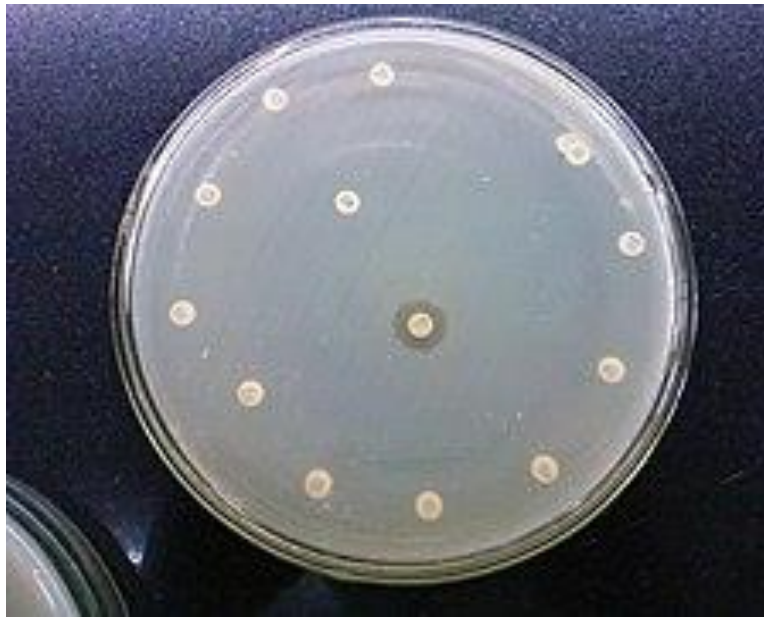


Galería de Resistencia a los Antimicrobianos

La crisis de la resistencia a los antimicrobianos: una historia de advertencias desoídas

(Felipe C. Cabello y Henry P. Godfrey)



Prueba de sensibilidad a antibióticos por difusión en disco que muestra que esta cepa bacteriana “pan-resistente” o “super-bacteria” es resistente a todos los antibióticos evaluados. (Wikimedia Commons)

El problema desde sus orígenes

La resistencia a los antimicrobianos (AMR del inglés *Antimicrobial Resistance*) ha surgido como una de las principales amenazas a nivel mundial para la salud, comparable a pandemias como la COVID-19, la tuberculosis y las infecciones de transmisión sexual. La Organización Mundial de la Salud (OMS) advierte sobre su impacto devastador, destacando el alarmante aumento de bacterias resistentes a los antimicrobianos, fármacos que salvan vidas y que antes prevenían y trataban con facilidad las infecciones bacterianas. Esta situación ya se anticipaba en el nacimiento de la terapia antimicrobiana moderna. Numerosas advertencias sobre el peligro de la resistencia antimicrobiana para la salud humana han sido expuestas por los científicos que desarrollaron estas terapias salvadoras y, más recientemente, por el público, los pacientes y los consumidores que padecen infecciones resistentes problemáticas. Lamentablemente, estas alertas han sido reiteradamente ignoradas, dando lugar a la desastrosa situación actual caracterizada por fracasos terapéuticos, complicaciones y un aumento de los costos en el tratamiento de infecciones bacterianas. Estas infecciones se trataban fácilmente cuando los antimicrobianos se introdujeron por primera vez en la primera mitad del siglo XX.

Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

Paul Ehrlich (Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1908), el visionario detrás del concepto de la “bala mágica” para tratar infecciones, se enfrentó a la resistencia ya en 1908. La magia de la bala residía en su unión a un receptor presente en el parásito pero ausente en las células del huésped (el principio de toxicidad selectiva, que guía la búsqueda y el desarrollo de fármacos antimicrobianos); esta unión alteraba la fisiología del parásito y lo mataba. Los colorantes arsenicales sintéticos de Ehrlich, eficaces contra la enfermedad del sueño africana causada por tripanosomas, se toparon con un enemigo formidable: parásitos resistentes. Ehrlich sugirió que estos tripanosomas “a prueba de fármacos” probablemente carecían del receptor necesario para que la “bala mágica” se uniera y los matara. Esta resistencia, descubrió, que era:

- **Permanente:** transmitida a través de generaciones de parásitos
- **Específica:** dirigida únicamente contra los colorantes arsenicales originales seleccionados por la resistencia
- **Cuantificable:** medida por el aumento de la dosis necesaria para lograr la muerte del parásito
- **Tratable:** en algunos casos, mediante dosis más altas o terapias combinadas

Sin embargo, a pesar de reconocer los peligros potenciales que estas poblaciones de parásitos resistentes suponían para el tratamiento de las enfermedades, los descubrimientos de Ehrlich sobre tratamientos alternativos para la enfermedad del sueño y el éxito del Salvarsán y el Neo-Salvarsán contra la sífilis frente a *Treponema pallidum* aparentemente no resistente eclipsaron el espectro creciente de la AMR.



