The background is a detailed illustration of several pink, multi-flagellated bacteria with angry facial expressions. They are surrounded by various capsules: some are blue and white, some are orange and white, and some are orange and blue. The bacteria appear to be in a state of conflict with the capsules, with some holding capsules like weapons. The overall scene is set against a light, textured background.

# Antibióticos en jaque: la amenaza invisible de *Pseudomonas aeruginosa*

**Lic. Javier Alejandro Delgado Nungaray**

Candidato a Doctor en Ciencias en Procesos  
Biotecnológicos, Licenciado en Químico Farmacéutico  
Biólogo

**Ing. Karen Larissa Salinas Núñez**

Ingeniera en Alimentos y Biotecnología

**Dr. Orfil González Reynoso**

Doctor of Philosophy in Chemical Engineering

**Abstract**

Bacterial resistance will be one of the leading causes of death in Mexico and around the world. The misuse and overuse of antibiotics have increased the bacterial defense mechanisms, including biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa*. Fortunately, emerging technologies such as CRISPR-Cas enable the precise modification or deletion of specific genes to stop antibiotic resistance.

**Keywords:** bacterial resistance, antibiotics, biofilms, CRISPR-Cas

**Resumen**

La resistencia bacteriana será una de las principales causas de muerte en México y en el mundo. El uso incorrecto de los antibióticos ha incrementado los mecanismos de defensa bacterianos, como la formación de biopelículas por *Pseudomonas aeruginosa*. Afortunadamente, nuevas tecnologías han surgido como CRISPR-Cas, la cual permite modificar o eliminar genes de forma precisa para frenar la resistencia a los antibióticos.

**Palabras clave:** resistencia bacteriana, antibióticos, biopelículas, CRISPR-Cas

Los antibióticos ya no son efectivos para combatir las infecciones bacterianas como solían hacerlo. En los últimos años ha incrementado la resistencia a los antibióticos, es decir, algunas bacterias han desarrollado la capacidad para sobrevivir ante este tipo de medicamentos, los cuales fueron diseñados exclusivamente para combatir a las bacterias (matándolas o deteniendo su crecimiento).

**¿Qué genera la resistencia a los antibióticos?**

La resistencia bacteriana surge tanto por mecanismos propios de las bacterias

como también por factores externos. Dentro de estos últimos, el uso inadecuado de los antibióticos es una de las principales causas de que las bacterias sean resistentes; esto se ve reflejado en la vida diaria cuando una persona está enferma a causa de una infección bacteriana y, a pesar de tomar los antibióticos recetados por un médico, su salud no mejora. Entre los factores que aceleran la resistencia a los antibióticos se encuentran la automedicación, el incumplimiento del tratamiento que el médico recetó (duración y cantidades) y el uso de antibióticos cuando el individuo enfermo no tiene una infección causada por bacterias.

Se estima que para el año 2050 el número de muertes a causa de la resistencia bacteriana llegará hasta los 10 millones por año, superando a lo que actualmente se genera por cáncer. Esta resistencia ha generado que las opciones para el tratamiento de infecciones graves sean escasas, lo que la convierte en una amenaza para la salud a nivel mundial (Figura 1) (Camacho Silvas, 2023).

**¿Por qué los antibióticos ya no funcionan? Las bacterias también quieren sobrevivir**

Los antibióticos no son más que moléculas con la capacidad de matar bacterias, y si bien el uso inadecuado de este tipo de medicamentos ha incrementado la resistencia bacteriana, es importante no perder de vista que la vida siempre encuentra nuevos caminos para sobrevivir.

A través del tiempo, las bacterias han desarrollado mecanismos para resistir y no morir ante los antibióticos (Figura 2). De acuerdo con Darby et al. (2023) algunos de estos mecanismos son:



Figura 1: Ineficacia de los antibióticos ante las bacterias. Elaboración propia.

**A) Limitar la entrada del antibiótico:** las bacterias pueden reducir el número de porinas (es decir, las “puertas” por las que ingresa el medicamento). Si no entra, no hace daño.

**B) Modificar las “puertas” de entrada:** cuando el antibiótico necesita entrar por un acceso específico, la bacteria cambia la forma de estas “puertas” para impedir su ingreso.

**C) Inactivar el antibiótico**

**mediante enzimas:** algunas bacterias han desarrollado enzimas (pequeñísimas máquinas moleculares) capaces de romper o modificar la molécula de un antibiótico, anulando por completo su efecto.

