

## RESISTENCIA BACTERIANA: UN PROBLEMA LATENTE DE SALUD MUNDIAL

### BACTERIAL RESISTANCE: A LATENT GLOBAL HEALTH PROBLEM

Gabriela Bairán, Edith Chávez-Bravo, Cynthia Romero-Guido, \*Eduardo Torres

Estudiante de doctorado en Ciencias Ambientales, ICUAP, BUAP  
Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, BUAP  
Instituto de Ciencias, BUAP

Centro de Química, ICUAP, BUAP, Edificio IC8 Ciudad Universitaria, Col. Sn Manuel (222)  
2295500 ext. 7273

(e-mail [eduardo.torres@correo.buap.mx](mailto:eduardo.torres@correo.buap.mx))

#### Resumen

Los antibióticos a lo largo del tiempo han representado uno de los más grandes avances en la medicina, debido a que estos fármacos han servido para el tratamiento de las diversas enfermedades infecciosas; sin embargo, estos se comenzaron a utilizar de una manera desmedida al grado de generar que diversos microorganismos se volvieran resistentes ante la presencia de estos agentes. Este fenómeno es lo que llamamos resistencia bacteriana, y a pesar de ser un proceso natural, se ha acelerado por el uso y consumo inadecuado de los antibióticos, por lo que en los últimos años la resistencia bacteriana se ha convertido en una de las principales amenazas para la salud pública mundial. El objetivo de este artículo es describir de manera general el problema de la resistencia bacteriana, tocando como puntos principales sus mecanismos, la propagación de bacterias resistentes, y algunos ejemplos de bacterias de interés clínico que han presentado multiresistencia.

#### Palabras clave:

Antibióticos, Resistencia bacteriana, Mecanismos y propagación

## Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana hace referencia a la capacidad de adaptación de las bacterias ante los antibióticos, este fenómeno se da de manera natural o por adquisición, generalmente por modificaciones genéticas (OMS, 2017). Esta resistencia ha sido promovida por diversas actividades y acciones humanas, entre los que destacan el uso inadecuado e indiscriminado de los antibióticos (Recuadro 1), así como la falta de normas y fiscalización sobre la comercialización, el uso y la disposición final de estos fármacos, entre otros (Pazda et al., 2019). En años recientes, una gran cantidad de bacterias patógenas han presentado resistencia a uno, varios o la mayoría de los antibióticos (OMS, 2020), lo que supone una amenaza cada vez mayor para la salud pública mundial; algunos ejemplos son: Acinetobacter, Pseudomonas y varias enterobacteriáceas como Klebsiella, Escherichia coli, Serratia, y Proteus (Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana., 2002) (OMS, 2017). Ante esta problemática, se estima que en el mundo mueren alrededor de 700 000 personas a consecuencia de la resistencia bacteriana, y que para el 2050 las muertes llegarán hasta 10 millones de vidas al año (O'neill, 2016).

### Un poco de historia

Las enfermedades infecciosas han sido una causa importante de mortalidad y morbilidad en todo el mundo, por lo que el descubrimiento de la penicilina en 1928 fue un gran hallazgo para la medicina, y a partir de ese momento comenzó la llamada época de los antibióticos (Figura 1), con un crecimiento enorme en la síntesis y producción de estos medicamentos (Khardori, 2006). Sin embargo, no tardaron en aparecer las primeras bacterias que presentaron resistencia a la penicilina, fue en 1947 cuando se encontró que *Staphylococcus aureus* presentaba resistencia a este antibiótico. Con el transcurso de los años, y a la par, se desarrollaron diversos antibióticos, surgieron nuevos agentes infecciosos y mecanismos de resistencia (Glaxo, 2017). En la Figura 1 se muestra una línea de tiempo que compagina la creación de nuevos antibióticos con el hallazgo de bacterias resistentes. Como podrás ver, hay un tiempo muy cercano entre la creación del antibiótico y el reporte de nuevas bacterias resistentes; lo que indica que es un evento acumulativo. Un dato interesante es el reportado en 1990, cuando

se documentó la multirresistencia, es decir, la capacidad que tiene una bacteria para resistir a más de un antibiótico.

