



UTOPIA ANTIMICROBIANA

/// TORRES-HERNÁNDEZ, ÁNGEL DAVID



Palabras clave: Antibióticos, resistencia antimicrobiana, plantas, etnobotánica.

RESUMEN

El uso de los antimicrobianos está descrito desde la antigüedad, sin embargo, el siglo XX fue el parteaguas entre el inicio del uso de sustancias químicas y el salto hacia el uso de compuestos producidos por hongos, como lo es la penicilina descubierta por Fleming, abriendo camino para la investigación y el desarrollo de nuevos antimicrobianos para definir posteriormente el término antibiótico. A pesar de la gran innovación, uno de los principales problemas de salud pública es el desarrollo de la resistencia bacteriana contra los antibióticos, causado por el uso desmedido y a la rápida generación por parte de los microorganismos desde hace más de 80 años. Estos hechos han contribuido a que las nuevas terapias solo cuenten con 10 años de vida útil, generando desinterés entre las farmacéuticas en el desarrollo de fármacos, debido a la baja rentabilidad. Hoy en día se ha retomado la importancia del uso etnobotánico de las plantas como alternativas para tratar enfermedades. Debido a sus metabolitos secundarios, las plantas se han convertido en una fuente para la obtención de nuevas moléculas para la generación de fármacos en el tratamiento de diversas afecciones. El objetivo de este escrito es dar a conocer una problemática actual de la sociedad en cuestión de salud, a través de la historia del uso y desarrollo de los antibióticos, así como presentar a las plantas como una alternativa natural, en la cual se pueden enfocar futuras investigaciones.

INTRODUCCIÓN

Imaginemos un mundo alterno en donde los medicamentos como los antibióticos no existen debido a que la sociedad y el mundo se han mantenido libres de bacterias patógenas gracias a la implementación de estrictos protocolos de higiene y saneamiento, y que las opciones en la farmacia para tratar un dolor de cabeza solo sean una variedad de frascos con plantas secas en su interior (fig.1), en lugar de los medicamentos que normalmente consumimos. Hasta el momento, dentro de esta perspectiva, nos encontramos bien, pero el problema real se presentará cuando una epidemia aparezca y no se cuente con una vacuna o un medicamento específico para tratarlo. Aunque esto solo se trate de un capítulo de la serie televisiva de ciencia ficción "*Sliders*" (Azzopardi, 1995), la cual nos presenta diversos problemas sociales a través de mundos alternos; la representación de un panorama hipotético mediante la ficción, nos permite estar alertas y a su vez adelantarnos a eventos de gran impacto como lo es la generación de resistencia antimicrobiana, permitiéndonos adelantar la búsqueda de nuevas terapias en fuentes de origen natural como lo son las plantas.



Figura 1. Flor de manzanilla. Autor: Jérôme Bouche/stock.adobe.com



Figura 2. Alexander Fleming. Autor: spyrakot/stock.adobe.com

UNA BREVE HISTORIA DEL USO DE LOS MICROORGANISMOS

La historia del uso benéfico de los microorganismos se asentó hace 2 000 años en Serbia, China, Grecia y Egipto, al describirse el uso de manera empírica el pan con moho como cataplasma para tratar heridas abiertas (Dutta, 2024). Esta técnica se encuentra descrita en el papiro de Eber, el cual data del año 1550 a. C. y se considera como un documento médico, en donde además se incluye el uso de la arcilla medicinal como parte de sus remedios tradicionales (Ramírez-Alanoca y Copa-Gisbert, 2020).

Para el año de 1910, se daría a conocer el uso del Salvarsán como la primera droga utilizada con un efecto anti-infectivo, la cual fue desarrollada por Paul Ehrlich a base de arsénico y utilizada principalmente para tratar a la bacteria causal de la sífilis (*Treponema pallidum*); rápidamente esta droga sería desplazada por el fármaco Prontosil, una sulfonamida considerada como el primer antimicrobiano de amplio espectro desarrollado por Gerhard Domagk al seguir los pasos de Ehrlich (Hutchings *et al.*, 2019).

