso clínico

3. Antibióticos que interfieren con la síntesis proteica. Estos actúan en las subunidades ribosómicas bacterianas 30S y 50S: Los aminoglucósidos y tetraciclinas actúan sobre la unidad 30S; mientras que en la 50S lo hacen los macrólidos, el cloranfenicol y las oxazolidinonas. Al bloquear la traducción de proteínas esenciales, generan efectos bacteriostáticos o bactericidas, según el tipo de fármaco y la dosis empleada.
4. Antibióticos que actúan sobre los ácidos nucleicos o rutas metabólicas críticas. Las quinolonas y la rifampicina interfieren con la replicación del ADN o la transcripción del ARN, procesos indispensables para la multiplicación bacteriana. Por otro lado, fármacos como las sulfonamidas y el trimetoprim inhiben la síntesis de ácido fólico, un cofactor esencial para la producción de nucleótidos.

¿Qué es la resistencia antimicrobiana?

A lo largo de su evolución, las bacterias han desarrollado múltiples mecanismos para evadir la acción de los antibióticos, lo que constituye el componente principal de la resistencia antimicrobiana. Entre los más relevantes se encuentran:

- A. Destrucción o modificación del fármaco, como ocurre con las β -lactamasas y las enzimas que inactivan aminoglucósidos.
- B. Cambio en el sitio blanco de acción del fármaco, ya sea por mutaciones, adquisición de genes alternativos (como *mecA* en *Staphylococcus aureus*, que

lo hace resistente a meticilina) o modificaciones enzimáticas que reducen la afinidad del antibiótico.

- C. Generación de proteínas de protección o sobreproducción del blanco molecular, lo que permite mantener procesos esenciales aun en presencia del antimicrobiano.
- D. Disminución de la permeabilidad de la membrana bacteriana, como sucede en gérmenes gramnegativos.
- E. Expulsión activa de los antibióticos mediante bombas de eflujo que contribuyen a reducir la concentración intracelular del fármaco.
- F. Adaptaciones regulatorias globales, que modifican el metabolismo y la composición de la membrana, favoreciendo la supervivencia en presencia de antibióticos (Christaki *et al.*, 2020).

Estos mecanismos pueden presentarse aislados o en combinación en una misma bacteria, y producen resistencia a varias familias de antibióticos con diferentes mecanismos de acción; estas variaciones pueden ser heredadas por las bacterias a su descendencia y también pueden compartirse (a través de plásmidos que contienen genes) a bacterias que se encuentren en el ambiente, un fenómeno conocido como transferencia horizontal. Estos factores explican la rápida expansión de la resistencia en entornos hospitalarios y en la comunidad, y además reflejan la adaptación de las bacterias para lograr la supervivencia en un ambiente hostil, reflejando procesos evolutivos naturales que favorecen la supervivencia en ambientes hostiles.

¿Por qué se ha incrementado la resistencia antimicrobiana en el mundo actual?

El aumento de la resistencia antimicrobiana es un fenómeno complejo, resultado de múltiples factores que interactúan en distintos ámbitos. En la medicina humana, el uso inadecuado de antibióticos por automedicación, la idea errónea de que los antibióticos sirven para tratar infecciones virales o inflamatorias no infecciosas, y la venta sin receta o valoración médica, favorecen la selección de bacterias resistentes.

En el ámbito veterinario y agropecuario, los antibióticos se utilizan de forma rutinaria para prevenir infecciones que podrían diezmar grandes poblaciones de animales, o incluso como factores promotores del crecimiento. Estas prácticas que se realizan la mayoría de las veces sin el respaldo de pruebas microbiológicas ni sustento científico. Esto contribuye al desarrollo de cepas multirresistentes que posteriormente se comparten con el consumo humano. En paralelo, la aplicación de antimicrobianos en productos agrícolas, pinturas o artículos de uso cotidiano genera reservorios ambientales de resistencia, contaminando suelos, aguas subterráneas y, en última instancia, la cadena alimentaria (Salam *et al.*, 2023). Los medicamentos administrados a personas y animales, ya sea para tratar infecciones, como profilaxis o como promotores de crecimiento, terminan en el ambiente a través de excretas, desechos hospitalarios, aguas residuales o prácticas agrícolas. Estos compuestos llegan a suelos, cultivos y cuerpos de agua, lo que favorece la aparición y

diseminación de bacterias resistentes, las cuales pueden reincorporarse al ser humano por vía alimentaria, hídrica o ambiental. Así, el uso inadecuado de antibióticos en cualquiera de estos ámbitos alimenta un ciclo continuo que facilita la expansión global de la RAM. (Figura 1)