El problema de la resistencia bacteriana no es un problema nuevo; sin embargo, ha ido aumentando en los últimos años, al grado de que una gran cantidad de bacterias han mostrado resistencia a diversos antibióticos, poniendo en riesgo la eficiencia de los tratamientos contra las enfermedades infecciosas del ser humano. Al contar con menos opciones de tratamiento, las infecciones pueden producir estancias más largas en el hospital, más visitas médicas y mayores tiempos de recuperación, así como mayores gastos médicos, esto supone una amenaza cada vez mayor para la salud pública mundial puesto que no existen alternativas de tratamiento. Las infecciones bacterianas son la segunda causa de muerte y se estima que para 2050 estas serán la primera causa de mortalidad en comparación con otras enfermedades tales como cáncer, diabetes, sarampión, entre otras, llegando a 10 millones de vidas al año (O'neill, 2016).

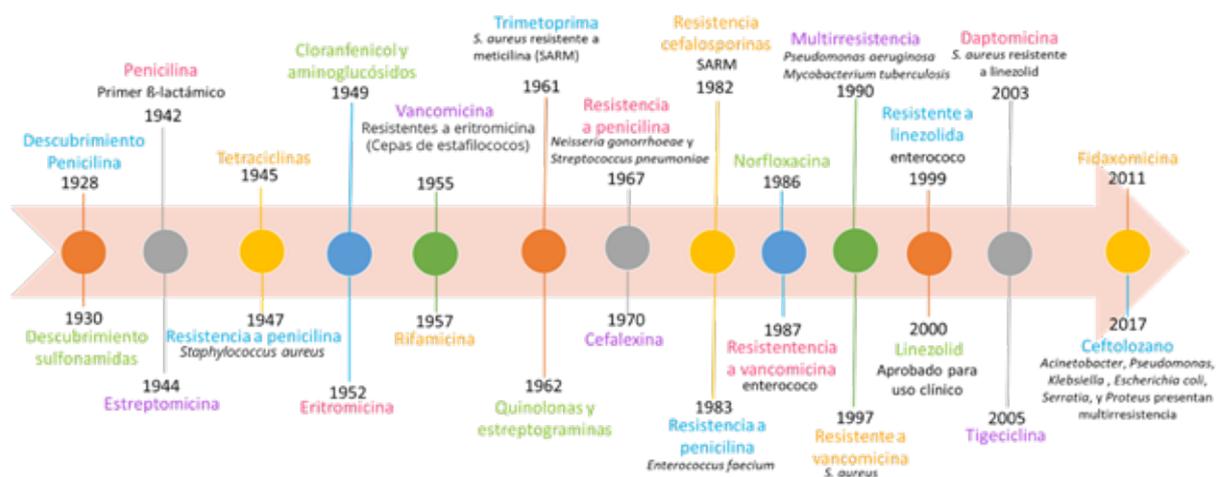


Figura 1: Desarrollo cronológico del surgimiento de antibióticos y aparición de bacterias resistentes. (Elaborada a partir de la referencia (Glaxo, 2017)).

## ¿Cómo es que las bacterias logran ser resistentes a los antibióticos?

Empecemos recordando que la resistencia bacteriana puede ocurrir de forma natural; es decir, que es propia de cada familia, especie o grupo bacteriano, su mecanismo está presente de manera permanente; por otro lado, la resistencia puede ser adquirida por una mutación o por la adquisición de nuevos genes, este tipo de resistencia es evolutiva, siendo ésta la que suscita mayor preocupación mundial, debido a que puede llevar a un fracaso terapéutico (Lin et al., 2015). Dado que la resistencia puede ser natural, es decir, algunas bacterias poseen en su material genético segmentos donde resguardan genes de resistencia que se expresan ante la presencia del antibiótico mostrando su fortaleza de supervivencia, entonces, estos genes de resistencia pueden ser heredados a las bacterias hijas de forma sucesiva, mediante la reproducción bacteriana, este proceso de adquisición de genes de resistencia es conocido como transferencia vertical. También, se puede dar lo que se conoce como transferencia horizontal, en este mecanismo independiente de la reproducción bacteriana, los genes de resistencia se transfieren entre diferen

