



## *EDITORIAL*

### *La resistencia bacteriana, una larga historia y un reto moderno*

Esta foto está bajo licencia [CC BY-SA-NC](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) y fue tomada de <https://bacteriaspatogenicas.blogspot.com/2015/03/el-cultivo-de-bacterias-en-agar.html>

## EDITORIAL

# LA RESISTENCIA BACTERIANA, UNA LARGA HISTORIA Y UN RETO MODERNO

**L**as bacterias son organismos unicelulares (de 0.5 a 2.0  $\mu\text{m}$ ) procariotas (células sin núcleo) que han vivido en la tierra por 3,500 millones de años. Su gran velocidad de reproducción (fisión binaria) de 15-30 min en condiciones adecuadas y su altísima tasa de mutación (de  $10^{-6}$  a  $10^{-9}$  mutaciones por gen por generación) han permitido un gran poder de adaptación, permitiendo que las bacterias sean el organismo más abundante ( $5 \times 10^{30}$  bacterias en la tierra), con una gran diversificación de especies (1,000 millones de especies distintas) y presencia en múltiples ambientes en el planeta, aun en los más inhóspitos, como la profundidad de los océanos y de la tierra, y en las partes altas de la atmósfera, pudiendo tolerar condiciones extremas de temperatura, pH, fuerza iónica, osmolaridad, y presión.

A través de productos de su metabolismo, las bacterias contribuyen a la generación de diversos micro y macro ambientes en todo el planeta, y son esenciales para los delicados equilibrios de muchos de ellos.

Como todos los organismos del planeta, las bacterias tienen una convivencia constante en el marco ecológico en el que viven con otras bacterias y otros organismos que se encuentran en los nichos ecológicos que colonizan. Estos organismos son variados e incluyen hongos, plantas, y animales. Estas interacciones pueden darse entre individuos de diferentes especies (interacciones interespecíficas) o entre individuos de la misma especie (interacciones intraespecíficas).

La interacción en los ecosistemas micro y macro obliga a los organismos a desarrollar diferentes mecanismos de adaptación. La competencia por un sitio en la cadena ecológica es crítica para la sobrevivencia de las especies; esto incluye la condición física de espacio, la competencia por macro y micronutrientes, oxígeno y agua. Pero no todas las interacciones son competencias antagónicas, se pueden desarrollar interacciones que pueden resultar benéficas para uno de los organismos o para ambos. Las principales interacciones se han desarrollado por largas y complejas adaptaciones y las bacterias son “expertas” en ello, pero también son el alimento y parte del ciclo de nutrientes y la obtención de energía para otros organismos.

Entre las interacciones entre especies se encuentran aquellas que son positivas para uno de los organismos, negativo para uno de los organismos o positivo para ambos, y se conocen como: a) Neutralismo, donde el efecto es nulo para ambos, ya que en el sistema emplean recursos distintos y sus productos no son tóxicos. b) Mutualismo, se establece entre dos organismos que obtienen beneficios, puede ser simbiótico o no simbiótico, por el tiempo de interacción y obligado o facultativo. c) Comensalismo, con un efecto positivo para un organismo y efecto nulo para otro. d) Amensalismo, donde una de las especies sufre un daño que no causa un beneficio a la otra. e) Depredación, donde el efecto para el individuo que depreda es positivo y para el depredado resulta en la

muerte. f) Competencia, esta interacción genera un efecto negativo en ambos individuos. Para hacer frente a tales interacciones los organismos generan metabolitos que atacan a los otros organismos o les son útiles para colonizar y establecerse en ellos y así lograr cualquiera de las interacciones indicadas anteriormente. Todos los organismos, una vez que establecen estas interacciones en los ecosistemas, desarrollan mecanismos de ataque, protección y adaptación, para su sobrevivencia. Bacterias contra hongos, hongos contra bacterias, humanos contra hongos y bacterias, bacterias y hongos contra humanos, en toda una compleja maraña de organismo contra organismo y organismos aprovechando a otro organismo, tal como se establecen las cadenas de los ecosistemas, cadenas tróficas, metabólicas y físicas.