Paul Ehrlich y su colaborador Sahachiro Sata. (Wikimedia Commons)

Un legado de advertencias desoídas

Desafortunadamente, las alarmas encendidas por Ehrlich y otros pioneros tempranos fueron en gran medida ignoradas. El uso generalizado y a menudo indebido de antibióticos en las décadas siguientes impulsó la evolución de bacterias resistentes a drogas. El éxito y

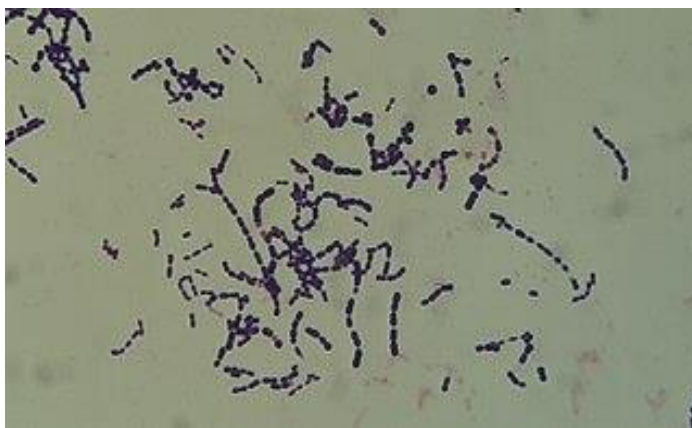
Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

la comodidad de estos fármacos milagrosos nos cegaron ante las consecuencias a largo plazo, lo que condujo a:

- **Fracasos terapéuticos:** infecciones antes tratables ahora plantean serios desafíos
- **Complicaciones:** estancias hospitalarias más prolongadas, mayores costos de tratamiento y aumento del riesgo de muerte
- **Opciones limitadas:** un arsenal cada vez menor de antibióticos eficaces nos deja vulnerables a futuros brotes de infecciones bacterianas

De la sulfanilamida a la penicilina: un amanecer de triunfos pronto empañado por la resistencia

Las “balas mágicas” de Ehrlich allanaron el camino para nuevos descubrimientos. En 1935, el hallazgo de Prontosil por Gerhard Domagk (Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1939), convertido en el organismo en el fármaco activo sulfanilamida, revolucionó el tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram positivas como faringitis, neumonía y meningitis. A este avance le siguió una oleada de derivados sintéticos “sulfa” con resultados aparentemente milagrosos frente a infecciones por bacterias Gram positivas y Gram negativas. Sin embargo, a comienzos de la década de 1940 comenzaron a oírse murmullos de resistencia a las sulfas. Los campos de batalla de la Segunda Guerra Mundial y los hospitales de la posguerra fueron testigos de su auge, lo que motivó advertencias como la de Richard M. Krause, de la Universidad Case Western: “... sin penicilina, nos enfrentaríamos a epidemias intratables de estreptococos resistentes a las sulfas”. En 1955, Maxwell Finland, de la Universidad de Harvard, resumió la creciente preocupación de que el uso excesivo e inadecuado por parte de médicos y pacientes estaba impulsando la resistencia y los fracasos terapéuticos. Abogó por la educación de los médicos y del público como un arma clave contra esta amenaza en expansión.



Streptococcus pyogenes, causante de la faringitis estreptocócica. (Wikimedia Commons)

Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

Penicilina y *Staphylococcus aureus*

La década de 1940 inauguró otra era con la llegada de la penicilina, el regalo de Alexander Fleming procedente de un hongo (Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1945). A diferencia de las sulfas, carecía de efectos secundarios frecuentes y se dirigía principalmente a bacterias Gram positivas, en especial *Staphylococcus aureus*. Pero, hacia el final de la década, Mary Barber, en el Reino Unido, dio la voz de alarma: “El uso generalizado, a menudo descuidado, de la penicilina... amenaza su futuro”. Su trabajo, junto con el de Richard Novick y Mark H. Richmond, reveló una verdad inquietante: los genes de la penicilinasas, una enzima que inactiva la penicilina, residían en plásmidos, elementos genéticos portátiles que las bacterias podían compartir con facilidad. El espectro de genes de resistencia fácilmente transferibles encendió las alarmas en la comunidad científica.