tes especies bacterianas de una misma generación. Pero entonces, surge otra pregunta, ¿Cómo se transfieren estos genes de una bacteria a otra? En primer lugar, es importante mencionar que estos genes de resistencia están contenidos en elementos genéticos móviles, conocidos como plásmidos, transposones e integrones (Pazda et al., 2019); adicionalmente, los genes de resistencia pueden ser transferidos mediante intermediarios como los bacteriófagos. La transferencia de genes entre bacterias se da mediante alguno de los siguientes mecanismos especializados: transformación, transducción o conjugación, que ahora explicaremos (Figura 2). En la transformación, las bacterias captan segmentos de ADN desnudo disponibles en el ambiente; la transducción implica la transferencia de ADN de una bacteria a otra a través de virus que infectan bacterias, llamados bacteriófagos; y la conjugación consiste en la transferencia de ADN copiado en una célula donante hacia una célula receptora mediante contacto directo (Oromí Durich, 2000).

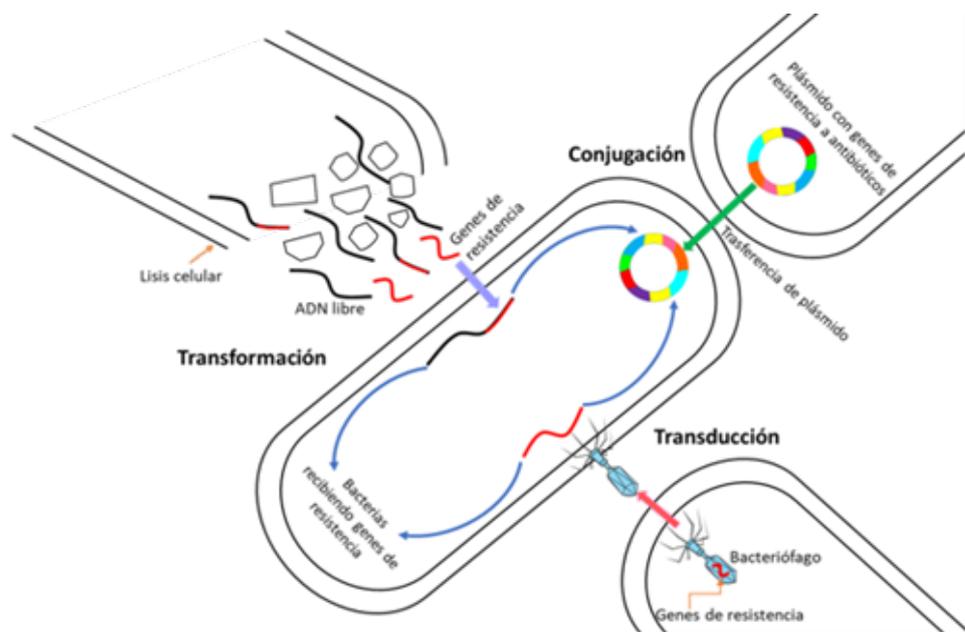


Figura 1: Desarrollo cronológico del surgimiento de antibióticos y aparición de bacterias resistentes. (Elaborada a partir de la referencia (Glaxo, 2017)).

Así que de esa manera las bacterias obtienen genes que les dan resistencia a los antibióticos, pero ahora podemos preguntarnos ¿qué acciones suceden para que ese antibiótico no haga daño a la bacteria? Dependiendo del tipo de antibiótico existen diversas respuestas de resistencia bacteriana, las generales son (Alekhshun & Levy, 2007):

**Prevención del acceso:** en este evento, las bacterias alteran la permeabilidad de su membrana, para evitar que el antibiótico ingrese al interior de las células y lleve a cabo su función bactericida.

