

RESISTENCIA BACTERIANA A FÁRMACOS: ¿UNA BATALLA SIN FIN?

Fátima Tornero-Gutiérrez ^{a,*}, Felipe Padilla-Vaca ^a, Ruth Reyes-Cortes ^a,
Juana Elizabeth Reyes-Martínez ^a

^a Departamento de Biología, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta s/n, Guanajuato, Gto. 36050, México. f.torneroqutierrez@ugto.mx

Resumen

Con el descubrimiento, producción y uso masivo de antibióticos para el tratamiento de enfermedades, los seres humanos enfrentan un nuevo reto: la resistencia a los antimicrobianos (AMR por sus siglas en inglés). Si bien, esta resistencia es un mecanismo natural, en las últimas décadas se ha convertido en un problema que amenaza la calidad de vida de los seres humanos en el mediano y largo plazo que puede traer graves consecuencias en los diferentes ámbitos de la sociedad. En esta revisión se pretende abordar la problemática en torno a las bacterias resistentes a antibióticos, identificar los principales mecanismos de resistencia, señalar las causas más importantes que han agravado el problema y mostrar algunas de las perspectivas a futuro que se tienen acerca de esta amenaza a la salud global.

Palabras clave: Bacteria; Resistencia; Antibióticos.

BACTERIAL DRUG RESISTANCE: AN ENDLESS BATTLE?

Abstract

With the discovery, production, and massive use of antibiotics to treat diseases, humans face a new challenge: antimicrobial resistance (AMR). Although, this resistance is a natural mechanism, in recent years has become a problem that threatens the quality of life of human beings in the medium and long term, which can have severe consequences in public health systems and societies. This review aims to address the problems surrounding antibiotic-resistant bacteria, identifying the main resistance mechanisms, pointing out the most important causes that have aggravated the situation, and showing future perspectives to combat this global health threat.

Keywords: Bacteria; Resistance, Antibiotics.



1. Introducción

Un antibiótico es una sustancia química que tiene la capacidad de inhibir el crecimiento de un determinado grupo de bacterias (Etebu y Arikekpar, 2016). El uso de antibióticos por los seres humanos data de 1928, año en el que Alexander Fleming descubrió la penicilina producida por el hongo *Penicillium chrysogenum*. (Peterson y Kaur, 2018). A partir de este hallazgo los seres humanos fueron capaces de enfrentar a las bacterias y dar solución a los padecimientos ocasionados por estos microorganismos (Peterson y Kaur, 2018; Samtiya y col., 2022; Uddin y col., 2021).

Con el desarrollo de los antibióticos se pensó que la batalla contra las bacterias había sido ganada, sin embargo, esto estaba lejos de ser verdad (Reygaert, 2018). Para la década de los 70s ya se habían identificado varias cepas que no se veían afectadas por los antibióticos, descubriéndose que las bacterias son capaces de volverse inmunes o resistentes al efecto de estos agentes microbicidas (Peterson y Kaur, 2018).

La AMR es definida como la capacidad intrínseca de los microorganismos (virus, bacterias, hongos y parásitos) a no ser afectados por sustancias antimicrobianas; en

el caso de las bacterias, la AMR se refiere a la resistencia contra los antibióticos (Aghababa y Nadi, 2021; Pulingam y col., 2022). Esta resistencia es parte de un mecanismo de supervivencia que surgió hace millones de años, y juega un papel fundamental en los procesos de evolución de las bacterias (Munita y Arias, 2016; Peterson y Kaur, 2018). Pese a que la AMR es un mecanismo natural de adaptación, la falta de conocimiento sobre el uso de antibióticos y otras malas prácticas (p. ej. la automedicación) ha provocado el aumento de la selección de microorganismos resistentes y ha ocasionado un grave problema de salud pública a nivel mundial conocido como “la pandemia silenciosa” (Ahmed y col., 2021; Ali y col., 2023).

El presente artículo se centrará en mencionar los principales mecanismos de resistencia con los que cuentan las bacterias, las causas antropogénicas que han provocado el aumento de la AMR en los últimos años, así como las perspectivas que se tiene en torno a esta problemática.