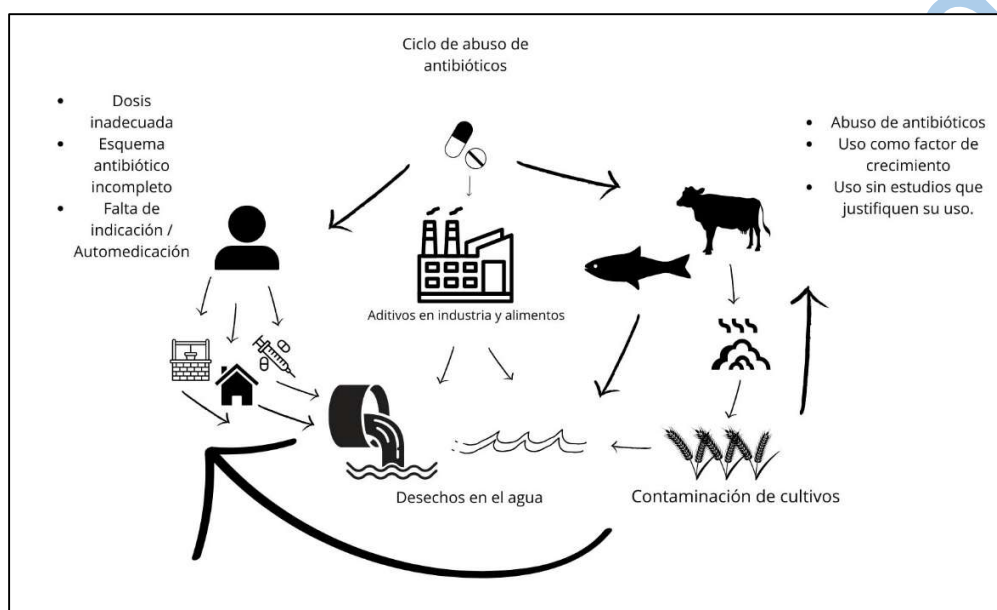


Figura 1. Ciclo del abuso de antibióticos en salud humana, animal y medio ambiente. Elaboración propia con base en Halawa *et al.* (2024) y FAO (2022).

Factores sociales y económicos favorecen un incremento del consumo de antibióticos en países en desarrollo, impulsado por el crecimiento económico y la falta de regulaciones estrictas, que combinado con la globalización y la movilidad internacional de los individuos, facilita la propagación de bacterias resistentes en todo el mundo. Por otro lado, la ausencia de programas sólidos de educación, vigilancia epidemiológica y control del uso de antibióticos en los sistemas de salud agravan aún más el problema.

Finalmente, la escasez de innovación farmacéutica y la limitada creación de antibióticos con nuevos mecanismos de acción han dejado a la medicina moderna con un arsenal terapéutico cada vez más restringido frente a los patógenos multirresistentes en la práctica médica mundial (Salam *et al.*, 2023).

¿Qué se está haciendo en el mundo para disminuir la resistencia antimicrobiana?

La resistencia antimicrobiana (RAM) representa una de las mayores amenazas para la salud pública del siglo XXI. Ya en el año 2019, las infecciones por bacterias multirresistentes fueron la causa directa de 1.27 millones de muertes y estuvieron asociadas con 5 millones de fallecimientos en todo el mundo (O'Neill *et al.*, 2016). De acuerdo con un estudio sobre RAM, las infecciones por microorganismos resistentes podrían ser causantes de 10 millones de muertes anuales para el año 2050, una cifra incluso mayor que las cifras de muerte por cáncer.

La respuesta internacional a esta problemática ha sido el enfoque Una Salud, bajo el lema “Al proteger a uno, ayudamos a proteger a todos”. Este enfoque reconoce la interconexión entre la salud humana, animal y ambiental, y está siendo empleado para coordinar la prevención multisectorial, preparación y esfuerzos de respuesta contra enfermedades zoonóticas que pueden transmitirse de animales a humanos, así como en esfuerzos internacionales para crear conciencia y educación sobre la RAM y su impacto en la salud del medio ambiente, animales y humanos.

Además, se publicó en el año 2015 un Plan de Acción Mundial sobre la RAM, por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de Salud Animal (OMSA), que invita a los países en forma global a desarrollar un plan de acción nacional que incluyera medidas de vigilancia, uso racional de antibióticos y educación pública (OMS, 2015).

En México, en 2018 se inició la Estrategia Nacional de Acción contra la RAM, alineada con las recomendaciones internacionales, que incluye cuatro objetivos: 1) Mejorar la concientización y comprensión respecto a la RAM, mediante comunicación efectiva, educación y capacitación. 2) Reforzar los conocimientos y evidencia de la RAM mediante vigilancia epidemiológica e investigación en salud humana y animal. 3) Reducción de la incidencia de infecciones mediante medidas de higiene preventivas. 4) Uso óptimo y racional de antibióticos, tanto en salud humana como animal (Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Alimentaria o SENASICA, s.f.)

