

Resistencia bacteriana a los antibióticos: ¿Pueden dejar de curar?

María del Rosario Rodicio
Academia Asturiana de Ciencia e Ingeniería

Resumen- De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la resistencia a los antibióticos y otros antimicrobianos es uno de los mayores retos a los que se enfrenta la medicina actual. La disponibilidad de antimicrobianos eficaces resulta esencial no solo para la prevención y curación de las enfermedades infecciosas, sino también para poder llevar a cabo importantes procedimientos médicos como la cirugía, los trasplantes y la quimioterapia, minimizando los riesgos que éstos conllevan. Sin embargo, las características inherentes a las bacterias, junto con el mal uso y abuso sistemático de los antimicrobianos en diferentes contextos, han conducido a la selección y dispersión de la resistencia. Las medidas coordinadas por la OMS a nivel global para contenerla y adoptadas por España en el marco legislativo de la Unión Europea, están comenzando a dar sus frutos. A pesar de ello, es necesario continuar la lucha contra las bacterias y otros microorganismos resistentes para preservar la eficacia de una de las herramientas más poderosas de las que dispone la humanidad en su lucha contra la enfermedad.

I. HISTORIA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Las enfermedades infecciosas son trastornos causados por microorganismos, entidades microscópicas que incluyen protozoos, hongos, bacterias y virus. También se engloban en este concepto las ocasionadas por gusanos parásitos, aunque no sean microorganismos. Este artículo se centrará en las bacterias, que se distribuyen en dos grandes grupos de acuerdo con los resultados de la tinción Gram. En esta tinción diferencial, las bacterias Gram positivas se tiñen de color azul y las Gram negativas de color rosa, debido a diferencias en la composición y estructura de su pared celular (Figura 1). Ambos grupos tienen gran importancia como agentes causales de enfermedad o sea como agentes patógenos.

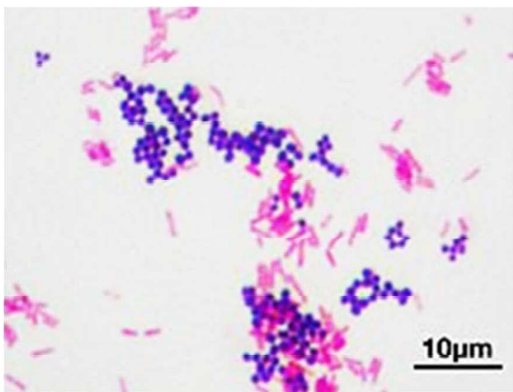


Figura 1. Tinción Gram que diferencia a las bacterias Gram positivas (azules) y Gram negativas (rosas), en base a la composición y estructura de su pared celular (https://es.wikipedia.org/wiki/Tinción_de_Gram).

Estudios paleontológicos y antropológicos indican que las enfermedades infecciosas fueron poco relevantes entre las poblaciones humanas de cazadores-recolectores que vivieron durante el Paleolítico. Caza y recolección fueron las primeras actividades llevadas a cabo con éxito por el género *Homo*, que se dedicó a ellas desde su aparición en la Tierra hace 2,8 millones de años hasta la entrada del Neolítico hace 10.000-11.000 años (Figura 2). Las distintas especies del género *Homo* que habitaron la Tierra durante el ingente periodo de vida nómada, pudieron haber padecido enfermedades infecciosas iguales o similares a las sufridas por otros primates. Sin embargo, las principales causas de muerte por aquel entonces fueron probablemente las carencias nutricionales, los accidentes de caza y los homicidios.

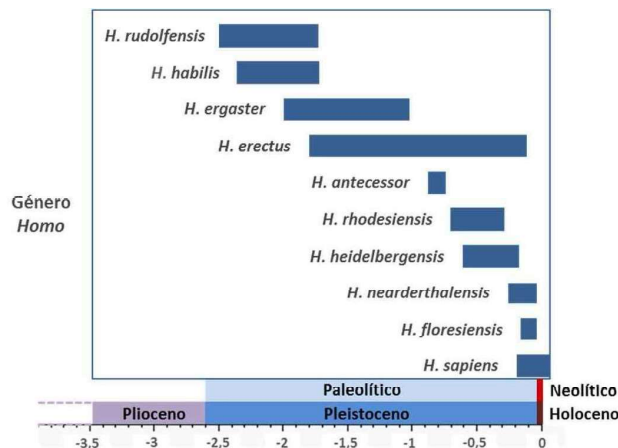


Figura 2. Evolución temporal de las especies del género *Homo*, hasta llegar al *Homo sapiens* (no todas las especies se muestran en el esquema). La escala numérica corresponde a millones de años (elaboración propia, basada en https://es.wikipedia.org/wiki/Anexo:Fósiles_de_la_evolución_humana).

El auge y diversificación de las enfermedades infecciosas solo pudo ocurrir a partir del Neolítico, cuando el *Homo sapiens*, única especie del género *Homo* no extinguida, adoptó una forma de convivencia sedentaria ligada a la agricultura. Este cambio condujo a un aumento en la densidad de población, facilitando la propagación de agentes patógenos entre sus miembros. En paralelo tuvo lugar la domesticación de los animales, de modo que los patógenos de estos encontraron en el *H. sapiens* una nueva diana (Wolfe *et al.*, 2007). Desde entonces, pandemias y epidemias de numerosas enfermedades, como la lepra, la peste, la sífilis, la viruela, el cólera, la fiebre amarilla o la fiebre tifoidea azotaron una y otra vez a la

humanidad. La morbilidad y mortalidad ocasionadas por estas enfermedades tuvieron enormes repercusiones sociales, políticas y económicas, que provocaron cambios sustanciales en el devenir de la historia (Piret and Bolvin, 2021).

La búsqueda de las causas de las enfermedades infecciosas se remonta a la antigüedad (Volcy, 2007). En la antigua Grecia, Hipócrates, fundador de la escuela de Cos, atribuyó las enfermedades a causas meramente naturales y no a intervenciones divinas, como se creía hasta entonces. Su obra magna, el *Corpus Hippocraticum*, recoge 70 escritos, elaborados en su mayoría por sus discípulos, en los que se describen distintos descubrimientos en numerosos campos de la medicina. En uno de ellos, *Tratado de los Aires, las Aguas y los Lugares*, indica que la dieta y el clima, junto con la calidad de la tierra, los vientos y el agua, son los factores implicados en el desarrollo de las enfermedades, al influir sobre el equilibrio del hombre y su ambiente. En este tratado se aplica la palabra **miasma** para designar al agente morboso que causa la enfermedad y se utilizan por primera vez los términos “epidemia” y “endemia”, para describir enfermedades que afectan a un país o una región, respectivamente. Hipócrates escribió que los males procedían de un desequilibrio entre los que eran para él los cuatro humores del cuerpo: sangre, bilis amarilla, bilis negra y flema. Por ello, para curar las enfermedades bastaba con restablecer el equilibrio entre estos humores.

Junto con Galeno, Hipócrates se considera el padre de la Medicina Occidental y es autor del Juramento Hipocrático, que establece una ética profesional fundamentada en “no llevar otro propósito que el bien y la salud de los enfermos” (Figura 3). A pesar de que el Juramento Hipocrático ya no se utiliza en su forma original, se considera la base de las leyes que definen las buenas prácticas médicas en la actualidad.