Tales adaptaciones que generan las diversas interacciones se han desarrollado también en el organismo humano, donde se establece un ecosistema complejo, en el cual las células de nuestro organismo interactúan de las diferentes formas con bacterias y hongos, sobre todo con bacterias, y para los cuales hemos desarrollado diferentes respuestas. El cuerpo humano alberga en las diferentes formas de interacción a 40 billones de bacterias; las cuales se encuentran mayoritariamente en el colon, pero también en otras partes del tracto gastrointestinal, el tracto respiratorio superior e inferior, la piel y las mucosas, incluyendo las de órganos reproductores. Si se considera que un organismo humano tiene 30 billones de células, se puede decir que nuestro organismo tiene una proporción aproximada de bacterias de 1.3:1. La gran mayoría de esas bacterias no son dañinas y algunas son benéficas y ayudan a mantener diferentes funciones de nuestro organismo. Estas bacterias constituyen la microbiota y colaboran en la digestión, la producción de micronutrientes y vitaminas, y protegen al ecosistema de bacterias patógenas; la microbiota tiene comunicación metabólica con el sistema inmunológico e incluso con el sistema nervioso central y periférico. Sin embargo, una alteración poblacional de las bacterias o la presencia de bacterias patógenas generan alteraciones fisiopatológicas, enfermedades agudas y crónicas e incluso la muerte, por infecciones bacterianas directas o por sus consecuencias indirectas.

Nuestro organismo ha desarrollado mecanismos para poder aprovechar a las bacterias benéficas y defenderse de las bacterias patógenas; tiene varias barreras

de defensa, la primaria es física y bioquímica. La piel es una barrera impermeable y las mucosas recubren conductos u orificios, como la boca, la zona genital y las fosas nasales, con secreciones, como la saliva, el sudor, las lágrimas, el cerumen o el moco, que tienen osmolaridad, fuerza iónica, pH y sustancias antimicrobianas (tales como la lisozima) que impiden el crecimiento y la reproducción de bacterias, además de atraparlas en microvellosidades. Así mismo, el microbioma de bacterias benéficas que se encuentra en tales compartimentos genera una barrera ecológica de defensa contra la invasión de patógenos, gracias a los mecanismos ya descritos. Las otras defensas dependen del sistema inmunológico local y sistémico que está compuesto por billones de células y proteínas que se encuentran en el sistema intestinal, en la sangre y en todos los órganos del cuerpo. Las primeras células de este sistema de defensa son los macrófagos y las células dendríticas, que detectan las bacterias y las capturan por fagocitosis. Sus enzimas generadoras de radicales libres y de proteasas generan péptidos antigénicos para que los linfocitos T, además de atacar al patógeno y guardar memoria, activen a los linfocitos B para producir anticuerpos que se liberan a la circulación sanguínea para encontrar y unir más antígenos, de tal forma que los invasores no se puedan multiplicar y dañar.

Aun con lo anterior hay bacterias patógenas que evaden los diferentes sistemas de protección, sea por la cantidad de bacterias infecciosas o por la reducción de las barreras de defensa o por un desequilibrio de las condiciones ecológicas del sistema.

En la lucha ecológica por los nichos correspondientes, varios organismos han generado mecanismos de defensa contra bacterias patógenas y para limitar el crecimiento de las no patógenas. Los hongos, en particular, han desarrollado diferentes compuestos para contrarrestar el crecimiento (bacteriostáticos) de bacterias o para destruirlas (bactericidas).

Dada la velocidad de reproducción, la tasa de mutación y la capacidad de adaptación, las bacterias tienen la posibilidad de ingresar y generar infección en el organismo humano. Una infección supone que la reproducción e invasión bacteriana de patógenos rebasa los sistemas de protección, por una contaminación con una gran cantidad de unidades formadoras de colonias o por su enfrentamiento con un sistema inmunológico deficiente.