2. Mecanismos de resistencia

La AMR de las bacterias puede clasificarse en dos grandes grupos con base en la forma en la

que se adquiere: resistencia intrínseca o resistencia adquirida (Ali y col., 2023). La resistencia intrínseca hace referencia a aquellas características propias o naturales del microorganismo que le permiten evadir la acción de los agentes microbicidas, por ejemplo: una compleja composición de la membrana externa influye en la permeabilidad, lo que dificulta la entrada de los antibióticos al interior de la célula y por lo tanto ejercer su acción (Peterson y Kaur, 2018; Reygaert, 2018).

Por otro lado, la resistencia adquirida engloba a los mecanismos que se originan ya sea por la obtención de material genético ajeno al microorganismo (plásmidos), o por la aparición de mutaciones en el material genético producto de una exposición continua al agente antimicrobiano (Bravo y col., 2018; Pulingam y col., 2022).

Dentro de estas dos grandes clases se han identificado cuatro tipos principales de mecanismos en las bacterias, los cuales se ejemplifican en la Figura 1.

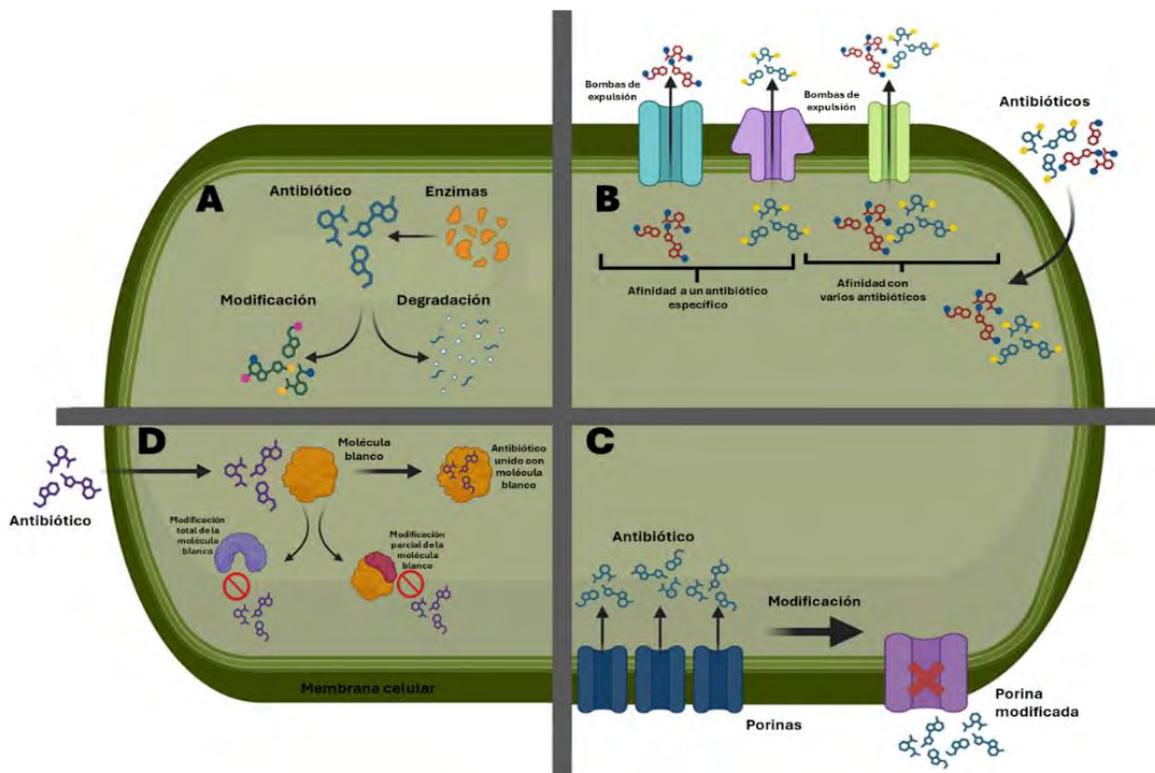


Figura 1. Mecanismos de resistencia adquirida a antibióticos en bacterias. A) Inactivación enzimática o modificación química: Involucra la producción de enzimas que pueden llevar a cabo la

