



Q.C. Luis Fernando Xancal Salvador
Departamento de Infectología
Laboratorio de Microbiología Clínica
fernando.xancals@incmnsz.mx

Resistencia bacteriana ¿Una pandemia silenciosa?

En 1928 Alexander Fleming descubrió la penicilina y sus efectos antibacterianos, sin embargo, no fue hasta principios de 1940, cuando se usó por primera vez como tratamiento médico, siendo aislada a partir del hongo *Penicillium notatum* por Howard Florey y Ernst Chain en la Universidad de Oxford (Reino Unido). Desde entonces, la penicilina y sus derivados (betalactámicos) han sido ampliamente utilizados como tratamiento para las infecciones ocasionadas por bacterias.

Con el paso del tiempo y el uso indiscriminado, la resistencia bacteriana, se vio acelerada rápidamente y así, para la década de los 60's, se reportaron las primeras cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (un betalactámico) en Londres y en EEUU. Y así, de manera rápida se empezaron a reportar cepas resistentes a otros antibióticos, de tal manera, que para 1999, ya había reporte de cepas bacilos Gram negativos (BGN), con resistencia a varias familias de antibióticos ya no solo betalactámicos.

Pero a todo esto ¿Cómo es que las bacterias desarrollan resistencia a los antibióticos? Se sabe que la resistencia bacteriana en sí misma, es un fenómeno natural; la lucha constante contra factores ambientales, así como la competencia contra otros microorganismos, conllevan a un fenómeno de supervivencia natural, como lo describe la teoría de la adaptación de Lamarck (1809) y la teoría de la selección natural de Darwin (1871). Si bien, hay bacterias con mecanismos de resistencia de manera natural contra algunos antibióticos (v.g. las micoplasmas son resistentes a los betalactámicos por carecer de pared celular), la gran mayoría de las bacterias generan resistencia por la transferencia de material genético, a través del intercambio de genes de una

bacteria a otra, los cuales pueden ser de la misma o de diferente especie.

De esta manera, la adquisición de genes conlleva a la expresión de al menos cuatro mecanismos de resistencia: a) la producción de **enzimas** que tienen la función de hidrolizar el sitio activo del antibiótico; b) **pérdida de la expresión de porinas**, que son proteínas estructurales de las bacterias que sirven como un canal para la obtención de nutrientes y que algunos antibióticos los usan para poder llegar al sitio diana, así que, las bacterias cierran estos canales y ya no permiten la entrada del antibiótico; c) la expresión de **bombas de expulsión** que ayudan a expulsar los antibióticos desde el citoplasma al exterior; y d) la **modificación del sitio diana** del cual, la bacteria es capaz de modificar el sitio donde actúa o se une el antibiótico, evitando así su acción.

Si bien, todos los microorganismos contienen todos los mecanismos de resistencia, estos se pueden expresar uno o varios a la vez, como los BGN fermentadores (v.g. *Escherichia coli*), tienden a expresar enzimas que afectan al grupo de los betalactámicos; otras como las bacterias no fermentadoras de glucosa (v.g. *Pseudomonas aeruginosa*) expresan mayormente bombas de expulsión y pérdidas de porinas como principales mecanismos de resistencia; o como los cocos Gram-positivos (v.g. *Staphylococcus aureus*), que modifican su sitio diana.

Sabiendo los mecanismos de resistencia que las bacterias pueden desarrollar como un sistema de supervivencia, es importante resaltar cuales son los factores que los aceleran. En primer lugar, se sabe que el uso inadecuado de los antibióticos por un mal diagnóstico (v.g. administrar antibióticos en infecciones virales), o en la prevención de infecciones en ganados bovinos, porcinos, etc., y por último la automedicación. Todos estos factores contribuyen a que las bacterias sean resistentes y más complicadas de tratar.

Y a todo esto ¿Por qué es tan relevante saber sobre la resistencia bacteriana? Al menos, antes de la aparición de la pandemia por COVID-19, en el 2019, la cifra de muerte por infecciones ocasionada por bacterias resistentes a antibióticos en el mundo fue de 4.2 millones, y se estima que para el 2050 la cifra llegue a los 10 millones al año, siendo la principal causa de muerte a nivel mundial. Sin embargo,

debido a la aparición de la pandemia y el uso inadecuado de antibióticos en este periodo, se estima que la resistencia bacteriana será la principal causa de muerte en el 2040, es decir, 10 años antes de lo estimado.

Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS) a mediados del 2010, lanzó una alerta a nivel mundial para combatir este problema, dando una lista de bacterias que se les debe de dar prioridad para disminuir su propagación (v.g. *E. coli* resistentes a carbapenémicos, *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a más de 3 familias de antibióticos; *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina, por citar a algunos). De esta manera, la OMS invitó a todos los países a crear estrategias y políticas para la disminución de la resistencia, desde la creación de conciencia a través de la educación del personal médico, veterinario, y la comunidad en general, hasta estrategias de investigación en desarrollo de nuevos antibióticos.

Mientras que, la pandemia de COVID-19 dejó aproximadamente 15 millones de muertes entre 2020 y 2021, es decir 7.5 millones de muertes al año y actualmente va disminuyendo, la resistencia bacteriana, por el contrario, está aumentando alarmantemente. Por ello, la resistencia bacteriana es una **pandemia silenciosa** que apareció desde el siglo pasado y que parece aumentar cada vez más.

Descubrimiento y desarrollo de la penicilina. American Chemical Society (1999) <https://www.acs.org/education/whatischemistry/landmarks/historia-quimica/descubrimiento-desarrollo-penicilina.html>

Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022). **Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis.** *The Lancet*, 399:629-655

Camacho Silvas, L. A. (2023). **Resistencia bacteriana, una crisis actual.** *Rev Esp Salud Pública*, 97:e202302013.

Celis B., Y. A., Vanessa R., V., & Camacho N., M. M. (2017). **Perspectiva histórica del origen evolutivo de la resistencia a antibióticos.** *Rev Colomb Biotechnol.* 19: 105-117

Resistencia a los antimicrobianos. Organización Mundial de la Salud (2021). <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance#:~:text=La%20OMS%20ha%20declarado%20que,la%20aparici%C3%B3n%20de%20pat%C3%B3genos%20farmacorresistentes.>