Las sulfonamidas se mantuvieron en uso hasta 1928, año que marcó el inicio de una revolución derivada de una contaminación en los cultivos de *Staphylococcus spp.*, los cuales eran parte del trabajo de investigación

de Alexander Fleming. Este hecho desencadenó la conocida serendipia de Fleming, al observar que los cultivos se veían inhibidos por la presencia del hongo contaminante, identificado como *Penicillium notatum* (Lobanovska y Pilla, 2017). Parte de este descubrimiento resultó de la astucia de Fleming, quien interpretó lo que sucedía dentro de aquella placa Petri, y que gracias a lo que hoy conocemos como penicilina es que se daba aquella inhibición, sin embargo, jamás llegó a imaginar la revolución y los hechos que esto traería consigo.

HISTORIA DE LOS ANTIBIÓTICOS

El descubrimiento de Fleming impulsó al microbiólogo Selman Waksman a finales de 1930 a dirigir un estudio sobre bacterias presentes en el suelo que posteriormente, en 1937, traería consigo el descubrimiento de un conjunto de bacterias denominado como actinobacterias (Fig.3). Waksman observó que este grupo de bacterias inhibía el crecimiento de otras bacterias como parte de un mecanismo de competencia, lo que finalmente ayudó a definir al término antibiótico como aquel compuesto sintetizado por algún microorganismo, ya sea hongo o bacteria, que cuente con actividad en contra de otros microorganismos (Hutchings *et al.*, 2019).



Figura 3. Cultivo de la actinobacteria *Streptomyces spp.*
Autor: ajayptp/stock.adobe.com

Aunque el producto derivado de un hongo dio inicio a la denominada época dorada de los antibióticos, lapso en el cual se descubrió entre el 70 y un 80 % de los antibióticos conocidos hoy en día, la realidad es que el 90 % de estos fueron producidos por actinobacterias (Ribeiro da Cunha *et al.*, 2019) (tabla 1), los cuales quizá estuvieron presentes en el remedio de tierra medicinal descrito en el papiro de Eber.

Tabla 1. Principales actinobacterias y los antibióticos derivados

Año de descubrimiento	Microorganismo	Antibiótico
1944	<i>Streptomyces griseus</i>	Estreptomicina
1947	<i>Streptomyces venezuelae</i>	Cloranfenicol
	<i>Paenibacillus polymyxa</i>	Polimixina E
1948	<i>Streptomyces aureofaciens</i>	Clortetraciclina
	<i>Saccharopolyspora erythraea</i>	Eritromicina
1952	<i>Streptomyces virginiae</i>	Virginiamicina
1956	<i>Amycolatopsis orientalis</i>	Vancomicina
1959	<i>Streptomyces mediterranei</i>	Rifamicina B
1969	<i>Streptomyces spp.</i>	Fosfomicina

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA: UNA CRISIS ACTUAL

El primer reporte de resistencia antimicrobiana se presentó en el año de 1940 contra la penicilina, esto se atribuyó principalmente al uso indiscriminado de la misma; el uso de alternativas generó que se presentara

un segundo reporte de resistencia, esta vez contra la estreptomicina, a poco menos de cinco años de su descubrimiento en 1948 (Spagnolo *et al.*, 2021).

¿Pero qué es la resistencia y cómo puede ser adquirida? La resistencia a los antibióticos se considera como un mecanismo de defensa natural que se encuentra principalmente en el genoma de las bacterias, la cual puede ser adquirida mediante la transferencia horizontal de genes de otras bacterias presentes en el ambiente o bien mediante la exposición prolongada y desmedida a los antibióticos como sucede a través del uso clínico y de la industria ganadera (fig.4) (Ortiz-Brizuela *et al.*, 2023).



Figura 4. Uso de antibióticos en la industria ganadera. Autor: nevodka.
com/stock.adobe.com

Para 1970, la resistencia contra antibióticos propició el agotamiento de alternativas para tratamiento, convirtiéndolas en terapias estrictamente de uso precavido (fig. 5). Esto generó un descenso en la producción y desarrollo de nuevos antibióticos en el último medio siglo por parte de las empresas farmacéuticas, debido a que existe una mayor dificultad para identificar nuevas terapias, al aumento de los costos y a la baja rentabilidad para el desarrollo de nuevos fármacos, calculando que, el costo para impulsar un nuevo antibiótico al mercado es de 3,120 millones de dólares con una vida útil menor a 10 años antes de generar una resistencia (Spagnolo *et al.*, 2021).

La resistencia a los antimicrobianos ha provocado que en las últimas tres décadas se reconozca como uno de los diez principales problemas de salud pública, ya que genera alrededor de 700,000 muertes al año, y se estima que para el año 2050 se alcancen los 10 millones de muertes por año, llevándonos así a una era denominada posantibiótica (O'Neil, 2016).