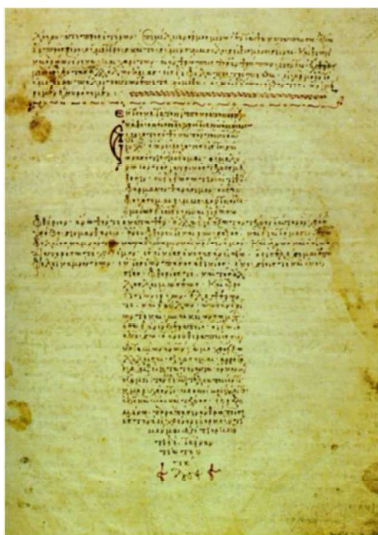


Figura 3. Juramento hipocrático en forma de cruz tomado de un grabado bizantino del siglo XII (<https://es.wikipedia.org/wiki/Hipócrates>).

La noción de la salud como balance entre seres humanos y ambiente, introducida por Hipócrates, perduró hasta que el

colapso de la civilización clásica de occidente, que tuvo lugar a finales del siglo V, dio paso nuevamente a concepciones de carácter mágico-religioso, donde la consideración de la enfermedad como castigo divino conducía inevitablemente a la estigmatización de los enfermos.

Las explicaciones racionales sobre el origen de las enfermedades estuvieron prácticamente ausentes en los escritos médicos elaborados hasta el siglo XV de nuestra era. A pesar de su perspectiva mística-astroológica, la vuelta a una relativa racionalidad se debe a **Paracelso** (1493-1541), famoso alquimista cuyo nombre real fue Teofrasto Phillippus Aureolus Bombast von Hohenheim. Paracelso concibe la enfermedad como resultado de la alteración de mecanismos químicos en el organismo, provocada por el desarrollo de “**semillas morbosas**” a causa de la corrupción del cuerpo. Algo más tarde, el médico veronés **Girolamo Fracastoro** (1478-1553) publicó el libro *De contagione et contagiosis morbis et eorum curatione* (Sobre el contagio y las enfermedades contagiosas y su curación, Venecia 1546), donde se describen por primera vez todas las enfermedades que en aquel momento podían calificarse como contagiosas: peste, lepra, tisis (actual tuberculosis), sarna, rabia, erisipela, viruela, ántrax y tracoma, añadiendo otras nuevas como el tifus exantemático y la sífilis. De hecho, Fracastoro fue el primero en establecer claramente el concepto de enfermedad contagiosa, en proponer una forma de contagio animado resultante de la transmisión de lo que denominó las **seminaria contagiorum** (semillas vivas capaces de provocar la enfermedad) y en establecer tres formas posibles de contagio: por contacto directo (en el caso de la rabia, la lepra y la sarna); por medio de fómites (entre los que menciona las ropas de los enfermos, las sábanas y otros objetos que transportarían a las **seminaria**); y a distancia, sin vehículo alguno, por inspiración del aire o **miasmas** infectados con las **seminaria** (como ocurriría en el caso de la tisis). A este médico italiano se debe también la diferenciación entre los conceptos de infección como causa y epidemia como efecto, y la propuesta de que enfermedades específicas resultaban de contagios específicos. Por todo ello, Fracastoro se considera el padre de la epidemiología moderna.

Aunque la teoría de Fracastoro sobre el origen de las enfermedades infecciosas era de una extraordinaria claridad, tuvo que pasar mucho tiempo hasta que se consiguió identificar a las **seminarias** y demostrar de manera experimental la relación causa-efecto entre ellas y la enfermedad. La identificación de las **seminarias** dependió de la invención del microscopio en el siglo XVII. El comerciante holandés Anton van Leuwenhoek (1632-1723) fue la primera persona que comunicó haber visto a los microbios, ayudándose para sus observaciones de un microscopio simple construido por él mismo. El hallazgo fue comunicado a la Royal Society de Londres en 1676. Por su descripción hoy sabemos que se trataba de protozoos y bacterias a los que llamó “**animálculos**”. El microscopista holandés creyó que el aire era la fuente de sus “animálculos” y que existían en este medio en forma de semillas o gérmenes.

Una vez comprobada la existencia de los microorganismos, el paso decisivo en la demostración experimental del origen de las enfermedades infecciosas se produjo a mediados del siglo

XIX, ligado a la **teoría germinal**. Esta teoría científica propone que los microorganismos son la causa de una amplia variedad de enfermedades. Fue defendida por **Louis Pasteur** y confirmada por **Robert Koch** (Figura 4), que descubrió las bacterias causantes del ántrax o carbunco (*Bacillus anthracis*) y de la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch). Por ello fue galardonado con el premio Nobel de Medicina y Fisiología en el año 1905. Formuló, además, lo que se conoce como postulados de Koch, que establecen una serie de criterios experimentales para demostrar si un microorganismo es o no el agente causal de una determinada enfermedad. Estos postulados se siguen utilizando hoy en día. En base a sus aportaciones, Koch se considera, junto a Louis Pasteur, el padre de la bacteriología. Se reconoce, además, que Koch sentó las bases de la microbiología médica moderna.



Figura 4. Robert Koch (https://es.wikipedia.org/wiki/Robert_Koch).

En paralelo a la búsqueda del origen de las enfermedades infecciosas, también se idearon maneras de paliar sus efectos. En este artículo se comentará el tratamiento de la sífilis a lo largo del tiempo, que refleja como pocos los esfuerzos llevados a cabo por el ser humano para combatir la enfermedad, sin o con base científica.

La sífilis es una infección de transmisión sexual, causada por la bacteria *Treponema pallidum*, perteneciente al linaje de las espiroquetas, que son bacterias típicamente alargadas, delgadas, onduladas y flexibles (Figura 5). Se trata de una enfermedad sistémica, de evolución crónica, en la cual se pueden suceder hasta tres etapas sintomáticas, generalmente cortas (denominadas sífilis primaria, secundaria y terciaria), separadas por periodos de latencia de duración variable.

El conocimiento científico de la sífilis se inicia con su primera descripción por parte de Fracastoro. En el poema *Syphillis sive morbus gallicus* (Sífilis o la enfermedad francesa; 1530), Fracastoro describe las aventuras imaginarias del pastor Sifilus encargado de cuidar los rebaños del rey Alcihtous. Molesto con el dios griego Apolo, que quemaba los árboles y consumía los brotes que alimentaban a las ovejas, decidió no adorarlo. Apolo les envió como castigo, a él y a todo el reino, una enfermedad terrible de la cual sólo se librarían bañándose en aguas mercuriales (Tampa *et al.*, 2014). En su libro de medicina *De contagione et contagiosis morbis et eorum*

curatione, mencionado anteriormente, Fracastoro adoptó el término sífilis para designar a la enfermedad que en la época se conocía en Italia, Alemania y Reino Unido como el «morbo francés», en Francia como «morbo italiano» o «mal de Nápoles» y en España como «mal portugués» o «morbo gálico».

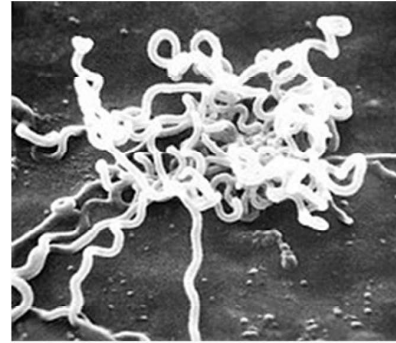


Figura 5. *Treponema pallidum*, espiroqueta causante de la sífilis observada al microscopio electrónico de barrido (micrografía tomada de <https://es.wikipedia.org/wiki/Sífilis>).