Las modificaciones químicas dieron lugar a derivados de la penicilina como la meticilina, la ampicilina y la feneticilina, ampliando el espectro antibacteriano y ofreciendo opciones de administración oral en lugar de inyecciones. Sin embargo, la resistencia volvió a alzar su fea cabeza. *S. aureus* y otras bacterias se adaptaron rápidamente, dejándonos a la búsqueda desesperada de alternativas. Además, en las décadas de 1940 y 1950, Gladys Hobby, Joseph W. Bigger y Walsh McDermott revelaron otro peligro latente: las poblaciones bacterianas expuestas a antimicrobianos albergaban pequeñas cantidades de células tolerantes, capaces de persistir, causar recaídas y facilitar mutaciones hacia una resistencia completa.



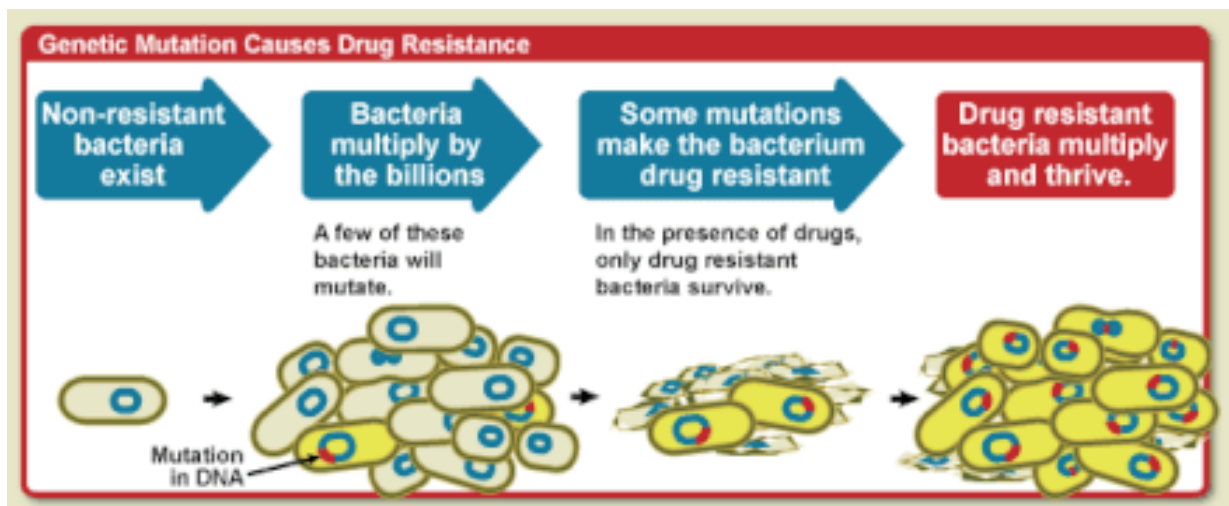
Alexander Fleming recibe la Medalla y el Diploma del Premio Nobel. (Fuente: Wikimedia Commons)

Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

De las advertencias de Dubos a la resistencia generalizada y sus mecanismos

René Dubos, el “padre de los antibióticos”, comprendió la danza precaria entre nuestros fármacos milagrosos y la adaptación bacteriana. Advirtió que el uso generalizado podría “entrenar” a las bacterias y conducir a la resistencia. Su intuición resultó profética. A medida que las sulfas, la estreptomycin, las tetraciclinas y el cloramfenicol se incorporaban a la práctica médica en la década de 1950, también lo hacía la resistencia, confirmando las preocupaciones de Louis Weinstein, de la Universidad de Tufts, sobre la amenaza que esta resistencia suponía para el tratamiento.