**D) Bloquear el sitio de acción del antibiótico:** si colocaras una llave incorrecta en una cerradura, impediría que la llave que sí la abre pudiera abrirla, ¿cierto? Pues la bacteria puede hacer que se ocupe el lugar donde el

antibiótico actúa (sitio de acción) y que de esta forma el antibiótico no funcione.

**E) Modificar el sitio de acción:** si el antibiótico necesita unirse al sitio de acción, la bacteria puede modificar su estructura. Aunque el antibiótico llegue, no se podrá unir y, por lo tanto, no tendrá un efecto.

**F) Expulsar el antibiótico:** cuando el antibiótico ha entrado a la bacteria, esta puede utilizar bombas de eflujo (mecanismo para sacar moléculas de su interior) para expulsarlo antes de que pueda actuar.

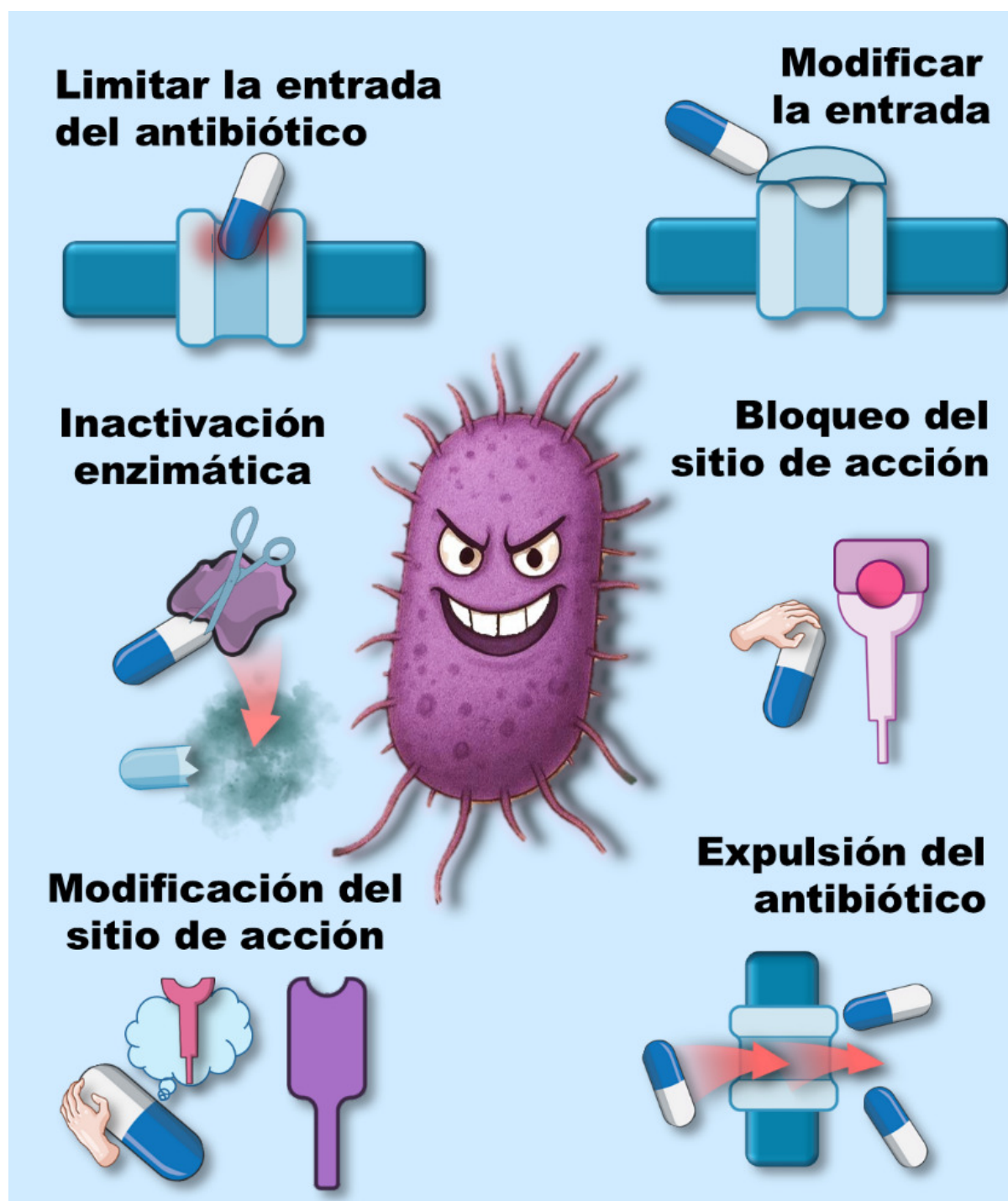


Figura 2: Mecanismos de resistencia a los antibióticos de las bacterias. Elaboración propia.