Este es un tema que no se puede abordar de manera independiente, para esto, es necesario la coordinación y colaboración entre sectores como la industria farmacéutica, agrícola, la educación y organizaciones no gubernamentales, las cuales puedan generar colaboraciones a nivel nacional e internacional (Oliveira *et al.*, 2024); algunas de las medidas para el combate

de la resistencia antimicrobiana descritas por Salam y colaboradores (2023) se resumen a continuación:

1. Medidas internacionales: Establecen la colaboración entre agencias internacionales, gobiernos, organizaciones privadas y profesionistas para establecer una red de vigilancia, detección, seguimiento y monitoreo de patógenos.
2. Estrategias nacionales: Fortalecen la vigilancia, seguimiento y evaluación, integrándolos sectores de salud pública y veterinaria, e invierte en investigación básica para desarrollo de nuevos tratamientos y vacunas.
3. Prohibición de los antibióticos de venta libre: Propone un control regulatorio estricto para la venta y dispensación de antibióticos de venta libre en países en vías de desarrollo.
4. Uso de antibióticos en animales: Hace hincapié en la restricción de antibióticos en animales, reduciendo su uso como preventivo solo al existir una infección en una población.
5. Estrategia One Health: Es un enfoque transdisciplinario que trabaja a nivel local, regional, nacional y mundial para lograr una salud óptima para personas, animales y el medioambiente.
6. Desarrollo y uso de alternativas: Esta estrategia propone generar una mayor inversión para la investigación y desarrollo, enfocado en la búsqueda de posibles alternativas de tratamiento, en la cual las plantas se consideran fuentes poco explotadas en la búsqueda de posibles agentes antimicrobianos.



Figura 5. Prueba de antibiograma representando la resistencia de un cultivo bacteriano a diversos antibióticos. Autor: Saiful52/stock.adobe.com



Figura 6. Plantas medicinales. Autor: Oksana Smyshliaeva/stock.adobe.com

ETNOBOTÁNICA COMO ALTERNATIVA

El uso de remedios caseros a partir de plantas consideradas como medicinales es la herencia ancestral que nos ha acompañado a lo largo de los años. Esta se fue desarrollando mediante la observación de aquellos animales salvajes que consumían ciertas plantas o bayas que no ocasionaban daño alguno, descartando aquellas que pudieran ser tóxicas, dejando para uso aquellas que generaban un beneficio de forma medicinal (Mayor, 2024).

Uno de los registros más antiguo del uso de plantas como terapia, se encontró en un absceso dental presente en el fósil de un neandertal el cual contaba una antigüedad de 50 000 años, en este se logró identificar ADN correspondiente para el árbol de Álamo, el cual se ha descrito que contiene ácido salicílico, un componente químico de la aspirina actual (Weyrich *et al.*, 2017).

El registro escrito del uso de plantas se generó durante la conquista de los españoles en el siglo XVI con la producción de los libros denominados códices (fig.6), en los cuales se recopiló y describió los usos y aplicaciones de la herbolaria utilizada en la cultura mexicana. Dentro de los códices más importantes podemos encontrar el Códice de la Cruz-Badiano, escrito por el médico indígena Martín de la Cruz, y el Códice Florentino, escrito por fray Bernardino de Sahagún (Gómez-Dantés y Frenk, 2022).

Hoy en día las plantas se han convertido en una fuente importante para la obtención de nuevas moléculas con potencial terapéutico gracias a la etnobotánica y

la etnofarmacología, las cuales definen como planta medicinal aquellas especies utilizadas en la medicina tradicional que contienen elementos benéficos para curar enfermedades en humanos y animales, sin embargo, mientras la primera se encarga de estudiar la relación entre de las plantas y los seres humanos de manera tradicional, la última tiene como objetivo desarrollar un fármaco validando su uso tradicional (Rodrigues y Ribeiro de Oliveira, 2020).

Aproximadamente del 70-90 % de la población de los países en desarrollo aún depende de los remedios tradicionales basados en extractos de plantas, generado interés desde el punto de vista científico debido a que los componentes químicos vegetales son una fuente para el descubrimiento de nuevas terapias, las cuales han contribuido al sector salud con aproximadamente la mitad de los fármacos aprobados hoy en día por la Administración de Alimentos y Medicamentos, por sus siglas en inglés FDA (Anand *et al.*, 2019).