hidrolisis/degradación del antibiótico o causar su modificación química (Munita, 2016; Ali, 2023; Reygaert, 2018; Peterson, 2018). B) Bombas de expulsión: estructuras proteicas en la membrana capaces de reconocer y expulsar antibióticos de forma específica o inespecífica (Munita, 2016; Parumasivam, 2022). C) Modificación de la pared/membrana celular: Este consiste en la alteración de la permeabilidad de la membrana celular para evitar el paso de moléculas de antibióticos (Munita, 2016; Peterson, 2018; Galdiero, 2012). D) Modificación del sitio blanco: 1) Por el reemplazo total de la molécula blanco al cambiar su estructura química o 2) Modificación parcial de la molécula blanco (Peterson, 2018; Munita, 2016; Ali, 2023).

En la actualidad se ha descubierto que una misma bacteria puede tener varios mecanismos de resistencia, lo que les brinda protección contra diferentes tipos de antibióticos. A estos microorganismos se les denomina “super bichos” o “super bacterias” por ser especialmente difíciles de combatir (Bravo y col., 2018; Peterson y Kaur, 2018; Prestinaci y col., 2015). En esta clasificación se encuentra el grupo de importancia médica, conocidas como ESKAPE, nombre dado a partir de las iniciales de las bacterias que lo conforman: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp* (Ahmed y col., 2021; Liu y col., 2024; Pulingam y col., 2022).

3. Causas de la resistencia bacteriana

Una de las características más destacables de la AMR en bacterias, es el hecho de ser una

problemática multifactorial. Estudios han demostrado que el incremento y evolución desmedida de la AMR se debe principalmente a acciones de carácter antropogénico que se vinculan a diferentes ámbitos de la sociedad (Figura 2) (Ali y col., 2023; Bravo y col., 2018).

3.1 Causas en el ámbito clínico

Una de las principales causas de la AMR es el uso negligente y desmedido de antibióticos. En el área de la salud y farmacéutica, la prescripción desmedida de antibióticos, la automedicación, la combinación no regulada y la prescripción innecesaria de antibióticos ha favorecido la aparición de microorganismos resistentes (Ali y col., 2023; Bravo y col., 2018). Uno de los sitios de mayor riesgo de infección por bacterias AMR es en un hospital, ya que la exposición a los agentes antimicrobianos es alta, esto

aunado a la condición de susceptibilidad en la que ingresan los pacientes, principalmente debido a múltiples patologías que en ocasiones comprometen el grado de

inmunocompetencia del paciente. Por lo anterior, las infecciones intrahospitalarias representan un problema creciente a nivel mundial (Lemiech-Mirowska y col., 2021).