## **Del hospital a la resistencia bacteriana: *Pseudomonas aeruginosa***

En los últimos años, la resistencia bacteriana se ha convertido en una problemática creciente, tanto a nivel global como en México. En los hospitales, diversas bacterias causan infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS), dentro de las cuales las más comunes incluyen la neumonía asociada a la ventilación mecánica y las infecciones asociadas a catéteres, siendo los adultos mayores de 60 años y los recién nacidos los grupos más vulnerables (Secretaría de Salud, 2023).

Entre las bacterias responsables de estas infecciones, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) destaca por su peligrosidad. Esta se encuentra entre las dos bacterias patógenas (aquellas que causan enfermedades) con mayor impacto en México. Entre los Estados con mayor índice de IAAS se encuentran Jalisco, Ciudad de México y Estado de México. Su gran capacidad de adaptación le permite sobrevivir en diversos entornos y que, además, ha incrementado su resistencia a los antibióticos.

*P. aeruginosa* es un patógeno oportunista, es decir, que aprovecha las condiciones vulnerables de las personas para causar infecciones. Afecta principalmente a aquellos con un sistema inmunológico débil (defensas bajas) o personas con enfermedades como neumonía, infecciones urinarias e incluso suele infectar heridas

quirúrgicas (hechas en cirugía).

## **Cuando las bacterias se organizan y protegen: biopelículas**

Además de los mecanismos de resistencia mencionados anteriormente, *P. aeruginosa* tiene la capacidad de comunicarse con otras bacterias de su misma especie mediante señales químicas; a este proceso se le conoce como *quorum sensing*. A través de esta forma de comunicación, las bacterias pueden detectar qué tan densa es su población e incluso evaluar si existen suficientes nutrientes para sobrevivir (Mendhe *et al.*, 2023).

Cuando las condiciones no son favorables para su supervivencia, las bacterias se comunican y agrupan para producir de forma conjunta una capa gelatinosa que las envuelve y protege, formando una estructura estable y muy difícil de eliminar. A este mecanismo de defensa adicional se le conoce como biopelícula (Figura 3).

El problema es que las biopelículas reducen el ingreso de los antibióticos, lo que hace que las bacterias dentro de estas sean hasta mil veces más resistentes a sus efectos. Las biopelículas pueden formarse y crecer sobre prácticamente cualquier superficie, siendo especialmente comunes en catéteres, prótesis, válvulas cardiacas implantadas, así como en heridas quirúrgicas, donde representan un serio desafío para el tratamiento médico.



Figura 3: Biopelícula creciendo en catéter. Elaboración propia.

**Sociedad y avances científicos: nuestra mejor arma** En primer lugar, debemos tener claro que solo un médico está capacitado para recetar este tipo de medicamentos, y que en ninguna circunstancia debemos automedicarnos. Además, es muy importante seguir al pie de la letra sus indicaciones sobre un tratamiento con antibióticos, respetando tanto la duración del tratamiento como las dosis, aunque los síntomas desaparezcan antes. Ser conscientes, como sociedad, de la importancia del uso responsable de estos medicamentos puede marcar la diferencia y ayudar a frenar esta amenaza global.

Aunque la resistencia bacteriana es un problema creciente, no todo está perdido, ya que como sociedad aún estamos a tiempo de cambiar el rumbo. Ya hemos visto cómo las bacterias han desarrollado mecanismos complejos para protegerse del efecto de los antibióticos, y cómo el uso inadecuado de estos medicamentos ha contribuido al aumento significativo de la resistencia bacteriana. Cada persona puede aportar su "grano de arena" adoptando medidas simples pero necesarias, como el uso responsable de los antibióticos.