La biodiversidad de plantas a nivel mundial es tan amplia que aún no se ha explotado de manera adecuada con respecto a la búsqueda de nuevos medicamentos, ya que estimaciones sugieren que, de las 350,000 especies de plantas vasculares identificadas, solo el 7 % (~ 26,000 especies) han sido documentadas para su uso en la medicina tradicional, mientras que el registro de nuevas especies continúa, ya que solo en el año 2019 se registraron 1955 nuevos ejemplares (Oladunjoye *et al.*, 2022).

LAS PLANTAS COMO FUENTE DE METABOLITOS SECUNDARIOS

Los científicos hoy en día tienen la tarea de identificar nuevos compuestos biológicamente activos en especies vegetales (fig. 7). Estas moléculas son el resultado del metabolismo secundario de las plantas, las cuales se consideran que no son necesarias para su desarrollo, pero sí necesarias como parte de un mecanismo de defensa contra factores ambientales y biológicos como bacterias, hongos, virus y herbívoros (Anand *et al.*, 2019).

Estos metabolitos secundarios se pueden clasificar en diversos grupos de compuestos fenólicos y polifenoles como lo son terpenos, taninos, alcaloides, flavonoides, quinonas, cumarinas, saponinas, entre otros. Para estas moléculas se ha descrito que poseen una diversidad de actividades biológicas, las cuales pueden actuar como antioxidantes, antineoplásicos, antivirales, antifúngicos, pero sobre todo cabe resaltar su actividad antimicrobiana (Anand *et al.*, 2019; Khameneh *et al.*, 2019).

Dentro de su actividad antimicrobiana, se ha reportado que estas moléculas presentan mecanismos de acción principalmente en la inhibición de la síntesis de pared celular bacteriana, modulación de la susceptibilidad a los antibióticos, inhibición de biopelícula, atenuación de la virulencia bacteriana y la inhibición de bombas de

eflujo (Murugaiyan *et al.*, 2022). Keita y colaboradores (2022) describen algunos mecanismos de acción antimicrobianas para los siguientes metabolitos secundarios:

1. Berberina: Es una isoquinolona que actúa contra *Staphylococcus aureus*, resistente a meticilina, inhibiendo la adhesión a fibroblastos y el desarrollo de biopelículas.
2. Piperina: Es un alcaloide con actividad contra bacterias Gram positivas y negativas (*S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella spp.* y *Escherichia coli*), y que actúa como inhibidor de bombas de eflujo de *S. aureus* en combinación con ciprofloxacina.
3. Alicina y ajoene: Son compuestos organosulfurados de amplio espectro los cuales actúan induciendo la agregación de proteínas y la inactivación de enzimas esenciales de las bacterias.
4. Eugenol: Es un fenilpropanoide que inhibe la formación de biopelículas de *Streptococcus spp.*, interrumpe la membrana celular de *Salmonella typhi* y reduce la expresión génica de las toxinas de *S. aureus*.

La búsqueda se mantiene constante con la investigación de los recursos naturales; sin embargo, muchos de estos metabolitos aún no se han explorado y su actividad biológica permanece en desconocimiento. Cabe resaltar que, otro de los desafíos principales se encuentra en generar aplicaciones prácticas que puedan ponerse en



Figura 7. Estudio de los compuestos químicos de plantas. Autor: VK Studio/stock.adobe.com

marcha dentro de entornos clínicos, las cuales permitan reducir la brecha entre los procesos de investigación y la implementación de estos (Angelini, 2024).

CONCLUSIÓN

Mencionar un mundo alterno en donde la salud de la sociedad solo dependa de plantas y disciplina en la higiene ya no suena tan descabellado después de conocer un poco mejor la historia, y no queda duda de que las plantas han sido y seguirán siendo de gran apoyo para mantener el frente contra los inminentes desafíos del lado oscuro de la salud pública del siglo XXI. Recientemente, hemos vivido una pandemia en donde la higiene fue pilar esencial en la lucha contra una enfermedad infecciosa y en la cual se enfocaron todos los recursos disponibles para la investigación y el rápido desarrollo de una vacuna.