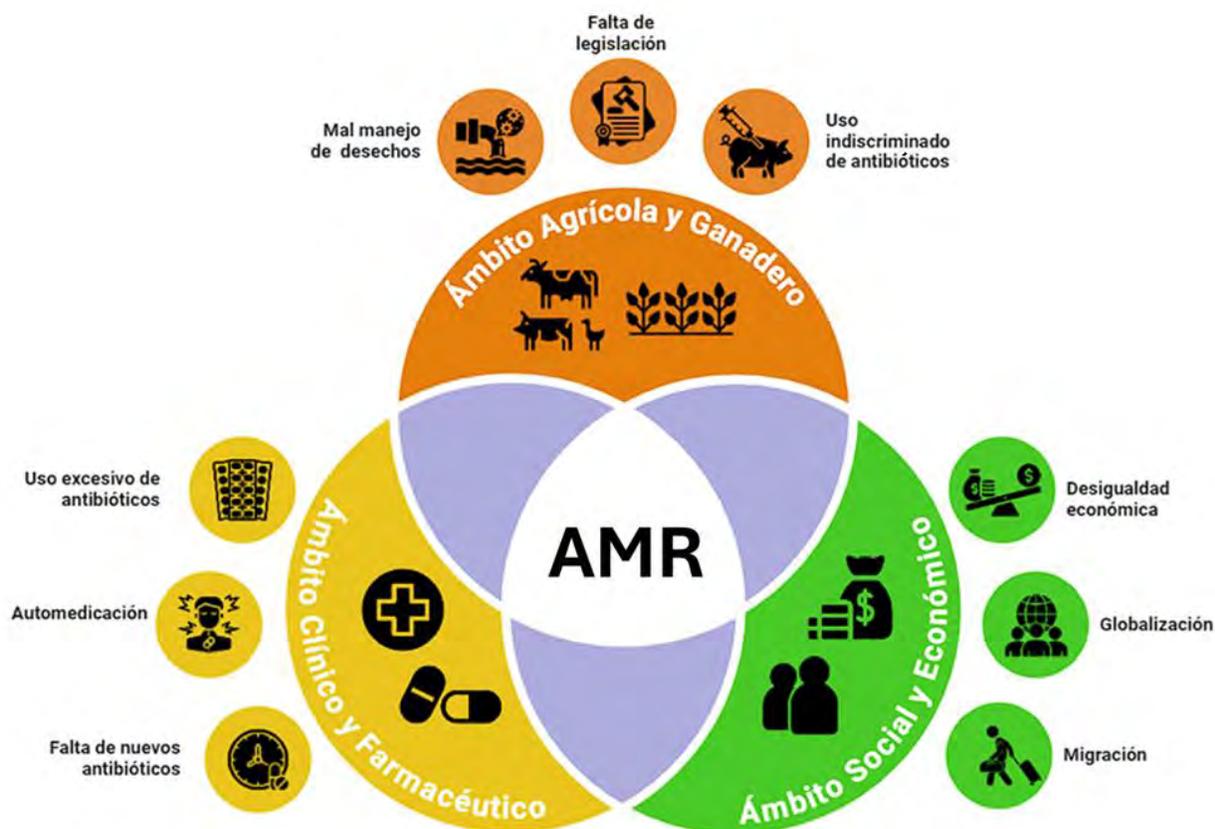


Figura 2. Causas principales que han contribuido a la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos.

La AMR proviene de tres ámbitos principales: 1) *Ámbito clínico y farmacéutico*; 2) *Ámbito social y económico*; 3) *Ámbito agrícola y ganadero*.

3.2 Causas en el ámbito agrícola y ganadero

El mal uso antibióticos no se ha limitado únicamente al contexto humano, esto también ha ocurrido en el ámbito agropecuario. Durante décadas los seres humanos han utilizados antibióticos en la industria agrícola

y ganadera, para potenciar el crecimiento del ganado y obtener mejores rendimientos económicos (Samtiya y col., 2022). El uso indiscriminado y poco regulado de los antibióticos en esta industria contribuye significativamente en la aparición de la AMR,

en gran medida porque la mayoría de los antibióticos empleados en la agroindustria es similar o idéntico a los utilizados por los seres humanos (Bravo y col., 2018; Prestinaci y col., 2015). Este uso desmedido ha generado un aumento en la cantidad de desechos con antibiótico que se liberan hacia el ambiente, sobre todo en cuerpos de agua y el suelo, propiciando la selección de cepas resistentes (Ali y col., 2023; Samtiya y col., 2022; Vassallo y col., 2022).

Alrededor del mundo se ha intentado que la regulación en la venta y el uso de antibióticos en la industria agropecuaria sea estricta y controlada, sin embargo, esto ha sido una tarea difícil, sobre todo en países en vías de desarrollo (Bravo y col., 2018; Reygaert, 2018).

3.3 Papel de la industria farmacéutica en el desarrollo de AMR

La industria farmacéutica también ha jugado un papel importante en el desarrollo de bacterias resistentes a antibióticos, específicamente por las malas praxis que se pueden dar dentro de este entorno. Una incorrecta síntesis de compuestos activos, la mala formulación de los antibióticos, el incorrecto transporte y/o almacenamiento de

estas sustancias afecta de forma directa a la efectividad de los antibióticos, provocando su ineficiencia sobre las bacterias y propiciando el desarrollo de resistencia. Esta problemática afecta principalmente a países en vías de desarrollo, en donde la producción de antibióticos es una práctica poco regulada (Ali y col., 2023).