**Modificación del antibiótico:** mediante la activación de sus genes de resistencia, las bacterias producen enzimas (proteínas capaces de transformar rápidamente a los compuestos con los que interactúan), que destruyen o modifican al antibiótico haciéndolo inofensivo para la bacteria.

**Modificación del sitio blanco:** algunos antibióticos realizan su efecto inhibiendo la función de ciertas enzimas bacterianas; para evitar el daño, las bacterias modifican sus enzimas o crean nuevas versiones con muy poca o nula afinidad por el antibiótico. Por lo que, a pesar de que el compuesto antimicrobiano permanezca intacto y activo, éste no será capaz de unirse o inhibir a la enzima blanco.

**Mecanismo de expulsión (bombas de expulsión):** La eficiencia de los antibióticos para eliminar bacterias depende de su concentración en el interior de la célula bacteriana. Por lo que, para evitar el daño causado por ciertos antibióticos, algunas bacterias producen proteínas de membrana que actúan como bombas de expulsión; es decir, que estas bombas expulsan a los antibióticos del interior de la célula resultando en concentraciones intracelulares insuficientes para provocar un efecto dañino.

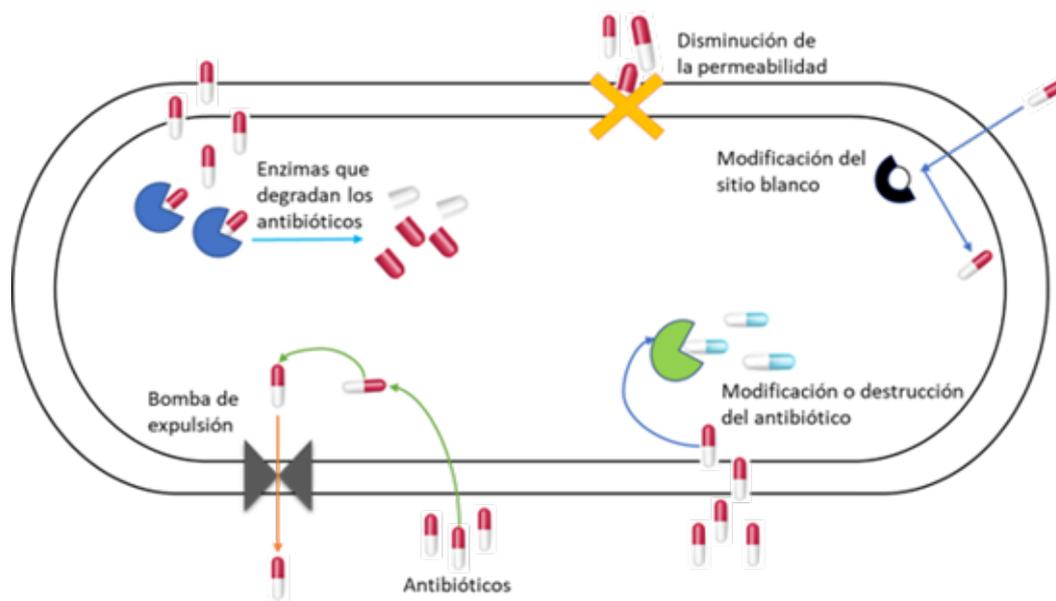


Figura 3: Mecanismos de resistencia bacteriana ante la presencia del antibiótico. (Elaborado a partir de la referencia (Khameneh et al., 2016).

Así que de esa manera las bacterias obtienen genes que les dan resistencia a los antibióticos, pero ahora podemos preguntarnos ¿qué acciones suceden para que ese antibiótico no haga daño a la bacteria? Dependiendo del tipo de antibiótico existen diversas respuestas de resistencia bacteriana, las generales son (Aleksun & Levy, 2007):

**Prevención del acceso:** en este evento, las bacterias alteran la permeabilidad de su membrana, para evitar que el antibiótico ingrese al interior de las células y lleve a cabo su función bactericida.

**Modificación del antibiótico:** mediante la activación de sus genes de resistencia, las bacterias producen enzimas (proteínas capaces de transformar rápidamente a los compuestos con los que interactúan), que destruyen o modifican al antibiótico haciéndolo inofensivo para la bacteria.

