

## **La resistencia a los antibióticos y las alternativas para combatirla**

Dr. Rodolfo García Contreras, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM

Los antibióticos son moléculas de origen natural o sintético utilizadas en el tratamiento de infecciones bacterianas. Estas moléculas impiden procesos fisiológicos esenciales de las bacterias tales como la síntesis de la pared celular, el mantenimiento de la integridad de sus membranas, la síntesis de proteínas o de ácidos nucleicos, etc. De esta manera, al interrumpir estos procesos, las bacterias dejan de reproducirse (efecto bacteriostático) o mueren (efecto bactericida), eliminándose así las infecciones (1).

Este tipo de medicamentos representa uno de los más grandes logros de la medicina moderna ya que, además de ser efectivos, son selectivos para afectar a las células bacterianas y no a las humanas, causando pocos efectos secundarios. Se estima que han salvado cientos de millones de vidas desde que inició su utilización en la clínica a principios del siglo XX (1).

Sin embargo, cualquier fármaco que tenga como efecto la eliminación bacteriana, es una espada de doble filo ya que también podría promover la selección y supervivencia de bacterias resistentes al mismo. Esto sucede debido a que las poblaciones bacterianas son muy numerosas y a que poseen cierta variabilidad genética. Esto implica que, cuando son expuestas a un antibiótico, no todas presentan la misma sensibilidad ante él, es decir, que no todas las bacterias que entran en contacto con la molécula sufrirán el efecto bacteriostático o bactericida deseado. De tal manera que aquellas que son menos sensibles logran sobrevivir durante más tiempo y reproducirse, aumentando su porcentaje en la población total. Por lo que una exposición reiterada a ese mismo antibiótico tarde o temprano va seleccionando a las variedades menos sensibles, hasta que estas ya no son afectadas significativamente con las concentraciones terapéuticas que antes funcionaban. En otras palabras, han desarrollado resistencia a ese antibiótico (2).

La resistencia bacteriana a los antibióticos, definida como la pérdida de efecto de estos en una población bacteriana anteriormente sensible, es uno de los problemas emergentes más importantes a nivel mundial, ya que existen cada vez más bacterias resistentes a la mayoría o incluso a todos los antibióticos que se usan para combatir las infecciones que causan.

Estimaciones recientes indican que, si esta tendencia se mantiene y no surgen agentes antimicrobianos nuevos y más eficaces, para el año 2050 estas infecciones llegarán a ser la principal causa de mortalidad a nivel mundial (3).

Además, la resistencia puede surgir simultáneamente para diversos antibióticos, agravando el problema. Mientras que la transmisión de la resistencia ocurre de manera directa de las bacterias progenitoras a sus descendientes al reproducirse o bien, de manera indirecta a otras bacterias mediante la transferencia del material genético que codifica elementos que contribuyen a la resistencia, como enzimas que degradan a los antibióticos o proteínas que actúan como bombas de expulsión de estos. Lo que contribuye a una diseminación de la resistencia más rápida y difícil de controlar (2).

Por estas razones es necesario tomar acciones concretas a diferentes niveles en la sociedad para combatir el impacto de la resistencia a los antibióticos, comenzado con la concientización de la población al respecto, la toma de medidas para mitigar el problema como son el evitar su uso injustificado, desechar correctamente los antibióticos caducados, etc. Así como la incentivación para realizar investigación básica y aplicada con el objetivo de entender mejor este fenómeno y de desarrollar nuevos antimicrobianos o terapias alternativas eficientes.

Para contribuir con la difusión de este importante problema, organicé diez seminarios virtuales con esta temática, impartidos por reconocidos médicos e investigadores líderes del campo, como parte de las actividades de la cátedra especial “Dr. Manuel Martínez Báez” de la Facultad de Medicina de la UNAM la cual he coordinado los pasados dos años. En estos seminarios se discutió la situación actual de la resistencia a los antibióticos en nuestro país desde el punto de vista epidemiológico, destacando que, a pesar de que se han hecho algunos esfuerzos para definir el grado de resistencia a los antibióticos prevalente en México (4), aún falta mucho para conocer con exactitud la magnitud real del problema. Asimismo, se resaltó que, aunque es importante no consumir antibióticos sin prescripción médica y sin causa estrictamente justificada, existen otros factores más importantes que contribuyen al desarrollo y diseminación de la resistencia, entre ellos, su uso indiscriminado en la ganadería como promotores del crecimiento de los animales de consumo. Además, se trataron temas clínicos, como el manejo actual de las infecciones causadas por bacilos Gram negativos multirresistentes en países del primer mundo y en nuestro país, y múltiples aspectos moleculares relacionados con la evolución de la resistencia y su diseminación a través de la transmisión de plásmidos que codifican genes determinantes de la resistencia (5), el rol de las bombas de expulsión de antibióticos en la resistencia y otros fenómenos, las adaptaciones metabólicas que surgen en las bacterias como consecuencia de la adquisición de la resistencia (6), etc.