La sífilis se extendió por Europa a finales de siglo XV, pero su origen es aún hoy en día fuente de controversia (Tampa *et al.*, 2014). Según la **hipótesis colombina** la enfermedad fue traída de América a España en 1493, por la tripulación de Cristóbal Colón, extendiéndose rápidamente por todo el país. A su difusión por Europa contribuyó decisivamente el ejército del rey Carlos VIII de Francia que, con objeto de conquistar el reino de Nápoles, invade Italia a finales de 1494 con un ejército formado por soldados de numerosos países. La derrota de Carlos VIII en 1495 por una alianza de príncipes italianos supuso la expulsión del ejército invasor y la propagación de la sífilis por toda Europa al regreso de los soldados a sus países de origen. La **hipótesis precolombina** se basa en estudios microscópicos y de datación con carbono-14 de esqueletos con lesiones óseas compatibles con la sífilis, descubiertos en el cementerio de una abadía del noreste de Inglaterra utilizado entre los siglos XII y XVI. Esta hipótesis considera que la enfermedad ya estaba presente en Europa antes de que Colón regresara de América. Como variante de la anterior, algunos autores defienden la **hipótesis unitaria**, según la cual la sífilis ha existido siempre y desde siempre ha tenido una distribución global.

Desde el siglo XVI hasta principios del XX el tratamiento de la sífilis se basó en el mercurio, haciendo famosa la frase “una noche con Venus y una vida con Mercurio”. Pionero en su uso fue Paracelso que, además de sus aportaciones sobre el origen de la enfermedad, tuvo el mérito de buscar un remedio específico para cada una de ellas. En el caso de la sífilis, preconizó el empleo del mercurio, basándose en el poema de Fracastoro. Las formas de aplicación eran variadas: por vía tópica, haciendo friegas contundentes en la piel con el llamado “ungüento gris”, introduciendo al enfermo en una especie de barril donde se quemaba cinabrio que se introducía en el cuerpo por vía respiratoria (Figura 6), e incluso por vía oral en forma de tabletas. Sin embargo, hoy en día sabemos que estos tratamientos resultaban más tóxicos que beneficiosos.



Figura 6. Tratamiento con mercurio de un soldado español afligido con el mal de Nápoles (<https://www.fundacionindex.com/gomeres/?p=1128>).

La primera alternativa al mercurio en el tratamiento de la sífilis fue la madera de guayaco o palo santo. El guayaco, árbol originario de América Central y del Sur, fue introducido en Europa por médicos españoles poco después del descubrimiento. Su madera tenía acción sudorífica y al principio gozó de un gran reconocimiento, pues se consideraba que los gérmenes que causaban la enfermedad eran eliminados del cuerpo a través del sudor, la saliva y la orina. Además, a los que creían que la sífilis procedía del nuevo mundo, les resultaba lógico pensar que el remedio llegara del mismo lugar. La madera del árbol se rallaba hasta obtener un polvo fino, se diluía en agua y se administraba caliente o fría, lo que determinaba la vía de secreción, bien por el sudor o bien por la orina. Entre los defensores decididos del guayaco se encuentra el humanista alemán Ulrich von Hutten, autor de la obra *De guaiaci medicina et morbo gallico liber unus* (1519), que fue reeditada y traducida repetidas veces, contribuyendo a popularizar el uso del guayaco entre los médicos y cirujanos de toda Europa. Durante las dos primeras décadas del siglo XVI gozó de un enorme prestigio como antisifilítico, por lo que llegó a alcanzar precios exorbitantes. De hecho, se convirtió en uno de los negocios más rentables de la familia de banqueros Fugger, que financió a las familias reales, la alta nobleza y la iglesia católica en la época del capitalismo temprano. Además de la madera de guayaco, cuyo uso se descartó a mediados del siglo XVI, otros remedios utilizados frente a la sífilis fueron la raíz de China y la zarzaparrilla, que se administraban conjuntamente y cuyo beneficio se asociaba también a la sudoración, al igual que el mercurio y el guayaco, o los ioduros, especialmente indicados para combatir la sífilis terciaria.

II. LA BALA MÁGICA Y EL NACIMIENTO DE LA QUIMIOTERAPIA

A pesar de los variados intentos encaminados a combatir tanto la sífilis como otras muchas enfermedades infecciosas, hubo que esperar a Paul Ehrlich para que tuviera lugar el nacimiento de la quimioterapia.

Paul Ehrlich (1854-1915) fue un eminente médico y bacteriólogo alemán, cuyas aportaciones en los campos de la microbiología, la inmunología, las enfermedades infecciosas y la quimioterapia antimicrobiana fueron colosales. Fue en este último campo donde Ehrlich realizó una de sus contribuciones

más significativas, al introducir el concepto de **toxicidad selectiva**. En base a sus observaciones acerca de los colorantes que teñían de manera específica a las bacterias, se dedicó a la búsqueda sistemática de compuestos químicos, con objeto de encontrar “la bala mágica”, que matara a los microorganismos causantes de enfermedades y a células alteradas del cuerpo, respetando, sin embargo, las células propias y sanas. Este concepto ha sustentado el desarrollo de la Quimioterapia antimicrobiana y antitumoral, haciéndole acreedor del Premio Nobel de Medicina en 1908.

Entre sus balas mágicas, la más famosa fue el preparado 606, derivado del arsénico que constituyó el primer tratamiento eficaz contra la sífilis, que por aquel entonces seguía siendo una enfermedad endémica e incurable (Ehrlich and Hata, 1910). Este compuesto, una vez patentado, fue fabricado y comercializado por la empresa alemana Farbwerke Hoechst AG, bajo la marca **Salvarsán**, que significa arsénico que salva (del latín *salvare*: salvar y del alemán *arsen*: arsénico). Aunque inicialmente se pensó que se trataba de la arsfenamina, después se demostró que era una mezcla de dos compuestos con estructura trimérica y pentamérica (Figura 7) (Lloyd *et al.*, 2005).

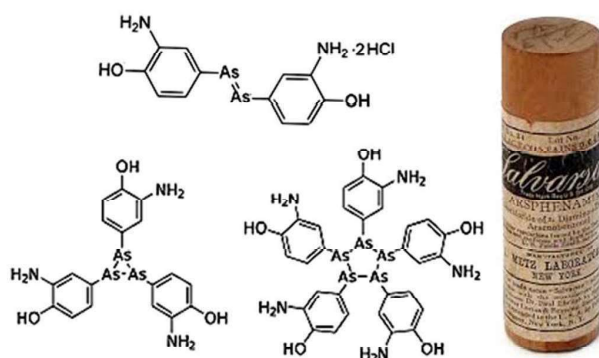


Figura 7. Estructura de la arsfenamina (parte superior derecha) y de las formas triméricas y pentaméricas (parte inferior derecha) que en 2005 se identificaron con el Salvarsán. A la izquierda se muestra el formato comercializado.

(<https://es.wikipedia.org/wiki/Arsfenamina>).

<http://www.historiadelamedicina.org/606Expo/ehrllich2.html>).

Posteriormente Ehrlich desarrolló y patentó un derivado más estable y soluble y menos tóxico, denominado neosalvarsán o neoarsfenamina (compuesto 914), que junto con el salvarsán fueron las drogas más prescritas hasta la introducción de la penicilina en la década de los 1940'. A pesar de que tanto el salvarsán como el neosalvarsán ya no se utilizan hoy en día, al quedar lejos de ser la bala mágica que Ehrlich había perseguido, sentaron, sin embargo, el fundamento de la quimioterapia y cumplieron su función hasta la llegada de las sulfamidas y la penicilina.

Un hito crucial en el campo de la quimioterapia tuvo lugar en la década de los 1930', cuando Gerhard Domagk (1895-1964) demuestra la eficacia antibacteriana del rojo de prontosil (Figura 8), primer fármaco obtenido por síntesis química con amplio espectro de actuación (activo frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas).