**Modificación del sitio blanco:** algunos antibióticos realizan su efecto inhibiendo la función de ciertas enzimas bacterianas; para evitar el daño, las bacterias modifican sus enzimas o crean nuevas versiones con muy poca o nula afinidad por el antibiótico. Por lo que, a pesar de que el compuesto antimicrobiano permanezca intacto y activo, éste no será capaz de unirse o inhibir a la enzima blanco.

**Mecanismo de expulsión (bombas de expulsión):** La eficiencia de los antibióticos para eliminar bacterias depende de su concentración en el interior de la célula bacteriana. Por lo que, para evitar el daño causado por ciertos antibióticos, algunas bacterias producen proteínas de membrana que actúan como bombas de expulsión; es decir, que estas bombas expulsan a los antibióticos del interior de la célula resultando en concentraciones intracelulares insuficientes para provocar un efecto dañino.

Tabla1: Enfermedades infecciosas causadas por bacterias con resistencia a los antimicrobianos y su principal vía de transmisión.

Bacteria	Infección que causa	Vía de transmisión principal
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Bacteriemia o septicemia	Manos contaminadas
<i>Escherichia coli</i>	Infecciones urinarias, calambres abdominales y diarrea	Consumo de alimentos contaminados
<i>Staphylococcus aureus</i>	Infecciones cutáneas y de las mucosas y de las mucosas relativamente benignas (Foliculitis, forunculosis o conjuntivitis), celulitis, abscesos profundos, osteomielitis, meningitis, sepsis, endocarditis o neumonía	Contacto con personas infectadas o coss que portan la bacteria
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberculosis	Aerosoles, y contacto de una persona a otra
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Septicemia, neumonía, infecciones del tracto urinario, meningitis y endocarditis	Contacto persona a persona, contacto de manos contaminadas o de equipos contaminados
<i>Neisseria campylobacter</i>	Gonorrea	Contacto sexual
<i>Campylobacter</i>	Diarrea (a menudo con sangre), fiebre y calambres abdominales	Contacto de animales con personas, ingesta de alimentos
<i>Salmonella no tifoidea</i>	Gastroenteritis, bacteriemia, enfermedades diarreicas	Alimentos contaminados de origen animal
<i>Salmonella typhi</i>	Fiebre tifoidea y paratifoidea	Ingesta de alimentos contaminados y por el contacto de personas a persoan
<i>Shigella</i>	Diarrea, fiebre y calambres estomacales	Contacto con superficies, ingesta de alimentos o agua contaminados
<i>Shigella</i>	Diarrea, fiebre y calambres estomacales	Contacto con superficies, ingesta de alimentos o agua contaminados
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Neumonía, meningitis, sinusitis y otitis	Contacto persona a persona
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Neumonía, bacteriemias, infección de herida quirúrgica e infecciones de vías urinarias	Hospitales
<i>Enterococcus faecium</i>	Neumonía, bacteriemias, infección de herida quirúrgica e infecciones de vías urinarias	Contacto persona a persona, instrumentos clínicos y contacto de manos contaminadas
<i>Helicobacter pylori</i>	Úlcera péptica, linfoma MALT gástrico y adenocarcinoma gástrico	Persona a persona

Estas bacterias que inicialmente eran sensibles a todos los antibióticos, actualmente han adquirido resistencia a la mayoría de estos fármacos, al grado de presentar inmunidad a antibióticos de tercera generación, los cuales están diseñados para el tratamiento de bacterias multirresistentes, complicando cada vez más las alternativas terapéuticas en la cura de numerosas enfermedades infecciosas graves y a menudo letales, por lo que se han considerado como una amenaza mundial para la salud pública.