El trabajo pionero en genética microbiana de Joshua Lederberg (Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1958) y de su esposa, Esther Lederberg, arrojó luz sobre esta resistencia. Reveló dos mecanismos: la mutación y la transferencia horizontal de genes (THG), mediante la cual las bacterias intercambian genes de resistencia como si fueran cromos. Cabe destacar que la exposición incluso a dosis bajas de antibióticos podía acelerar la mutagénesis y este ominoso intercambio genético.



La mutación del ADN causa resistencia a los antimicrobianos. (Wikimedia Commons)

Ganadería: un culpable inesperado, alertas científicas y negaciones de la industria

A medida que nuevos antibióticos de amplio espectro como las tetraciclinas se utilizaron no solo en humanos sino también en la producción animal, se abrió un nuevo frente en la guerra contra la resistencia. En la década de 1960, Ephraim S. Anderson, Naomi Datta y H. William Smith, en el Reino Unido, documentaron un escenario alarmante. La ganadería industrial, impulsada por el uso rutinario de antibióticos, estaba seleccionando bacterias multirresistentes como *Salmonella* y *Escherichia coli*. Mientras los clínicos disponían de múltiples antibióticos, las infecciones por bacterias resistentes a uno solo podían tratarse eficazmente. La existencia de bacterias resistentes a múltiples antibióticos redujo de manera significativa las opciones terapéuticas. Estas bacterias zoonóticas, capaces de infectar a los humanos, portaban plásmidos —paquetes portátiles de genes de resistencia— que compartían con facilidad, fomentando una “resistencia infecciosa a los fármacos”. En Japón, Tsutomu Watanabe y Susumu Mitsuhashi describieron un aumento de la resistencia

Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

en *Shigella* y *E. coli* aisladas de casos de diarrea y su capacidad de transferir la resistencia a antibióticos mediante plásmidos.

El Informe Swann en el Reino Unido y las audiencias del Congreso en Estados Unidos durante las décadas de 1970 y 1980 sacaron el problema a la luz. Científicos como Richard Novick advirtieron sobre un retroceso hacia la “era pre-antibiótica”, mientras que Stuart B. Levy declaró de forma contundente: “Las bacterias resistentes frustran nuestra capacidad para tratar incluso enfermedades comunes”. Sin embargo, las industrias ganadera y farmacéutica a menudo minimizaron los riesgos, alegando posibles pérdidas económicas derivadas de regulaciones más estrictas.

Una crisis inminente ignorada pese a la evidencia creciente

Durante casi 80 años, las advertencias sobre la grave amenaza mundial para la salud pública que supone la resistencia a los antimicrobianos resonaron en gran medida sin ser atendidas. A pesar de que pioneros visionarios como Dubos, Finland y Weinstein instaron a la cautela, el uso generalizado y a menudo indebido de antibióticos alimentó la misma pesadilla que habían predicho.

El trabajo de numerosos laboratorios de microbiología molecular en las décadas de 1960 y 1970, especialmente en Estados Unidos, identificó el sustrato molecular de los plásmidos de bacterias Gram negativas y de las unidades de ADN que contienen los genes de resistencia, los genes de transmisión inter-bacteriana y las estructuras que contienen genes de resistencia capaces de saltar entre todas estas estructuras (transposones). Estos investigadores, entre ellos Stanley Falkow, Royston Clowes, Stanley N. Cohen, Robert Rownd y Donald Helinski, llamaron la atención y confirmaron la capacidad de estos plásmidos para recombinarse y generar plásmidos de resistencia múltiple a antibióticos, que luego podían propagarse entre poblaciones bacterianas *in vivo* en humanos y animales, ejerciendo una influencia negativa sobre la terapia antimicrobiana.

El surgimiento de nuevos fármacos sintéticos como las quinolonas ofreció una esperanza fugaz, pronto frustrada por la notable capacidad de adaptación de las bacterias. Nuevos métodos moleculares revelaron una realidad inquietante: las bacterias resistentes, originadas en granjas animales debido al uso rutinario de antibióticos, infectaban con facilidad a los humanos. Cepas de *Salmonella*, *E. coli*, *Campylobacter* y *Enterococcus* resistentes a antibióticos se convirtieron en nombres habituales no solo en establos ganaderos, sino también en las salas hospitalarias.