Existen también en México estudios aislados de reportes de las RAM en hospitales o en forma regional, con un proyecto respaldado por institutos y la Universidad Autónoma de México llamado Plan Universitario Contra la Resistencia Antimicrobiana (PUCRA) en el que se centralizan los resultados reportados por diferentes instituciones a nivel nacional (UNAM, 2024).

Las líneas de acción de prioridad para combatir la RAM incluyen el fortalecimiento de programas de vigilancia y uso racional de antibióticos, educación

a la población y profesionales de salud para distinguir infecciones bacterianas de virales y la creación de sistemas de vigilancia global como GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System).

A pesar de todas estas medidas es necesario el desarrollo de nuevos antibióticos y estrategias alternativas para enfrentar infecciones por bacterias multirresistentes. Entre las que destacan: la fagoterapia, que utiliza virus bacteriófagos capaces de atacar y destruir bacterias específicas; los anticuerpos monoclonales dirigidos a bacterias concretas para neutralizarlas; y las vacunas terapéuticas, que previenen infecciones y activan el sistema inmune reduciendo el uso de antibióticos (Czaplewski *et al.*, 2016). Estas estrategias ofrecen nuevas perspectivas para controlar la RAM y destacan la importancia de la investigación científica para proteger la salud humana y animal.

A escala global, la base de datos mundial sobre antibióticos destinados a los animales, ANIMUSE, ha contribuido a proporcionar información para que los países reduzcan el uso excesivo e indebido de medicamentos y frenen la propagación de la RAM, con más del 80 % de países reportando información. (WOAH, s.f.) En 2024, la ONU fijó como meta reducir en un 10 % las muertes relacionadas con la RAM para 2030, y una reducción en el uso de antibióticos dentro del sector agroalimentario, al mismo tiempo haciendo un llamado a una acción urgente y a mayores incentivos para la investigación y el desarrollo en RAM.

Referencias

Christaki E, Marcou M y Tofarides A (2020). Antimicrobial resistance in bacteria: mechanisms, evolution, and persistence. *Journal of Molecular Evolution* 88(1):26-40.

Czaplewski L, Bax R, Clokie M, Dawson M, Fairhead H, Fischetti VA, et al. (2016). Alternatives to antibiotics: a pipeline portfolio review. *The Lancet Infectious Diseases* 16(2):239-251.

FAO (2022). *Animal production*. Recuperado de: <https://www.fao.org/antimicrobial-resistance/key-sectors/animal-production/en/> (consultado el 12 de noviembre de 2022).

Gaynes R (2017). The discovery of penicillin—New insights after more than 75 years of clinical use. *Emerging Infectious Diseases* 23(5):849-853. <https://doi.org/10.3201/eid2305.161556>

Gould K (2016). Antibióticos: desde la prehistoria hasta nuestros días. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 71(3):572-575.

Halawa S, El-Baky RMA, Hetta HF, et al. (2023). Antibiotic action and resistance: updated review of mechanisms, spread, influencing factors, and alternative approaches. *Infection and Drug Resistance* 16:543-563.

O'Neill J et al. (2016). *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations*. Review on Antimicrobial Resistance. Wellcome Trust y HM Government.

OMS (2015). *Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

Ortiz de Montellano B (1990). *Aztec Medicine, Health, and Nutrition*. Rutgers University Press, pp. 220-221.

Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, Pawar JS, Akhter N, Rabaan AA y Alqumber MAA (2023). Antimicrobial resistance: A growing serious threat for global public health. *Healthcare* 11(13):1946.

Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (SENASICA) (s.f.). *Estrategia Nacional contra la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM)*. Recuperado de: <https://www.gob.mx/senasica/acciones-y-programas/resistencia-a-los-antimicrobianos-ram>

UNAM (2024). Programa Universitario de Ciencia, Tecnología e Innovación: PUC-RA 2024. Universidad Nacional Autónoma de México, Coordinación de Investigación Científica. Recuperado de: <https://puiree.cic.unam.mx/divulgacion/docs/pucra2024.pdf>

WOAH (2024). *Towards a Healthier Future for All: Progress in Animal Health to Contain Antimicrobial Resistance*. Paris: World Organisation for Animal Health. 32 pp. <https://doi.org/10.20506/woah.3536>.

WOAH (s.f.). ANIMUSE: Global database on antimicrobial use in animals. Recuperado de: <https://amu.woah.org/amu-system-portal/cms/faq>.

Manuscrito aceptado