Esta experiencia nos deja en claro que está en nosotros impulsar la búsqueda y evaluación de nuevas moléculas para determinar su valor medicinal, y así adelantar una barrera contra el inminente alcance de la resistencia a los antimicrobianos, sin embargo, este tema no se puede combatir de manera independiente, y se debe impulsar el trabajo en equipo de manera interdisciplinaria, entre gobierno, organizaciones no gubernamentales y el

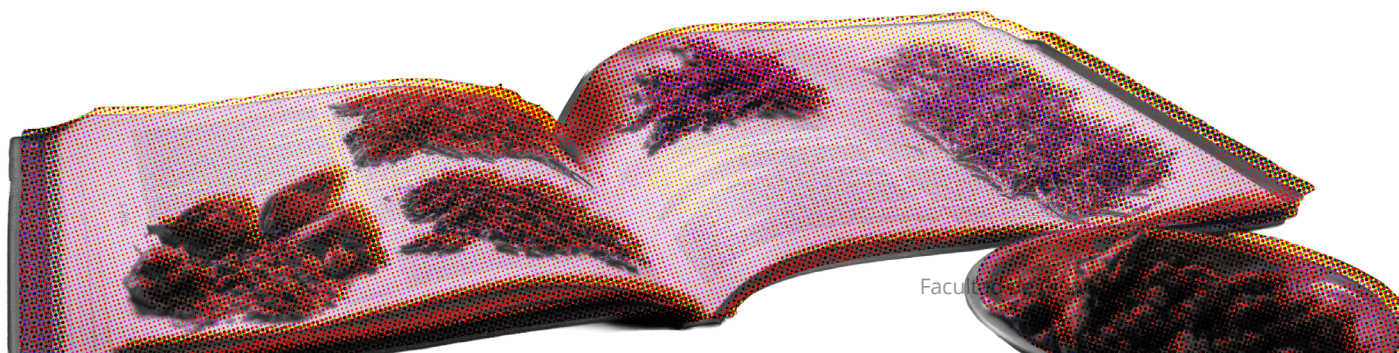
sector industrial, para impulsar el financiamiento para la generación de la mayor cantidad de información necesaria, para que pueda ser transformado en terapias de aplicación práctica en el sector salud.

De igual manera, las políticas implementadas para el control de antibióticos, la vigilancia epidemiológica y la búsqueda de alternativas, han permitido trabajar a nivel nacional e internacional, logrando que el flujo de información fluya de una forma eficiente, lo cual facilitará en un futuro generar una red integra de combate y prevención en contra de la resistencia antimicrobiana.

La carrera contra la resistencia continua, la ficción nos alcanza y cada vez nos vemos más cerca de una línea apocalíptica generada por una era posantibiótica, sin embargo, queda en nosotros mantener una conciencia sobre el problema y hacer uso de las herramientas disponibles para tratar un problema que nos ha acompañado desde hace más de 80 años.

AGRADECIMIENTOS

A la M.C. Alejandra Arreola Triana y a la Doctora Diana Caballero Hernández por su contribución en la guía para el desarrollo de este artículo.