La capacidad de las bacterias resistentes y de los genes de resistencia para saltar continentes a través de viajeros, el agua y los alimentos subrayó el carácter global de la crisis. El hallazgo de que los genes de resistencia podían capturarse de bacterias ambientales añadió complejidad al problema. Sin embargo, las respuestas fueron lentas y desarticuladas. Los grupos de pacientes lucharon por el reconocimiento, los científicos hicieron sonar las alarmas y la Alianza para el Uso Prudente de los Antimicrobianos (APUA) impulsó la educación. De manera similar, en 1981 un grupo de 147 científicos de 27 países, liderado por Stuart B. Levy, publicó una declaración señalando que la resistencia antimicrobiana era un “problema mundial de salud pública” y que se necesitaba una mayor “conciencia de las peligrosas consecuencias del uso indebido de antibióticos en todos los niveles de uso:

Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

consumidores, prescriptores, dispensadores, fabricantes, como promotores del crecimiento en animales de granja y agencias gubernamentales reguladoras”.

Esto pone de relieve la danza perpetua entre nuestra ingeniosidad para desarrollar antimicrobianos y la implacable capacidad evolutiva de las bacterias. Dibuja un panorama de evolución continua de la resistencia hacia “super bacterias” en humanos, animales y plantas, impulsada por el uso excesivo y el uso indebido de antibióticos. Subraya la urgencia de un uso responsable, la investigación y la concienciación para garantizar que estas herramientas salvavidas sigan siendo eficaces para las generaciones futuras.

Una herencia de inacción, un punto de inflexión, pero aún un largo camino

Gradualmente, la marea comenzó a cambiar. La investigación reveló nuevos elementos genéticos que median la resistencia, como los transposones, los elementos integrativos y conjugativos (ICE) y los integrones. Estudios en Europa confirmaron que restringir el uso de antimicrobianos en animales podía reducir la resistencia tanto en animales como en humanos. Sin embargo, la aplicación de estas medidas suele encontrar resistencia por parte de intereses económicos. Solo en la década de 2000 comenzamos a afrontar la AMR como una emergencia mundial.

Un enfoque más serio y global del problema fue propuesto por Joshua Lederberg en 1988. Señaló que era necesario introducir “medidas para garantizar la disponibilidad y utilidad de los antimicrobianos y prevenir la aparición de resistencia. ... Estas medidas deberían incluir la educación del personal sanitario, los veterinarios y los usuarios del sector agrícola sobre la importancia del uso racional de los antimicrobianos (para evitar su uso injustificado)”. Pasarian otros diez años antes de que algunos países europeos prohibieran el uso de antimicrobianos como promotores del crecimiento en la ganadería, diez años más para que la Unión Europea hiciera lo mismo y otros diez para que la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos adoptara esta medida. La Organización Mundial de la Salud y muchas instituciones de salud pública gubernamentales y no gubernamentales tardaron hasta los primeros años de este siglo en abordar la resistencia antimicrobiana como un problema mundial, creciente y urgente de salud pública.

Esta breve historia revela un relato desafortunado de advertencias ignoradas, intereses contrapuestos y acción tardía. Sin embargo, también ofrece una hoja de ruta para el futuro. La educación, el uso responsable de los antibióticos y la investigación continua para desarrollar nuevos antimicrobianos siguen siendo nuestras mejores armas contra esta amenaza en evolución. En el espíritu de Dubos, debemos “pensar globalmente y actuar localmente” para recuperar la magia de los antibióticos y asegurar una vida más saludable para las generaciones venideras. Hoy, bajo el enfoque de **Una Sola Salud (One Health)**, reconocemos la interconexión entre la salud humana, animal y ambiental para hacer frente a la AMR. No obstante, la acción global concertada sigue siendo esquivada. Esta inacción frente al conocimiento llevó a Dame Sally Davies, directora médica en jefe del Reino Unido, a declarar en 2013: “Esta es una amenaza posiblemente tan importante como el cambio climático para el mundo”.

En resumen

- Las advertencias sobre la AMR preceden al uso generalizado de antibióticos.
- El uso indebido en humanos y animales impulsó la aparición de la resistencia.

Un marco de educación en microbiología centrado en el alumno

- Los métodos genéticos y moleculares demostraron el alcance global de los genes de resistencia.
- A pesar de la evidencia científica, la acción fue lenta y fragmentada.
- El enfoque de Una Sola Salud reconoce la interconexión para abordar la resistencia a antibióticos por microorganismos.
- La educación, el uso responsable y la investigación son esenciales para combatir la resistencia a antimicrobianos.