### Propagación de la resistencia bacteriana

Como se describe en la Tabla 1, las bacterias resistentes a antibióticos están presentes en el ambiente, en las personas y en los animales, por lo que su propagación puede darse directa o indirectamente, a través de superficies o sitios contaminados, ingesta de alimentos o líquidos e inhalación de aerosoles (Aguiló, 2017). La Figura 4 ilustra la distribución de las bacterias resistentes. Veamos, la transmisión entre personas se da principalmente en los hospitales, en donde se concentran una gran cantidad de personas portadoras; pero también es promovida por la convivencia cercana en escuelas, lugares públicos o sitios de reunión como cines, iglesias o templos, bares, centros comerciales, etc. (Figura 4). Por otro lado, y ¡de mucha relevancia!, en el sector pecuario, a los animales se les administran antibióticos con fines de prevención y curación, pero también para acelerar su crecimiento; este uso hace que estos animales sean sitios biológicos de promoción de la resistencia bacteriana (Van Boeckel et al., 2017). La propagación de bacterias resistentes desde los animales a las personas se da por el contacto con animales y por la ingesta de alimentos y productos derivados de ellos.

Ya dijimos que la resistencia bacteriana es un proceso natural por lo que las bacterias resistentes pueden generarse y multiplicarse en los ambientes naturales, pero debido a las actividades humanas su propagación en los compartimentos ambientales se intensifica. Por ejemplo, las bacterias resistentes pueden llegar a suelos de cultivo por el uso de las excretas sólidas como abono, si es que las excretas provienen de animales que han sido tratados con antibióticos. Pero, además, la contaminación del suelo y del agua por bacterias resistentes puede darse también por el desecho de excretas líquidas (humanas o animales) al drenaje o al suelo.

Finalmente, cerramos este apartado con un elemento menos conocido de la distribución de la resistencia bacteria, ¡los procesos ambientales pueden favorecer la propagación de la resistencia bacteriana!; procesos como la lixiviación o la escorrentía distribuyen, desde el suelo hacia el agua, no solo material químico, sino también biológico, incluidas las bacterias resistentes; una vez en el agua, estas bacterias se pueden distribuir a zonas lejanas del punto original de contaminación. Las condiciones ambientales en el agua como pH, temperatura, conductividad, niveles de contaminación, concentración de oxígeno, etc., pueden promover la transferencia de genes de resistencia entre bacterias. Como podrás darte cuenta en la Figura 4, esta secuencia de eventos que favorecen la resistencia bacteriana es de doble sentido en varios de los casos, así que al final de cuentas, las actividades humanas de uso y contaminación por antibióticos hacen un ciclo por los compartimentos ambientales para regresar a nosotros mismos en los alimentos, el aire, el agua y el suelo.