No solo la mala producción de antibióticos es un agente causal de la AMR, la falta de desarrollo de nuevos antibióticos ha contribuido de forma significativa con la problemática. Desde finales del siglo XX la producción de nuevos antibióticos ha disminuido hasta un 90%, esto en gran medida porque las farmacéuticas ya no consideran rentable el invertir altas sumas de dinero en investigaciones que pueden terminar siendo no rentables económicamente (Bobate y col., 2023; Bravo y col., 2018; Pulingam y col., 2022; Uddin y col., 2021). La carencia de nuevos antibióticos ha provocado el uso excesivo de los ya disponibles, propiciando la selección de las bacterias resistentes a nivel global (Pulingam y col., 2022).

3.4 Causas sociales y económicas

Se podría creer que solo actividades del área de la salud o la farmacéutica podrían tener un efecto directo sobre la problemática de la AMR, no obstante, esta idea es errónea y está muy alejada de la realidad. En los últimos años se ha descubierto que actividades humanas más enfocadas a lo económico y lo social, que podría pensarse que no se relacionan en nada con la AMR, tienen un efecto en esta problemática.

Un ejemplo es el descubrimiento de la forma en la que los seres humanos estructuran las urbes modernas. La arquitectura de la mayoría de los grandes complejos y espacios públicos se caracteriza por ser reducida, contar con ventilación limitada, carencia de protocolos de higiene y de manejo de los desechos, además de un constante y elevado flujo de personas y animales que favorece el contacto estrecho entre los individuos lo que facilita el intercambio de bacterias resistentes (Vassallo y col., 2022).

Se ha identificado que la globalización puede jugar un papel importante en la diseminación de la AMR. El gran flujo de personas debido a los fenómenos migratorios y/o turismo, además del intercambio de mercancía y productos agropecuarios entre los diferentes países ha permitido la diseminación no controlada de bacterias resistentes (Bravo y

col., 2018). Las guerras y conflictos políticos, que causan el desplazamiento de millones de personas de un territorio a otro, son un factor importante a considerar para la diseminación de microorganismos resistentes (Coque y col., 2023).

Se ha sugerido que el aumento en la desigualdad económica entre los países y las diferentes poblaciones también podría ser una causa importante. Algunos de los factores que contribuyen es la carencia de leyes de regulación para el uso/distribución de antibióticos, los pocos o nulos protocolos de saneamiento, la carencia o nula educación respecto al uso de antibióticos, además de que los pobladores de estos países no cuentan con los recursos económicos necesarios para acceder a tratamientos de calidad lo que los orilla a la automedicación (Pulingam y col., 2022).

4. Perspectivas de la resistencia bacteriana.

En varias ocasiones, la organización mundial de la salud (OMS) se ha pronunciado acerca de la importancia y peligro que involucra el desarrollo de microorganismos resistentes a antibióticos, catalogando a la problemática como una de las principales amenazas en contra de la salud humana del siglo XXI

(Munita y Arias, 2016). En el año de 2019 se reportó que tan solo en Estados Unidos de América ocurrieron más de 35,000 muertes asociadas a enfermedades ocasionadas por bacterias resistentes, mientras que a nivel global se contabilizaron alrededor de 1.5 millones de muertes (Ahmed y col., 2021; Liu y col., 2024; Murray y col., 2022). La mortalidad no es el único hecho preocupante, se estima que cada año Estados Unidos de América gasta alrededor de 20 billones de dólares en el tratamiento de enfermedades relacionadas con bacterias resistentes, promedio que aumentará progresivamente de forma significativa de no resolverse la problemática (Munita y Arias, 2016).

4.2 Predicciones en diferentes ámbitos

Aunque la situación actual de a la AMR no ha alcanzado su punto más crítico, diversos científicos pronostican escenarios desalentadores si se sigue con la tendencia actual.

En el ámbito clínico, se pronostica que las enfermedades bacterianas no solo se vuelvan más comunes, si no que su tratamiento involucre un tiempo más prolongado, una mayor inversión de recursos económicos y humanos, además de tener un aumento en sus

tasas de mortalidad. Este comportamiento aplica también para las intervenciones quirúrgicas y curación de heridas (Ahmed y col., 2021; Pulingam y col., 2022; Reygaert, 2018).