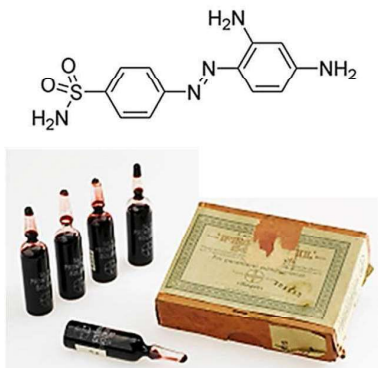


Figura 8. Estructura química del prontosil, primer antimicrobiano sintético (parte superior) y formato comercializado, donde se aprecia el color rojo intenso del contenido de las ampollas (<https://es.wikipedia.org/wiki/Prontosil>; <https://www.biobasedpress.eu/2021/02/chemistry-vs-bacteria-episode-6-gerhard-domagk-and-prontosil-the-first-sulfa-drug/>).

El prontosil resultó eficaz inicialmente en el tratamiento de infecciones causadas por estreptococos y posteriormente de otras bacterias. Dicho hallazgo, publicado en 1935 (Domagk, 1935), le hizo merecedor del Premio Nobel de Medicina en 1939. Posteriormente se demostró que la actividad de este compuesto se debía a uno de sus metabolitos, la p-aminobenzosulfonamida (sulfanilamida), descubriéndose así las propiedades antibacterianas de las sulfamidas. El prontosil no pudo ser patentado porque su metabolito activo, la sulfanilamida, había sido sintetizado en 1908 por el químico vienés Paul Gellmo y era de dominio público. Esto permitió su rápido uso a nivel mundial, así como el desarrollo de nuevas sulfamidas (Ottén, 1986).

III. EL DESCUBRIMIENTO DE LA PENICILINA

Durante la mayor parte de la historia de la humanidad, las enfermedades infecciosas fueron una de las principales causas, si no la principal, de mortalidad en seres humano. Aún a mediados del siglo XIX no pocas enfermedades, que después pudieron ser controladas gracias a la prevención por medio de vacunas y al tratamiento con medicamentos antimicrobianos, eran sinónimo de muerte. El descubrimiento de la penicilina por el médico escocés **Alexander Fleming** (1881-1955; Figura 9), marcó el inicio de la era de los antibióticos estableciendo un antes y un después en el control de las enfermedades infecciosas.

El descubrimiento de la penicilina tuvo lugar de manera casual en 1928, cuando Fleming, trabajando en el Hospital St. Mary's de Londres, observó la acción bactericida de un hongo contaminante (*Penicillium notatum*) sobre un cultivo de la bacteria *Staphylococcus aureus* (Figura 10). Esta bacteria Gram positiva es uno de los principales patógenos de seres humanos. Puede producir una amplia gama de enfermedades, entre las que se incluyen infecciones cutáneas superficiales o profundas y muchas otras que afectan a tejidos y órganos internos, como osteomielitis, meningitis, endocarditis, neumonía y sepsis, que pueden representar una grave amenaza para la salud. Fleming comunicó su descubrimiento en el



Figura 9. Sir Alexander Fleming en su laboratorio, entre 1939 y 1945 (https://es.wikipedia.org/wiki/Alexander_Fleming).

British Journal of Experimental Pathology (Fleming, 1929), haciendo tan solo una referencia superficial a los potenciales beneficios terapéuticos de la penicilina.



Figura 10. Fotografía de la placa de Fleming donde se observa como un moho contaminante (*Penicillium notatum*, parte inferior de la placa de Petri) disminuye el crecimiento de la bacteria *Staphylococcus aureus*. Esta observación condujo al descubrimiento de la penicilina. (St Mary's Hospital Medical School / Science Photo Library).

Desde entonces tuvo que transcurrir más de una década antes de que se lograra aislar y purificar la sustancia que poseía la capacidad de destruir a un gran número de bacterias, además de *S. aureus*, sin resultar tóxica para el ser humano. Esto se consiguió gracias a la metodología puesta en marcha por Howard Walter Florey y Ernst Boris Chain en 1939 (Aminov, 2010). Estos investigadores de la Universidad de Oxford desarrollaron un método de fermentación en superficie, utilizando primero botellas de leche recicladas y después recipientes específicamente diseñados con ese fin. Los primeros ensayos realizados en ratones para demostrar la eficacia de la penicilina requirieron utilizar 500 litros de caldo de cultivo del hongo por semana que solo permitían obtener unos miligramos del compuesto. La inoculación y cuidado del proceso corrió a cargo de un equipo de mujeres, conocidas como las chicas de la penicilina. Finalmente, el 25 de mayo de 1939 se inyectaron ocho ratones con una cepa virulenta de la bacteria *Streptococcus*, otro de los principales patógenos de seres humanos. Cuatro ratones recibieron el tratamiento con la

penicilina y sobrevivieron, mientras que los cuatro no tratados murieron. En agosto de 1940 se publicó en *The Lancet* el artículo que describía la purificación, producción y uso experimental de la penicilina (Chain *et al.*, 1940). Más adelante, en febrero de 1941, se realizó la primera prueba en humanos. Un policía de Oxford, Albert Alexandre, de 43 años, que había contraído una grave infección por *S. aureus*, fue inyectado con una dosis de penicilina, experimentando una notable mejoría. Desgraciadamente, no se pudo continuar el tratamiento debido a la escasez del fármaco, por lo que falleció poco después. Mejor desenlace tuvo el tratamiento de otros pacientes y pronto hubo planes para la producción de penicilina a gran escala.

Sin embargo, como la II Guerra Mundial impedía seguir la investigación en Europa, las farmacéuticas inglesas cedieron sus resultados al Gobierno de los Estados Unidos. Era muy importante llegar a producir suficiente penicilina para el tratamiento de los soldados de las tropas aliadas, sobre todo teniendo en cuenta que la medicina militar alemana disponía de las sulfamidas. Es necesario tener en cuenta que las infecciones de heridas en el campo de batalla, causadas mayoritariamente por *S. aureus*, junto con las neumonías, provocaban una elevada mortalidad.

Después de un viaje secreto y arriesgado desde Inglaterra a Estados Unidos, Florey llevó muestras del hongo *Penicillium* a Andrew Moyer, un investigador del Departamento de Agricultura en Illinois. Este propuso mejoras en el proceso de purificación, centradas principalmente en sustituir la fermentación en superficie por una fermentación en cultivo sumergido. Utilizando reactores cada vez mayores, cepas de mayor productividad, pertenecientes fundamentalmente a la especie *P. chrysogenum*, y mejorando los métodos de recuperación, en cinco años se consiguió multiplicar por 800 la producción de penicilina. Así, contando con el apoyo del Departamento de Agricultura, de universidades y de varias compañías farmacéuticas, muy pronto fue posible la producción de penicilina a gran escala. En 1943 comenzó su comercialización en Estados Unidos y en 1944 ya hubo suficiente cantidad para tratar a los soldados de los ejércitos aliados heridos en los campos de batalla de Europa (Figura 11). Sin embargo, la penicilina solo llegó a la población civil una vez finalizada la II Guerra Mundial. Algunos infravaloraron el descubrimiento de Fleming, atribuyéndolo al azar. Sin embargo, su capacidad de observación y correcta interpretación de lo observado es innegable. Por todo ello, Fleming, junto con Florey y Chain, fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina en 1945.

Otro hito crucial en la historia de la penicilina se produjo cuando Dorothy Hodgkin resolvió la estructura β -lactámica del antibiótico (Hodgkin, 1949). Zanjó así el debate existente entre los que apoyaban dicha estructura, como el propio Chain, y los partidarios de una estructura tiazolidínico-oxazolona (Curtis and Jones, 2007). Así, todas las penicilinas comparten el anillo β -lactámico que se encuentra ligado a un segundo anillo, el anillo tiazolidínico, dando lugar al núcleo 6-aminopenicilánico, que contiene una cadena lateral unida a su grupo amino (Figura 12).