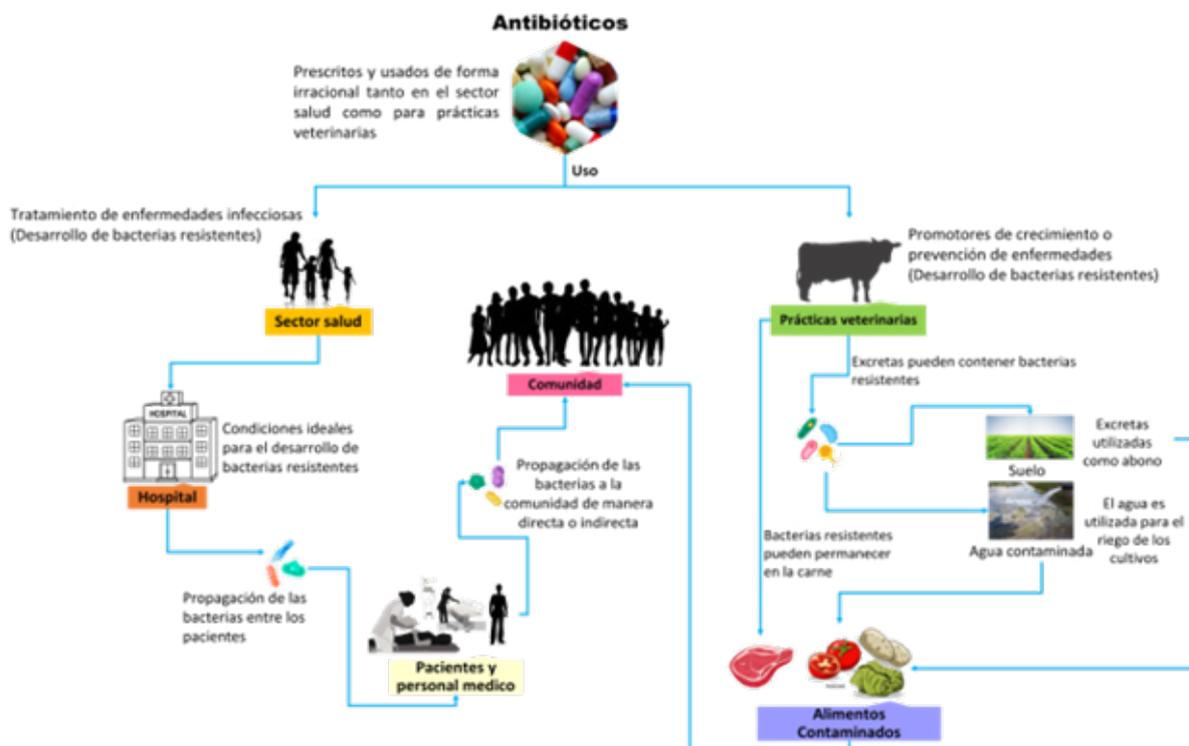


Figura 4: Rutas de propagación de antibióticos que promueven la resistencia bacteriana (Adaptado de la referencia (Aguiló, 2017)).

Diversos factores han contribuido al desarrollo de bacterias resistentes; sin embargo, el uso intensivo de los antibióticos es identificado como la principal causa para la selección y proliferación de bacterias resistentes (Recuadro 1). En los últimos años el tema de investigación sobre la resistencia bacteriana ha presentado un mayor interés dado el creciente número de infecciones como la neumonía, la tuberculosis, la septicemia y la gonorrea, producidas por bacterias con cierta resistencia a los antibióticos. Esto representa un problema no solo médico sino también social y ambiental, con causas y efectos multidimensionales que requieren atención de especialistas de las diversas áreas como medicina, sociología, química, biología, ingeniería, y varias más, trabajando de manera multi e interdisciplinaria para su comprensión y eventual solución.

Recuadro 1:

Estimación del consumo de antibióticos para uso humano y agroindustrial

El desarrollo de bacterias resistentes a antibióticos es un proceso natural inevitable, sin embargo, este se ha acelerado debido al uso inadecuado e innecesario de los antibióticos. Los antibióticos son fármacos que sirven para matar o inhibir organismos patógenos, por lo que son utilizados diariamente para el tratamiento de enfermedades infecciosas de origen bacteriano, siendo los medicamentos más comúnmente prescritos en el mundo. Se estima que su uso ha aumentado en un 39% a nivel global entre los años 2000 y 2015. En el 2000, los países de alto ingreso como: Francia, Nueva Zelanda, España, Hong Kong y los Estados Unidos, tuvieron las tasas más altas de consumo de antibióticos. Sin embargo, en 2015, el aumento se debió al uso y consumo en países con bajos y medianos ingresos, como: Turquía, Túnez, Argelia y Rumania

ADDIN CSL\_CITATION {"citationItems":[{"id":"ITEM-1","itemData":{"DOI":"10.1073/pnas.1717295115"},"abstract":"Antibiotic resistance, driven by antibiotic consumption, is a growing global health threat. Our report on antibiotic use in 76 countries over 16 years provides an up-to-date comprehensive assessment of global trends in antibiotic consumption. We find that the antibiotic consumption rate in low- and middle-income countries (LMICs) has been converging to (and in some countries surpassing) levels typically observed in high-income countries. However, inequities in drug access persist, as many LMICs continue to be burdened with high rates of infectious disease-related mortality and low rates of antibiotic consumption. Our findings emphasize the need for global surveillance of antibiotic consumption to support policies to reduce antibiotic consumption and resistance while providing access to these lifesaving drugs. Tracking antibiotic consumption patterns over time and across countries could inform policies to optimize antibiotic prescribing and minimize antibiotic resistance, such as setting and enforcing per capita consumption targets or aiding investments in alternatives to antibiotics. In this study, we analyzed the trends and drivers of antibiotic