Además, se prevé que el aumento de la AMR pueda tener efectos en el tratamiento de enfermedades no asociadas directamente con bacterias como el cáncer, y enfermedades autoinmunes, además de afectar principalmente a pacientes inmunocomprometidos, de edad avanzada y neonatos (Ahmed y col., 2021; Bravo y col., 2018; Pulingam y col., 2022).

Sumando todo anterior, la expectativa de vida podría reducirse a nivel global. Se prevé un aumento en la mortalidad por infecciones ocasionadas por bacterias resistentes a los antibióticos hasta de 10 millones de muertes anuales, haciendo que la AMR sea una de las principales causas de muerte para el año 2050. También, se prevé que para este mismo año las pérdidas económicas a nivel mundial alcancen los 100 trillones de dólares (Aghababa y Nadi, 2021; Ahmed y col., 2021; Munita y Arias, 2016; Pulingam y col., 2022).

En el ámbito socioeconómico, se prevé que los niveles de pobreza alrededor del mundo incrementen drásticamente producto del

aumento de enfermedades causadas por bacterias resistentes (Pulingam y col., 2022). Los países más afectados por esta situación serían países en vías de desarrollo (Ahmed y col., 2021).

El aumento en la mortalidad y en la incidencia de enfermedades relacionadas con la AMR tendría un efecto negativo sobre el sector obrero de la población, reduciendo la mano de obra y con ello la productividad industrial a nivel global, a tal grado que para 2050 se vivan complicaciones económicas serias que puedan causar una recesión global. Incluso la producción de bienes y alimentos puede verse afectada. Para el 2050 se espera que haya una disminución del 11% en la producción ganadera a nivel mundial, que derivaría en un aumento en el costo de los productos de origen animal, poniendo en peligro la seguridad alimentaria (carne, huevo, leche, etc.) a nivel global (Prestinaci y col., 2015; Pulingam y col., 2022).

5. Alternativas de tratamiento

Desde hace ya varios años diversos sectores del área de la investigación han creado alternativas de tratamiento novedosas que buscan ofrecer tratamientos eficaces para combatir a las bacterias resistentes. Dentro

del área de la farmacéutica se han generado nuevas versiones de antibióticos, a partir de la modificación de la estructura química de los ya existentes (Ali y col., 2023; Bravo y col., 2018; Pulingam y col., 2022). En el área de la biología se ha optado por la búsqueda de nuevos tratamientos que involucren el uso de diferentes componentes biológicos como los bacteriófagos (virus bacterianos) (Bravo y col., 2018; Gurney y col., 2020; Pulingam y col., 2022; Uddin y col., 2021). Una de las alternativas más novedosas se centra en la aplicación de la nanotecnología, con el desarrollo de nanopartículas, principalmente metálicas para superficies o recubrimientos textiles con propiedades microbicidas (España-Sánchez y col., 2014).

6. Conclusiones

La AMR es uno de los problemas más serios de la salud contra el que nos enfrentamos los seres humanos en la actualidad, el cual ha ido evolucionando de forma silenciosa y que cada año amenaza la salud de más y más individuos. Para solucionar este problema los esfuerzos deben tener un enfoque multidisciplinario que busque cambiar las viejas costumbres respecto al uso de antibióticos, que fomente la investigación y

desarrollo de nuevas sustancias y que involucre la colaboración internacional para asegurar un bienestar global. Es necesario tomar acciones de manera inmediata y contundente, de otra forma nuestro futuro quedará a merced de estos “super bichos” despiadados.