Figura 11. Cartel de agradecimiento a la penicilina por las vidas de soldados salvadas durante la II Guerra Mundial (The National WWII Museum).

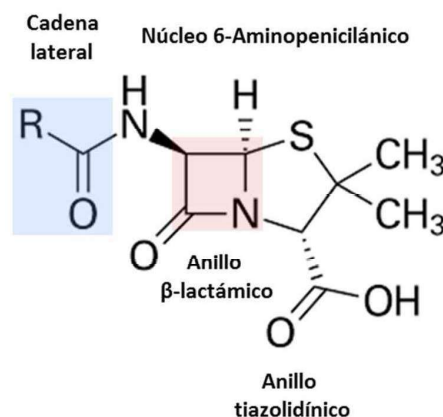


Figura 12. Estructura química de una penicilina, que consta de un anillo β -lactámico (resaltado en rosa), un anillo tiazolidínico (formando ambos el núcleo 6-aminopenicilánico) y una cadena lateral (resaltada en azul). La modificación de la cadena lateral dio lugar a distintas penicilinas semisintéticas (basado en <https://es.wikipedia.org/wiki/Penicilina>).

El conocimiento de la estructura química de la penicilina abrió el camino al desarrollo de derivados semisintéticos, con propiedades mejoradas. De hecho, la penicilina G o bencilpenicilina, descubierta por Fleming, es la única penicilina natural que se utiliza todavía en clínica. La penicilina G actúa principalmente frente a bacterias Gram positivas, debido a la barrera de permeabilidad que representa la membrana externa exclusiva de las bacterias Gram negativas, debe administrarse por vía parenteral ya que es sensible al pH ácido del estómago y es sensible a β -lactamasas (apartado VI.1). Sin embargo, por modificación de la cadena lateral se consiguieron penicilinas activas también frente a bacterias Gram negativas (como la ampicilina), resistentes a la acidez estomacal, por lo que pueden ser administradas por vía oral y resistentes a β -lactamasas (como es el caso de la meticilina, que comparte las últimas características y se utiliza para combatir infecciones causadas por *S. aureus*).

IV. LA EDAD DE ORO DE LOS ANTIBIÓTICOS

El descubrimiento de los tres primeros agentes antibacterianos: el salvarsán, las sulfamidas y la penicilina, constituyó uno de los hitos fundamentales en el campo de la medicina, considerado por muchos como el mayor logro de la medicina del siglo XX. Se inició, a continuación, la conocida como “edad de oro” de los antibióticos que se extendió entre 1940’ y 1960’ (Hutchings *et al.*, 2019). Fue Selman Waksman quien, a finales de la década de 1930’, inauguró esta edad de oro, al iniciar el estudio sistemático de los microorganismos como productores de antibióticos. A él se debe también la definición de antibiótico como “*compuesto sintetizado por un microorganismo que mata a otros microorganismos*”. Waksman descubrió numerosos antibióticos producidos por un grupo de bacterias que viven en el suelo, los actinomicetos, entre los que sobresale el género *Streptomyces*. Entre los antibióticos descubiertos por Waksman se encuentra la estreptomycin, que precisamente debe su nombre a *Streptomyces* y que fue el primer compuesto utilizado con éxito para el tratamiento de la tuberculosis, salvando millones de vidas. Cabe destacar que los actinomicetos producen más de dos tercios de los antibióticos de origen natural conocidos, siendo el resto sintetizados por otras bacterias y por hongos. Nuevamente, la modificación química de otros compuestos naturales permitió la obtención de antibióticos semisintéticos, con propiedades mejoradas en cuanto a espectro de acción, vía de administración, etc., como ya se comentó en el caso de la penicilina. Además, se fabricaron numerosos agentes antimicrobianos por síntesis química total (Figura 13). Estrictamente hablando, estos últimos se denominan quimioterapéuticos, aunque hoy en día el término antibiótico es utilizado por numerosos autores para referirse a cualquier agente, con independencia de su origen.

Así, durante la “edad de oro” se consiguieron una gran cantidad de antimicrobianos, pertenecientes a múltiples familias (β -lactámicos, glicopéptidos, aminoglicósidos, fenicoles, tetraciclinas, macrólidos, lincosamidas, estreptograminas, quinolonas y fluoroquinolonas, polimixinas, etc.). Especial atención merecen las cefalosporinas y las carbapenemas, antibióticos β -lactámicos de gran relevancia en medicina. La primera cefalosporina descubierta, denominada cefalosporina C, fue aislada a partir del hongo *Acremonium chrysogenum* (previamente conocido como *Cephalosporium acremonium*), mientras que el resto son derivados semisintéticos de ella. Como característica común, todas comparten el núcleo 7-aminocefalosporánico, formado por el anillo β -lactámico unido a un anillo dihidrotiacínico. Por otro lado, la estructura de las carbapenemas es similar a la de las penicilinas con la sustitución del átomo de azufre por un grupo metileno y pequeños cambios en la cadena lateral. Estos cambios confieren gran estabilidad frente a la mayoría de las β -lactamasas (apartado VI.1). El primer representante del grupo fue la tienamicina, producida por *S. catleya*.

Los antibióticos que actúan sobre las bacterias se denominan antibacterianos. Atendiendo a sus efectos se clasifican en bactericidas, si causan la muerte, o bacteriostáticos, si provocan el cese reversible de su crecimiento y multiplicación.

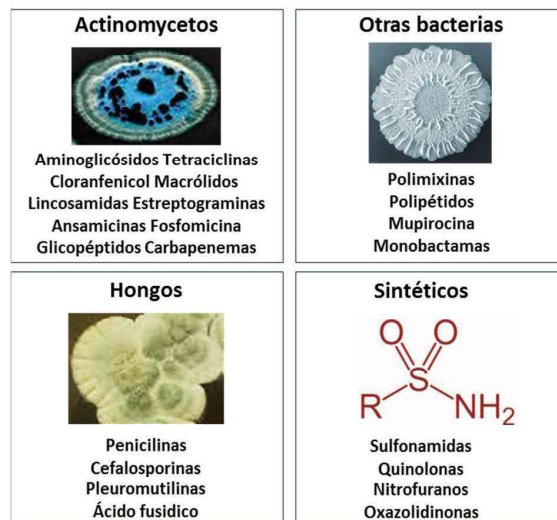


Figura 13. Antibióticos producidos por microorganismos y conseguidos por síntesis química. En el caso de los microorganismos productores se muestran colonias de *Streptomyces coelicolor*, *Bacillus subtilis* (parte superior izquierda y derecha, respectivamente) y de *Penicillium chrysogenum* (parte inferior izquierda) (elaboración propia basada en Hutchings *et al.*, 2019).

Los miembros de una misma familia actúan preferentemente de una forma u otra, aunque el efecto de un mismo compuesto puede variar dependiendo de su concentración, sitio de actuación y/o afinidad por la diana sobre la cual actúan, así como de la bacteria. Estos compuestos ejercen su acción dañando diferentes estructuras celulares o interfiriendo en procesos biológicos esenciales para las bacterias (Figura 14). En general, pueden interferir con la síntesis de la pared celular (antibióticos β -lactámicos, fosfonatos, glicopéptidos, etc.); bloquear la síntesis de ácidos nucleicos (quinolonas y ansamicinas) o de alguno de sus precursores (sulfamidas y trimetoprim); inhibir la síntesis proteica al unirse a las subunidades 30S (aminoglicósidos y tetraciclinas) o 50S (fenicoles, macrólidos y oxazolidinonas) del ribosoma bacteriano; o alterar la integridad de la membrana externa de bacterias Gram negativas (polimixinas). Las dianas sobre las cuales actúan los antibióticos son exclusivas de las bacterias o presentan diferencias fundamentales en relación a organismos superiores, de ahí su toxicidad selectiva.