En los casos de infección por bacterias es necesario utilizar antibióticos. Los antibióticos son compuestos químicos producidos por otros seres vivos o actualmente generados por derivados sintéticos que funcionan como fármacos que matan o inhiben el crecimiento de las bacterias. Los antibióticos pueden ser bacteriostáticos si inhiben el crecimiento o bactericidas si pueden matar a las bacterias. Los mecanismos de acción más comunes son: 1) Inhibición de la síntesis de la pared celular, llamados  $\beta$ -lactámicos, que destruyen la pared celular bacteriana (penicilinas). 2) Inhibición de la síntesis de proteínas, actúan sobre los ribosomas (aminoglucósidos y tetraciclinas). 3) Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos (quinolonas). 4) Alteración de la permeabilidad de la membrana celular, provocando la salida de sustancias esenciales para la supervivencia de la célula (polimixinas).

Gracias a su notable capacidad adaptativa, las bacterias pueden adaptarse y disminuir o perder sensibilidad a los antibióticos. Estas posibilidades adaptativas se incrementan si las bacterias se exponen a esquemas incompletos de antibióticos, dado que las sobrevivientes tienen gran oportunidad de probar mutaciones de ganancia en contra del antibiótico. También se puede generar adaptación por el uso indiscriminado de antibiótico cuando no es requerido, por ejemplo, en infecciones virales o procesos alérgicos o irritativos a los que se prescribe o el paciente se auto receta un antibiótico; en estos casos, bacterias no sensibles interactúan y generan vías metabólicas o de transporte que después pueden pasar, por diferentes procesos de combinaciones genéticas, a otras bacterias patógenas.

Los mecanismos de resistencia a los antibióticos son varios e incluyen la neutralización del antibiótico al interior de la célula por conjugación o reacción con metabolitos (carbapenems); la ruptura enzimática del antibiótico (penicilinas); la extrusión transmembranal del antibiótico fuera de la célula por bombas o transportadores (quinolonas); cambios estructurales en el blanco del antibiótico, enzimas del metabolismo (ciprofloxacino), ribosomas (tetraciclinas), y el lipopolisacárido (polimixina); generación de un metabolismo alternativo a las vías afectadas por el antibiótico (sulfamida).

El problema de la adaptación y la resistencia bacteriana no es nuevo en la lucha por los nichos ecológicos en el planeta, ni en el desarrollo del ser humano.

El uso de agentes para controlar el crecimiento o para matar bacterias se remonta a la propia historia de la humanidad, cuando se hacía empíricamente. Los conocimientos científicos limitados llevaron, incluso, a usar compuestos altamente tóxicos para tratar infecciones; tal es el caso del mercurio, el arsénico, o extractos acuosos y etanólicos de plantas que podían resultar en intoxicación y muerte. El desarrollo científico logró identificar antibióticos derivados de hongos y posteriormente el desarrollo de la química permitió producirlos en el laboratorio. Pero esta adaptación y competencia bacteriana ya se vislumbraba incluso en los inicios de la era de los antibióticos.

En su ponencia al recibir el premio Nobel en 1945, Alexander Fleming, descubridor de la penicilina, advirtió que el uso inadecuado de los antibióticos generaría problemas de resistencia de los microorganismos. La resistencia, hoy día, es un riesgo que se ha cristalizado en una terrible realidad, llevando a que la OMS declarara en 2019 a la resistencia microbiana como uno de los 10 principales problemas de salud mundial. La OMS reconoce que, en ese mismo año, la resistencia bacteriana fue responsable de 1.27 millones de muertes directas y contribuyó a la de 4.95 millones indirectas por complicación con otras enfermedades; contrastando con el notable incremento de la calidad de vida que generó el acceso mundial a los antibióticos desde los tiempos de Fleming y hasta nuestros días.

Se considera que el uso inadecuado de los antibióticos en humanos, animales, y plantas es la causa principal del surgimiento de la resistencia en los microorganismos patógenos. Este problema se exagera en los países más pobres en los que la farmacovigilancia es poco efectiva. Se calcula que, de seguir la tendencia presente, para el 2050 se tenga un promedio de 10 millones de defunciones anuales como resultado directo de la resistencia antimicrobiana. Por otra parte, la resistencia a los antibióticos también hace que tratamientos quirúrgicos, cesáreas o quimioterapias, adquieran un mayor potencial de riesgo debido a infecciones secundarias difíciles de tratar.