Literatura citada



- Azzopardi M. (Director), R. Schacht y A. Powell (Escritores) (29 de marzo de 1995). Fever (Temporada 1, Episodio 5). T. Tormé y R.K. Weiss (Directores ejecutivos), *Sliders*. Fox Network.
- Dutta S.S. 2024. The history of antibiotics. En: <https://www.news-medical.net/health/The-History-of-Antibiotics.aspx> (Consultado el 7/11/2024).
- Ramírez-Alanoca G.F., V.J. Copa-Gisbert. 2020. Phasa: Todo sobre la arcilla comestible. *Revista Científica Ciencia Médica*. 23(2): 240-246. http://www.scielo.org.bo/pdf/rccm/v23n2/v23n2_a15.pdf.
- Hutchings M. I., A.W. Truman, B. Wilkinson. 2019. Antibiotics: past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*. 51: 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>.
- Lobanovska M., G. Pilla. 2017. Penicillin's discovery and antibiotic resistance: Lessons for the future?. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 90(1): 135-145. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5369031/>.
- Ribeiro da Cunha B., L.P. Fonseca, C.R.C. Calado. 2019. Antibiotic discovery: Where have we come from, where do we go? *Antibiotics*. 8(2): 45. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8020045>.
- Spagnolo F., M. Trujillo, J.J. Dennehy. 2021. Why do antibiotics exist?. *mBio*. 12(6). <https://doi.org/10.1128/mbio.01966-21>.
- Ortiz-Brizuela E., A. Ordinola-Navarro, B.A. López-Luis. 2023. ¿Un mundo sin antibióticos? Conoce la resistencia antimicrobiana. *Revista Digital Universitaria*. 24(3). <http://doi.org/10.22201/cuaieed.16076079e.2023.24.3.9>.
- O'Neill J. 2016. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on antimicrobial resistance. *Wellcome Trust and HM Government*. https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.
- Oliveira M., W. Antunes, S. Mota, Á. Madureira-Carvalho, R.J. Dinis-Oliveira, D. Dias da Silva. 2024. An Overview of the recent advances in antimicrobial resistance. *Microorganisms*. 12(9): 1920. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12091920>
- Salam M.A., M.Y. Al-Amin, M.T. Salam, J.S. Pawar, N. Akhter, A.A. Rabaan, M.A.A. Alqumber. 2023. Antimicrobial resistance: A growing serious threat for global public health. *Healthcare (Basel)*. 11(13): 1946. <https://doi.org/10.3390/healthcare11131946>
- Mayor A. 2024. How humans learned to self-medicate with certain plants by observing animals. En: <https://www.pbs.org/newshour/science/how-humans-learned-to-self-medicate-with-certain-plants-by-observing-animals> (Consultado el 10/11/2024).
- Weyrich L., S. Duchene, J. Soubrier, L. Arriola, B. Llamas, J. Breen, A.G. Morris, K.W. Alt, D. Caramelli, V. Dresely, M. Farrell, A.G. Farrer, M. Francken, N. Gully, W. Haak, K. Hardy, K. Harvati, P. Held, E.C. Holmes, J. Kaidonis, C. Lalueza-Fox, M. de la Rasilla, A. Rosas, P. Semal, A. Soltysiak, G. Townsend, D. Usai, J. Wahl, D.H. Huson, K. Dobney, A. Cooper. 2017. Neanderthal behaviour, diet, and disease inferred from ancient DNA in dental calculus. *Nature*. 544, 357-361. <https://doi.org/10.1038/nature21674>
- Gómez-Dantés O., J. Frenk. 2022. La atención a la salud en Mesoamérica antes y después de 1519. *Salud Pública de México*. 62(1). <https://doi.org/10.21149/10996>.
- Rodrigues E., D. Ribeiro de Oliveira. 2020. Ethnopharmacology: a laboratory science?. *Rodriguésia*. 71. <https://doi.org/10.1590/2175-7860202071061>.
- Anand U, N. Jacobo-Herrera, A. Altemimi, N. Lakhssassi. 2019. A comprehensive review on medicinal plants as antimicrobial therapeutics: Potential avenues of biocompatible drug discovery. *Metabolites*. 9(11): 258. <https://doi.org/10.3390/metabo9110258>.
- Oladunjoye I.O., Y.A. Tajudeen, H.J. Oladipo, M.S. El-Sherbini. 2022. Planetary health and traditional medicine: A potential synergistic approach to tackle antimicrobial resistance. *Challenges*. 13(1), 24. <http://dx.doi.org/10.3390/challe13010024>.
- Khameneh B., M. Iranshahy, V. Soheili, B.S. Fazly Bazzaz. 2019. Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 118. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0559-6>
- Murugaiyan J., P.A. Kumar, G.S. Rao, K. Iskandar, S. Hawser, J.P. Hays, Y. Mohsen, S. Adukkadukkam, W.A. Awuah, R.A.M. Jose, N. Sylvia, E.P. Nansubuga, B. Tilocca, P. Roncada, N. Roson-Calero, J. Moreno-Morales, R. Amin, B.K. Kumar, A. Kumar, A.R. Toufik, T.N. Zaw, O.O. Akinwotu, M.P. Satya-seela, M.B.M. van Dongen. 2022. Progress in alternative strategies to combat antimicrobial resistance: Focus on antibiotics. *Antibiotics (Basel)*. 11(2): 200. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020200>
- Keita K., C. Darkoh, F. Okafor. 2022. Secondary plant metabolites as potent drug candidates against antimicrobial-resistant pathogens. *SN Applied Sciences*. 4(8): 209. . <https://doi.org/10.1007/s42452-022-05084-y>
- Angelini P. 2024. Plant-derived antimicrobials and their crucial role in combating antimicrobial resistance. *Antibiotics*. 13(8), 746. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13080746>