La aplicación del inmenso arsenal de antibióticos procedentes de la “edad de oro” no solo permitió el control de las enfermedades infecciosas, llevando a pensar que podrían quedar relegadas al pasado, sino que hizo factibles otros muchos procedimientos de la medicina actual, como las operaciones quirúrgicas, los trasplantes y el tratamiento frente al cáncer. Se puede decir, por tanto, que la medicina moderna descansa en gran medida sobre ellos. Sin embargo, el optimismo se vio frenado cuando, a partir de la década de los 70’, disminuyó sustancialmente el número de nuevos compuestos que salieron al mercado. Este hecho, junto con la continua aparición de bacterias resistentes (esto es, bacterias con la capacidad de sobrevivir a la acción de los antibióticos), ha provocado una grave crisis de salud pública a nivel mundial.

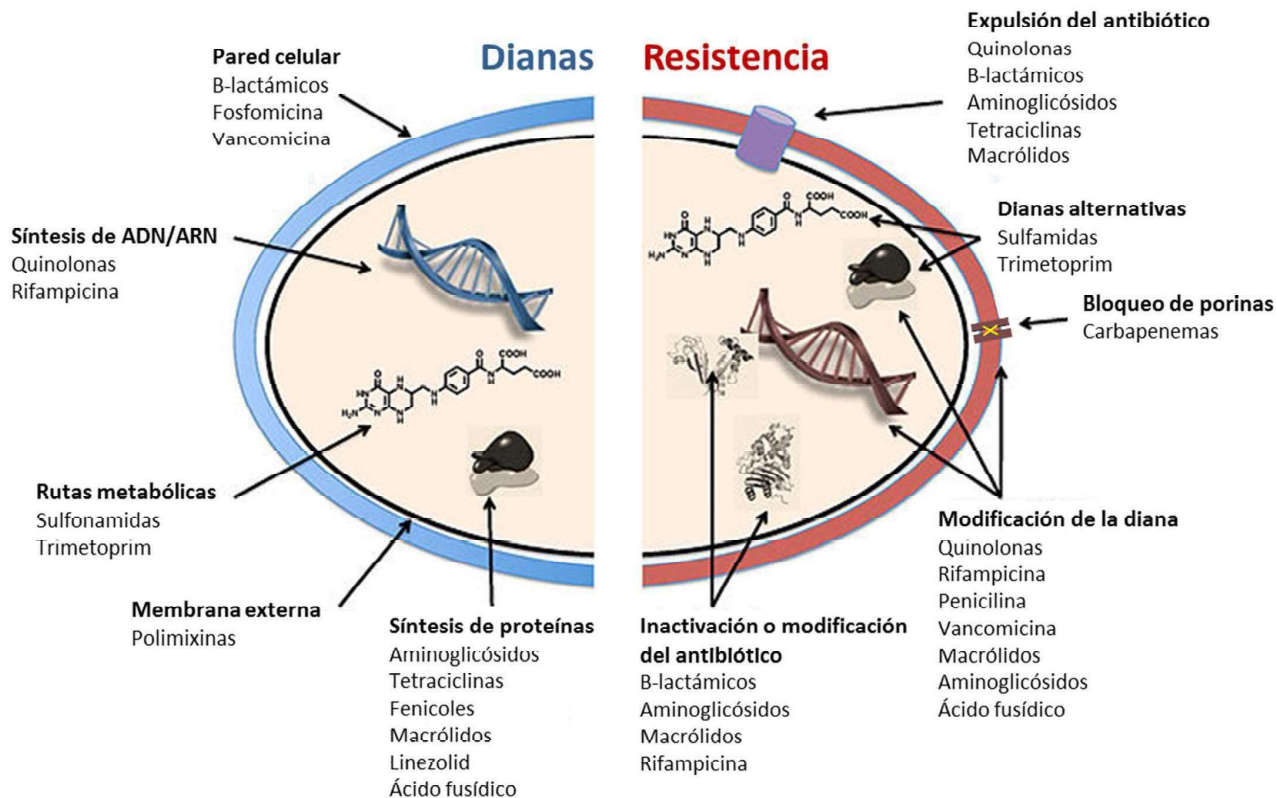


Figura 14. Dianas de acción de los antibióticos (izquierda) y mecanismos de resistencia de las bacterias frente a ellos (derecha). La fosfomicina, la rifampicina y el linezolid pertenecen a las familias de los fosfonatos, las ansamicinas y las oxazolidinonas, respectivamente (ver Figura 15) (basado en https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Antibiotic_resistance_mechanisms.jpg).

V. LA PREDICCIÓN DE FLEMING

“Llegará un día en que cualquier persona pueda comprar la penicilina en las tiendas. Entonces existirá el peligro de que un hombre ignorante pueda fácilmente tomar una dosis insuficiente, y que al exponer a sus microbios a cantidades no letales del fármaco los haga resistentes”.

Estas palabras proféticas fueron pronunciadas por Alexander Fleming el 11 de diciembre de 1945, en su discurso durante la ceremonia de entrega del premio Nobel de Medicina. Con ellas, Fleming advertía del riesgo de generar resistencia bacteriana a los antibióticos debido a su uso incorrecto.

Inciendo sobre el tema, Fleming explicaba en una entrevista concedida a la BBC, que *“hay reglas sencillas para el uso de la penicilina: utilizarla sólo para los microbios que sean vulnerables a ella, aplicar la dosis indicada y hacer que el tratamiento dure lo suficiente para eliminar la infección. Siguiendo estas reglas, todos quedarán satisfechos; de lo contrario, el resultado será decepcionante”* (BBC Mundo).

En la época pre-antibiótica, la mortalidad de los pacientes con infecciones invasivas causadas por *S. aureus* excedía al 80%. La introducción de la penicilina en la práctica clínica, a principios de la década de los 40' mejoró drásticamente la prognosis de los pacientes con este tipo de infecciones. Sin embargo, ya en 1942 se detectaron variantes (cepas) de *S. aureus* resistentes a penicilina, primero en hospitales y después en la comunidad (Rammelkamp and Maxon, 1942). Para finales de la década de los 60', más del 80% de las cepas de *S. aureus* eran resistentes al antibiótico. En general, este patrón según el cual la resistencia surge en hospitales y se extiende después a la comunidad, se repite para cada nuevo antibiótico poco después de comenzar su utilización en medicina. En la Figura 15 se muestra un diagrama temporal de la introducción de las diferentes familias de antibióticos en la práctica clínica, junto con el momento de aparición de las resistencias más relevantes.