Referencias bibliográficas

- Aghababa, A. A., y Nadi, M. (2021). Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacteria: A Review. *Personalized Medicine Journal*, 20(23), 24-25.
- Ahmed, S., Hussein, S., Qurbani, K., Ibrahim, R., Saber, A., Mahmood, K., y Mohamed, M. (2021). Antimicrobial resistance: impacts, challenges, and future prospects. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*, 6(21), 17-22.
- Ali, M., Reshad, R., Aunkor, M., Biswas, G., Mahmud, A., y Miah, M. (2023). Antimicrobial resistance: Understanding the mechanism and strategies for prevention and control. *Journal of Advanced Biotechnology and Experimental Therapeutics*, 6, 468-482.
- Bobate, S., Mahalle, S., Dafale, N. A., y Bajaj, A. (2023). Emergence of environmental antibiotic resistance: Mechanism, monitoring and management. *Environmental Advances*, 13, 100409.
- Bravo, A., Ruiz-Cruz, S., Alkorta, I., y Espinosa, M. (2018). When Humans Met Superbugs: Strategies to Tackle Bacterial Resistances to Antibiotics. *Biomolecular concepts*, 9(1), 216-226. <https://doi.org/10.1515/bmc-2018-0021>
- Coque, T., Graham, D. W., Pruden, A., So, A., y Topp, E. (2023). Bracing for Superbugs: Strengthening environmental action in the One Health response to antimicrobial resistance. United Nations.
- España-Sánchez, B. L., Avila-Orta, C., Padilla-Vaca, F., Neira-Velazquez, M., González Morone, P., Rodriguez-Gonzalez, J.,...Ziolo, R. (2014). Enhanced Antibacterial Activity of Melt Processed Poly(propylene) Ag and Cu Nanocomposites by Argon Plasma Treatment. *Plasma Processes and Polymers*, 11, 353-365.
- Etebu, E., y Arikekpar, I. (2016). Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. *International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research*, 4, 90-101.

Gurney, J., Pradier, L., Griffin, J. S., Gougat-Barbera, C., Chan, B. K., Turner, P. E.,...Hochberg, M. E. (2020). Phage steering of antibiotic-resistance evolution in the bacterial pathogen, *Pseudomonas aeruginosa*. *Evolution, Medicine, & Public Health*, 2020(1), 148-157.

<https://doi.org/10.1093/emph/eoaa026>

Lemiech-Mirowska, E., Kiersnowska, Z. M., Michałkiewicz, M., Depta, A., y Marczak, M. (2021). Nosocomial infections as one of the most important problems of healthcare system. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 28(3), 361-366.

<https://doi.org/10.26444/aaem/122629>

Liu, G. Y., Yu, D., Fan, M. M., Zhang, X., Jin, Z. Y., Tang, C., y Liu, X. F. (2024). Antimicrobial resistance crisis: could artificial intelligence be the solution? *Military Medical Research*, 11(1), 7.

<https://doi.org/10.1186/s40779-024-00510-1>

Munita, J. M., y Arias, C. A. (2016). Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiology Spectrum*, 4, 481-511.

Murray, C. J. L., Ikuta, K. S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A.,...Naghavi, M. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a

systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629 - 655.

Peterson, E., y Kaur, P. (2018). Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Relationships Between Resistance Determinants of Antibiotic Producers, Environmental Bacteria, and Clinical Pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2928.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02928>

Prestinaci, F., Pezzotti, P., y Pantosti, A. (2015). Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathogens and Global Health*, 109(7), 309-318.

<https://doi.org/10.1179/2047773215y.0000000030>

Pulingam, T., Parumasivam, T., Gazzali, A. M., Sulaiman, A. M., Chee, J. Y., Reygaert, W.C. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482-501.

<https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>

Samtiya, M., Matthews, K. R., Dhewa, T., y Puniya, A. K. (2022). Antimicrobial Resistance in the Food Chain: Trends, Mechanisms, Pathways, and Possible Regulation Strategies. *MDPI Foods*, 11, 2966.

Uddin, T. M., Chakraborty, A. J., Khusro, A., Zidan, B. R. M., Mitra, S., Emran, T. B.,...Koirala, N. (2021). Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *Journal of Infection and Public Health*, 14(12), 1750-1766.

<https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.10.020>

Vassallo, A., Kett, S., Purchase, D., y Marvasi, M. (2022). The Bacterial Urban Resistome: Recent Advances. *MDPI Antibiotics*, 11(4).

<https://doi.org/10.3390/antibiotics11040512>