¿Y la ciencia qué puede hacer por nosotros? En los últimos años, la ciencia ha permitido generar nuevas herramientas para combatir la resistencia a los antibióticos. Sabemos que los patógenos, como *P. aeruginosa*, tienen en su interior toda la información que los define: su material genético, conocido como ADN (ácido desoxirribonucleico), en el que, además de encontrarse su "identidad", también están presentes los genes que las vuelven peligrosas. Si se conoce esta información a detalle, existen avances científicos que nos permiten intervenir modificando estas instrucciones o eliminándolas según lo

que necesitamos.

Uno de los avances más revolucionarios en los últimos años es la biología sintética, una disciplina que combina biología, química, genética, informática e ingeniería para diseñar y modificar organismos vivos. Dentro de esta área, CRISPR-Cas9 (herramienta de ingeniería genética) ha destacado como uno de los mayores avances de las últimas décadas. Se trata de una especie de "tijeras moleculares" que permiten cortar, eliminar o insertar fragmentos específicos de ADN de forma rápida, y además muy precisa (Figura 4) (Muñoz-Miranda *et al.*, 2019).



Figura 4: CRISPR-Cas como herramienta de ingeniería genética para la eliminación de biopelículas. Elaboración propia.

El avance en el desarrollo de tecnologías como CRISPR-Cas9 nos abre la posibilidad de dirigir intervenciones sobre los genes asociados a los mecanismos de resistencia bacterianos, así como también a aquellos que le permiten la formación de las biopelículas. Al eliminar estos genes de forma precisa, es posible restaurar la eficacia de los antibióticos y mejorar el manejo de infecciones causadas por *P. aeruginosa*, especialmente en ambientes hospitalarios (Kim *et al.*, 2021).

Ya se han mencionado los avances actuales científicos como CRISPR-Cas y su efectividad para combatir la problemática de la resistencia bacteriana, pero ¿y si cambiamos el enfoque? En lugar de dirigir nuestros esfuerzos para intentar destruir a la bacteria (lo cual en algún punto generará resistencia al nuevo antibiótico), podemos dirigir nuestras “armas” a disminuir aquellas partes que las hacen peligrosas: sus factores de virulencia. Estos factores son los que les permiten a las bacterias causar enfermedades y dañar al paciente. Esta estrategia no solo podría frenar su capacidad de causar infecciones, sino también evitar que desarrolle resistencia, volviéndola más fácil de controlar.

## CONCLUSIONES

Los antibióticos han sido, durante décadas, nuestras mejores armas para combatir a las bacterias como *P. aeruginosa*. Sin embargo, su efectividad ha ido disminuyendo, por lo que tratar las infecciones bacterianas resulta cada vez más difícil. Si no se actúa a tiempo, la resistencia bacteriana se convertirá en una de las principales causas de muerte a nivel mundial en los próximos años. Uno de los factores clave en este problema es el uso inadecuado de

los antibióticos, lo que ha favorecido el desarrollo de nuevos mecanismos de defensa por parte de las bacterias, como las biopelículas, generando mayor resistencia bacteriana. El afrontar esta amenaza no solo debe recaer en la ciencia y los nuevos avances en la tecnología; debemos recordar que, como sociedad, tenemos la oportunidad de contrarrestar esta situación con acciones sencillas pero eficaces, como el uso responsable de los medicamentos y el seguimiento adecuado de los tratamientos.

## Referencias

- [1] Camacho Silvas, L. A. (2023). Resistencia bacteriana, una crisis actual. *Revista Española de Salud Pública*, 97(e202302013).
- [2] Darby, E. M., Trampari, E., Siasat, P., Gaya, M. S., Alav, I., Webber, M. A., & Blair, J. M. A. (2023). Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nature Reviews Microbiology*, 21(5), 280–295. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00820-y>
- [3] Kim, S., Ji, S., & Koh, H. R. (2021). CRISPR as a diagnostic tool. *Biomolecules*, 11(8). <https://doi.org/10.3390/biom11081162>
- [4] Mendhe, S., Badge, A., Ugemuge, S., & Chandi, D. (2023). Impact of Biofilms on Chronic Infections and Medical Challenges. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.48204>
- [5] Muñoz-Miranda, L. A., Higuera-Ciapara, I., Gschaedler-Mathis, A. C., Rodríguez-Zapata, L. C., Pereira-Santana, A., & Figueroa-Yáñez, L. J. (2019). Brief description of Synthetic

- Biology and the importance of its relationship with other disciplines. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomedica*, 40(1). <https://doi.org/10.17488/RMIB.40.1.9>
- [6] Secretaría de Salud. (2023). Boletín Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS). *Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE)*. México.