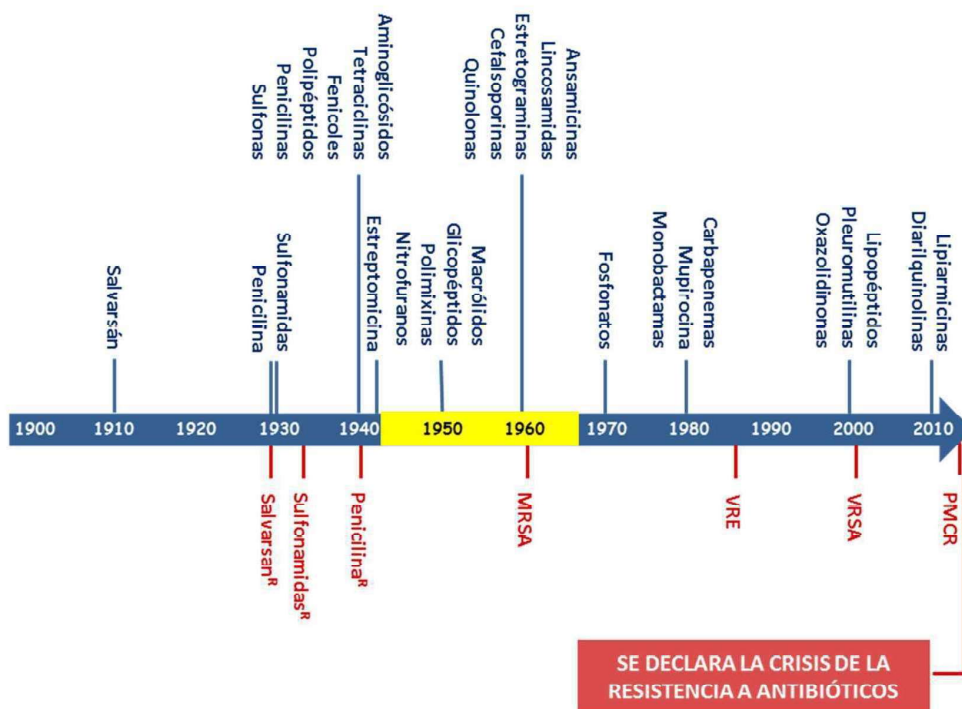


Figura 15. Escala temporal de la introducción de distintas familias de antibióticos en la práctica médica (azul) y de la aparición de resistencias frente a ellas (rojo). La edad de oro de los antibióticos se destaca en amarillo. MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; VRE, *Enterococcus* resistente a vancomicina; VRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina; PMCR, resistencia plasmídica a colistina (modificado de Hutchings *et al.*, 2019)

VI. RESISTENCIA DE LAS BACTERIAS A LOS ANTIBIÓTICOS: CONCEPTO, MECANISMOS BIOQUÍMICOS Y BASES GENÉTICAS

La resistencia a los antibióticos se define como la capacidad que tienen las bacterias de soportar sus efectos adversos. Las bacterias resistentes, pero no las sensibles, consiguen mantener su viabilidad, crecimiento y multiplicación en presencia de los antibióticos, lo cual conduce al fracaso en el tratamiento de las enfermedades infecciosas (Figura 16).

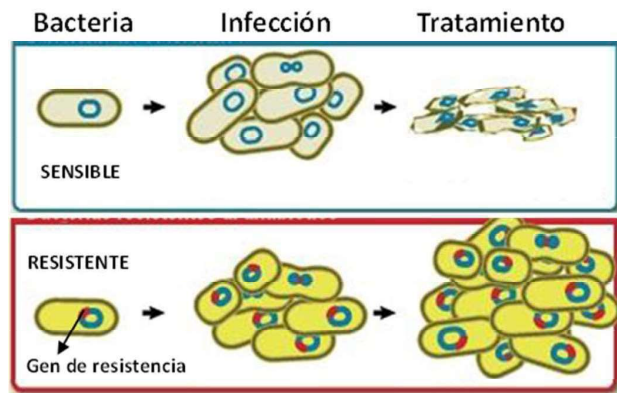


Figura 16. Consecuencias del tratamiento antibiótico de bacterias sensibles y resistentes. El tratamiento selecciona a las bacterias resistentes (modificado de <https://www.niaid.nih.gov/research/antimicrobial-resistance-causes>).

VI.1. BASES BIOQUÍMICAS DE LA RESISTENCIA

A la hora de abordar el problema de la resistencia es preciso conocer, en primer lugar, las **estrategias bioquímicas** que utilizan las bacterias para eludir la acción de los antibióticos (Wright, 2010a). De manera general, estas estrategias son las siguientes (Figura 14):

- **Impedir que el antibiótico penetre en la bacteria.** Las bacterias pueden modificar sus envolturas celulares, haciéndose impermeables a la entrada del antibiótico. Un ejemplo relevante es la alteración de las porinas, proteínas con estructura de barril que se insertan en la membrana externa de bacterias Gram negativas, actuando como canales que permiten la entrada de moléculas hidrofílicas por difusión pasiva. Algunas porinas son utilizadas por los antibióticos para penetrar en las células bacterianas, de modo que los cambios en su conformación pueden impedir la entrada confiriendo resistencia. Este mecanismo está implicado, por ejemplo, en la resistencia a carbapenemas.
- **Expulsar el antibiótico fuera de la bacteria,** utilizando para ello bombas de flujo que impiden su acumulación tóxica en el interior de las células. Este mecanismo puede conferir resistencia, por ejemplo, a fenicoles y tetraciclinas.
- **Producir enzimas que inactiven al antibiótico,** impidiendo su actuación. Este es el caso de las β -lactamasas, principal mecanismo de resistencia frente a los antibióticos β -lactámicos que actúan bloqueando la síntesis

del peptidoglicano, componente estructural de la pared celular bacteriana. Dentro de este grupo de compuestos se incluyen la penicilina y sus derivados semisintéticos, las cefalosporinas (de 1ª a 5ª generación, de acuerdo con su espectro de acción), las cefamicinas, las carbapenemas y los monobactámicos. Las β -lactamasas hidrolizan el anillo β -lactámico común a todos ellos, lo que provoca la pérdida de actividad de estos compuestos.

Es interesante destacar que la resistencia a distintas combinaciones de antibiótico β -lactámico e inhibidor de β -lactamasas, como amoxicilina/ácido clavulánico o piperacilina/tazobactam, se debe a la superproducción de β -lactamasas, bien por activación de la expresión del gen que las codifica o bien por aumento del número de copias de dicho gen.

Kirby fue el primero en demostrar la inactivación de la penicilina por cepas resistentes de *S. aureus*, poco después de su introducción en la práctica médica (Kirby, 1944). Posteriormente se identificó el enzima penicilinasas como la β -lactamasa responsable de la inactivación del antibiótico (Bondi and Dietz, 1945) (Figura 17).

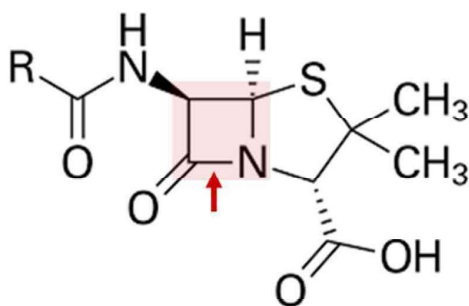


Figura 17. Sitio de acción de las β -lactamasas (flecha roja) sobre el anillo β -lactámico de la penicilina (resaltado en rosa) (modificado de <https://es.wikipedia.org/wiki/Penicilina>).

En la actualidad más del 90% de las cepas de *S. aureus* producen penicilinasas y se conocen más de 1.100 β -lactamasas, producidas por diferentes bacterias patógenas. Su relevancia clínica depende del rango de sustratos que puedan hidrolizar, así como de la susceptibilidad frente a inhibidores competitivos, como el ácido clavulánico o el tazobactam, mencionados anteriormente.

- **Producir enzimas que modifiquen al antibiótico.** Se conoce un gran número de enzimas que alteran la estructura de diferentes antibióticos bloqueando su actuación. Por ejemplo, la resistencia a los aminoglicósidos se debe comúnmente a la producción de transferasas que catalizan la modificación de sus moléculas añadiendo diferentes grupos. Estos enzimas pueden ser nucleotidiltransferasas (adeniltransferasas), fosfotransferasas y acetiltransferasas. Dentro de la familia de los fenicoles, el cloranfenicol también puede ser modificado por la acción de acetiltransferasas.
- **Modificar la diana de acción del antibiótico,** de manera que el compuesto no pueda reconocerla y por tanto actuar.