Finalmente, también se abordaron diversas estrategias novedosas para el combate de las infecciones por bacterias resistentes a los antibióticos. Entre otras, la búsqueda y diseño de antibióticos con blancos novedosos como enzimas de la cadena respiratoria exclusivas de bacterias y ausentes en humanos, o el uso de son virus que atacan bacterias (bacteriófagos) ya sea para eliminarlas directamente en infecciones o bien, para introducirles genes que al ser activados de manera externa conduzcan a su eliminación, etc. (7,8).

Además de estos enfoques, también se expusieron las terapias anti-virulencia, que son aquellas que en vez de estar dirigidas a disminuir la viabilidad de las bacterias, pretenden inhibir la capacidad de estas para dañar al huésped, dejando al sistema inmunitario la tarea de controlar la infección, con la premisa de disminuir así la capacidad de las bacterias para volverse resistentes (9).

Si deseas saber más sobre el pasado, presente y futuro de la resistencia a los antibióticos, puedes acceder a las grabaciones de los seminarios en el canal de YouTube del departamento a través de la siguiente liga:

[Cátedra especial "Dr. Manuel Martínez Báez" "Resistencia bacteriana en México: mitos y pocos datos".](#)

Agradezco a la Catedra especial “Dr. Manuel Martínez Báez” por el apoyo recibido para la realización de los seminarios y a la Dra. Laura Díaz Alvarez por la lectura crítica y sugerencias hechas a este texto.

## Referencias

1. Hutchings M, Truman A, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. Vol. 51, *Current Opinion in Microbiology*. 2019.
2. Halawa EM, Fadel M, Al-Rabia MW, Behairy A, Nouh NA, Abdo M, et al. Antibiotic action and resistance: updated review of mechanisms, spread, influencing factors, and alternative approaches for combating resistance. Vol. 14, *Frontiers in Pharmacology*. 2023.
3. López-Jácome E, Franco-Cendejas R, Quezada H, Morales-Espinosa R, Castillo-Juárez I, González-Pedrajo B, et al. The race between drug introduction and appearance of microbial resistance. Current balance and alternative approaches. *Curr Opin Pharmacol*. 2019;48.
4. Miranda-Navales MG, Flores-Moreno K, López-Vidal Y, Rodríguez-Álvarez M, Solórzano-Santos F, Soto-Hernández JL, et al. Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in Mexican hospitals. *Salud Publica Mex*. 2020;62(1).
5. Hernandez-Beltran JCR, Rodríguez-Beltrán J, Aguilar-Luviano OB, Velez-Santiago J, Mondragón-Palomino O, MacLean RC, et al. Plasmid-mediated phenotypic noise leads to transient antibiotic resistance in bacteria. *Nat Commun*. 2024;15(1).
6. On YY, Figueroa W, Fan C, Ho PM, Bényei ÉB, Weimann A, et al. Impact of transient acquired hypermutability on the inter- and intra-species competitiveness of *Pseudomonas aeruginosa*. *ISME J*. 2023;17(11).
7. Bleriot I, Pacios O, Blasco L, Fernández-García L, López M, Ortiz-Cartagena C, et al. Improving phage therapy by evasion of phage resistance mechanisms. Vol. 6, *JAC-Antimicrobial Resistance*. 2024.
8. Ibarra-Chávez R, Hansen MF, Pinilla-Redondo R, Seed KD, Trivedi U. Phage satellites and their emerging applications in biotechnology. Vol. 45, *FEMS Microbiology Reviews*. 2021.
9. Dehbanipour R, Ghalavand Z. Anti-virulence therapeutic strategies against bacterial infections: recent advances. Vol. 12, *GERMS*. 2022.