En 2022, el reporte de infecciones microbianas resistentes de 76 países arrojó que hay un promedio del 42% de resistencia a antibióticos en aislados de *E. coli* a cefalosporinas de tercera generación. En uno de cada cinco casos de infecciones urinarias, *E. coli* resultó poco susceptible a la ampicilina, cotrimoxazol

y fluoroquinolonas, y la OECD proyecta que para 2035 se habrá duplicado la resistencia microbiana reportada en 2005.

El problema de la resistencia a los antibióticos no es solo bacteriano. En hongos se ha reportado el incremento en la resistencia, como en el caso de *Candida auris*, la cual está en la lista de hongos patógenos prioritarios de la OMS; también en parásitos como *Plasmodium falciparum*, agente responsable de la malaria, se reporta el incremento a la resistencia al artemisinamo y a la sulfadoxina-pirimetamina. La resistencia a la dapsona, rifampicina y la clofazimina, tiene serias repercusiones en el tratamiento de la lepra, así como la resistencia al melarsoprol afecta el tratamiento de la tripanosomiasis, y la resistencia a la miltefosina, el tratamiento de la leishmaniasis.

Además de las afectaciones a la salud, este problema también impacta a la economía global. El Banco Mundial tiene una estimación de un costo por tratamientos de infecciones microbianas resistentes a los antibióticos por 1 billón de dólares anuales en el 2050, con la pérdida del Producto Interno Bruto de 1 a 3.4 billones de dólares en el 2023.

Ante lo grave del fenómeno de la resistencia microbiana, se ha desarrollado un plan de acción global que se planteó por urgente necesidad durante la Asamblea Mundial para la Salud de 2015. Este plan consiste en una serie de guías orientadas para reducir la resistencia microbiana que se comenzaron a implementar en 2019. En 2024 se realizará una segunda reunión de alto nivel ministerial para revisar los avances de dichas medidas, y a partir de noviembre del presente año, 178 países deberán desarrollar planes de acción nacionales para contender con la multiresistencia

microbiana. México se ha comprometido desde hace varios años a participar en esta estrategia internacional y trabajar en objetivos comunes con otros países. Entre los esfuerzos que se han realizado, la OMS publicó en 2022 el libro con recomendaciones para el uso de antibióticos titulado: *The WHO AwaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book* (ISBN 978-92-4-006937-4, versión ePub).

Otro problema que afrontar es la falta de desarrollo en la producción de nuevos fármacos. De 1940 a 1962 se introdujeron 20 nuevas clases de antibióticos al mercado, desde entonces solo dos nuevas clases de antibióticos se han incorporado. No obstante, nuevos esfuerzos se realizan para modificar esta curva; un ejemplo interesante es el anuncio de “*LifeArc, Medicines Discovery Catapult, and Innovate UK*”, que, mediante la fundación de PACE (*Pathways to Antimicrobial Clinical Efficacy*) lanzó el 24 de noviembre de este mismo año una iniciativa con capital para inversión de riesgo en la cual ofrece 30 millones de libras esterlinas para subvencionar de 10 a 12 proyectos de desarrollo de antibióticos y diagnósticos, para lo cual abrió a concurso la presentación de propuestas.

Hace algunos años, en 2019, dedicamos una editorial [REB 28(3):65-66] para señalar que no se veía en el horizonte próximo el desarrollo de nuevos antibióticos. Sin embargo, hoy es alentador que, no solo se tengan iniciativas nacionales e internacionales para afrontar el problema de la resistencia microbiana, sino que también la iniciativa privada nuevamente arriesgue capital de inversión para buscar la solución a este terrible problema mundial. Tal vez esto nos dé un poco de optimismo para visualizar un mejor horizonte.

*Dr. Rafael Camacho Carranza*  
*Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM*  
*Editor de la REB*  
[rcamacho@iibiomedicas.unam.mx](mailto:rcamacho@iibiomedicas.unam.mx)

*Dr. José Víctor Calderón Salinas*  
*Departamento de Bioquímica Cinvestav*  
*Editor en Jefe de la REB*  
[jcalder@cinvestav.mx](mailto:jcalder@cinvestav.mx)

Peleg, A. Y. et al (2010) Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. *The New England Journal of Medicine*, Vol 362:1804-1813, May 13, 2010  
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/fleming/lecture/>  
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>