## Referencias

- Aguiló, I. P. (2017). Las bacterias contraatacan. *Biol. on-Line*, 6(2), 1–27.
- Alekshun, M. N., & Levy, S. B. (2007). Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance. *Cell*, 128(6), 1037–1050. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.03.004>
- GlaxoSmithKline. (2017). ANTIBIÓTICOS : Historia y resistencia bacteriana. GlaxoSmithKline. <https://odontologos.comeva.com.co/loader.php?lServicio=-Tools2&lTipo=descargas&lFuncion=descargar&idFile=19662#:~:text=La palabra antibiótico se atribuye,de matar el bacilo tuberculoso>
- Ibrahim, M., Ahmad, F., Yaqub, B., Ramzan, A., Imran, A., Afzaal, M., Mirza, S. A., Mazhar, I., Younus, M., Akram, Q., Ali Taseer, M. S., Ahmad, A., & Ahmed, S. (2020). Chapter 4 - Current trends of antimicrobials used in food animals and aquaculture. In M. Z. B. T.-A. and A. R. G. in the E. Hashmi (Ed.), *Advances in Environmental Pollution Research series* (Vol. 1, pp. 39–69). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818882-8.00004-8>
- Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana., M. Á. (2002). Revista habanera de ciencias médicas. In *Revista Habanera de Ciencias Médicas* (Vol. 16, Issue 3). Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2017000300011&lng=es&nr-m=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000300011&lng=es&nr-m=iso&tlng=es)
- Khameneh, B., Diab, R., Ghazvini, K., & Fazly Bazzaz, B. S. (2016). Breakthroughs in bacterial resistance mechanisms and the potential ways to combat them. *Microbial Pathogenesis*, 95, 32–42. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.02.009>
- Khadori, N. (2006). Antibiotics—Past, Present, and Future. *Medical Clinics of North America*, 90(6), 1049–1076. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mcna.2006.06.007>
- Klein, E. Y., Van Boeckel, T. P., Martinez, E. M., Pant, S., Gandra, S., Levin, S. A., Goossens, H., & Laxminarayan, R. (2018). Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(15), E3463 LP-E3470. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
- Lin, J., Nishino, K., Roberts, M. C., Tolmasky, M., Aminov, R. I., & Zhang, L. (2015). Mechanisms of antibiotic resistance . In *Frontiers in Microbiology* (Vol. 6, p. 34). <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2015.00034>

Moreno, C., González, R., & Beltrán, C. (2009). Mecanismos de resistencia antimicrobiana en patógenos respiratorios. Antimicrobial resistance mechanisms in respiratory pathogens. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*, 69(2), 185–192.

O'neill, J. (2016). *Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations the Review on Antimicrobial Resistance*. May.

OMS (Organización Mundial de la salud). (2020). Resistencia a los antibióticos.

OMS (Organización Mundial de la salud). (2017). Resistencia a los antibióticos

Oromí Durich, J. (2000). Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Medicina Integral*, 36(10), 367–370. file:///02109433/0000003600000010/v0\_201306031235/10022180/v0\_201306031235/es/main.assets ER

Pazda, M., Kumirska, J., Stepnowski, P., & Mulkiewicz, E. (2019). Antibiotic resistance genes identified in wastewater treatment plant systems – A review. *Science of The Total Environment*, 697, 134023. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134023>

Steinfeld, H., Gerber, P., Wassenaar, T., Castel, V., Rosales, M., & de Haan, C. (2009). La larga sombra del ganado: problemas ambientales y opciones. In *Fao*.

Van Boeckel, T. P., Glennon, E. E., Chen, D., Gilbert, M., Robinson, T. P., Genfoll, B. T., Levin, S. A., Bonhoeffer, S., & Laxminarayan, R. (2017). Reducing antimicrobial use in food animals. *Science (New York, N.Y.)*, 357(6358), 1350–1352. <https://doi.org/10.1126/science.aao1495>