La rifampicina es un antibiótico que se une al enzima ARN polimerasa, inhibiendo la transcripción. La resistencia a este antibiótico se asocia normalmente a mutaciones puntuales en el gen que codifica la subunidad β del enzima, que resultan en su alteración. De manera similar, la resistencia a quinolonas se debe a alteraciones en los genes que codifican los enzimas ADN girasa (ADN topoisomerasa II) y ADN topoisomerasa IV que participan en el proceso de síntesis del ADN y son las dianas de actuación de estos compuestos. Otros ejemplos de este tipo de mecanismo, son la resistencia a macrólidos debida a la metilación de un residuo de adenina del ARNr 23S que produce un cambio conformacional en el ribosoma reduciendo su afinidad por los miembros de esta familia de antibióticos, así como la resistencia a linezolid a consecuencia de mutaciones en el gen que codifica ese mismo ARNr.

- **Sintetizar una diana alternativa** cuya función no se ve afectada en presencia del antibiótico. Las sulfamidias y el trimetoprim inhiben la síntesis de ácidos nucleicos en bacterias al bloquear dos etapas diferentes de la ruta que conduce a la formación de ácido tetrahidrofólico, precursor en la obtención de nucleótidos. Las bacterias pueden sintetizar enzimas alternativos a los que catalizan normalmente estas etapas, que ya no se verán afectadas por dichos compuestos. Las sulfamidias y trimetoprim tienen un efecto sinérgico y suelen utilizarse en combinación, bajo el nombre de cotrimoxazol.

VI.2. BASES GENÉTICAS DE LA RESISTENCIA

Detrás de los mecanismos bioquímicos de resistencia a los antibióticos, existe un **sopORTE genético** que no solo contiene las claves de las diferentes estrategias, sino también de la complejidad de la multi-resistencia y de la amplia dispersión que este fenómeno alcanza en la actualidad. En este contexto, hay que diferenciar en primer lugar tres tipos generales de resistencia, la natural, la intrínseca y la adquirida.

La resistencia **natural** es la que poseen de manera inherente las bacterias que no contienen la diana de actuación del antibiótico. Por ejemplo, las micoplasmas son un grupo de bacterias que carecen de pared celular, siendo por tanto resistentes a los antibióticos que interfieren con la biosíntesis del peptidoglicano, como los β -lactámicos, la fosfomicina y la vancomicina. Otro ejemplo es la resistencia de bacterias Gram positivas a las polimixinas, como la colistina, que actúan sobre un componente de la membrana externa, que está presente en la pared celular de las bacterias las Gram negativas pero no de las Gram positivas.

La resistencia **intrínseca** es también un fenómeno natural que afecta de manera simultánea a diferentes clases de antibióticos. Como ejemplos se incluyen el fenotipo de multi-resistencia debido a la impermeabilidad de la membrana externa de bacterias Gram negativas a numerosos compuestos que son clínicamente eficaces frente a Gram positivas, o la expresión de bombas de eflujo que expulsan distintos antibióticos impidiendo su acumulación intracelular. Sin embargo, estudios recientes revelaron la existencia de un

número sorprendente de genes adicionales pertenecientes a diferentes categorías funcionales, que contribuyen a la resistencia intrínseca tanto en bacterias Gram positivas como en bacterias Gram negativas (Cox and Wright, 2013).

A diferencia de las anteriores, la resistencia **adquirida** no está presente de forma natural sino que es conseguida por bacterias eran inicialmente sensibles a través de modificaciones genéticas que se producen bien por **mutación** o bien por **incorporación de material genético exógeno**.

En la actualidad se aplica el término **resistoma** al repertorio de genes que contribuyen de manera directa o indirecta a la resistencia (Wright, 2010b).

La elevada tasa de reproducción de las bacterias, permite la acumulación de un gran número de mutaciones, que se generan al azar a lo largo del tiempo. Algunas de estas mutaciones pueden constituir un “error útil”. Estos errores aportan a las bacterias donde se originan una ventaja selectiva frente al resto de la población (Baquero *et al.*, 2002). Si la mutación confiere la capacidad de resistir a la acción de un antibiótico, en presencia de éste las bacterias resistentes sobreviven, mientras que las sensibles serán eliminadas (Figura 18). Al igual que la resistencia intrínseca, la resistencia adquirida por mutación se transfiere de forma vertical, es decir, de la bacteria resistente a sus descendientes.

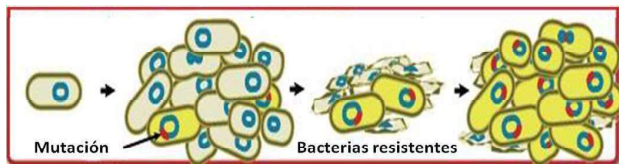


Figura 18. Resistencia a antibióticos adquirida por mutación. El tratamiento antibiótico selecciona a las bacterias resistentes (modificado de <https://www.niaid.nih.gov/research/antimicrobial-resistance-causes>).

En cuanto a incorporación de ADN exógeno, las bacterias poseen un arsenal de elementos genéticos, potencialmente móviles, que desempeñan un papel esencial en la captura, acumulación y dispersión de genes exógenos procedentes de otras bacterias o del ambiente. Entre ellos destacan el sistema integrón-casete génica, los elementos genéticos transponibles (secuencias de inserción y transposones) y los plásmidos. Estos últimos desempeñan un papel esencial en la dispersión de genes de resistencia entre bacterias, mientras que los primeros intervienen en la movilidad intracelular.

- Los **integrones** son sistemas naturales de clonación y expresión, capaces de incorporar **casetes génicas** y convertirlas en genes funcionales (Carattoli, 2001; Partridge *et al.*, 2018). Las casetes génicas son entidades genéticas sencillas, que constan de una única *orf* (del inglés *open reading frame*; marco abierto de lectura en español) y un sitio específico de recombinación denominado *attC* o secundario. Muchas de estas *orfs* codifican funciones adaptativas, normalmente resistencia a antibióticos. El integrón, por su parte, contiene tres componentes: el gen que codifica el enzima integrasa (*intI*), el sitio primario de recombinación *attI*, responsables de la incorporación de las casetes, y el promotor (o los promotores) que permiten su

expresión. El proceso de integración tiene lugar mediante recombinación específica de sitio, entre *attI* y *attC*, catalizada por la integrasa (Figura 19). Este enzima puede promover la adquisición consecutiva de más de una casete génica, expresándose todas ellas a partir del promotor(es) del integrón, y confiriendo así resistencia a más de un antibiótico.

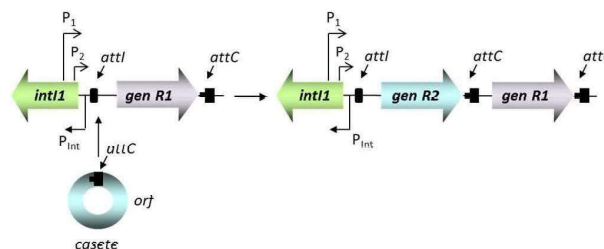


Figura 19. Captura de una casete génica por parte de un integrón que la transforma, además, en un gen funcional (gen R2). *intI1*, gen que codifica la integrasa; *attI* y *attC*, secuencias de recombinación específica de sitio del integrón y de la casete, respectivamente; *P_{int}*, promotor del gen de la integrasa; *P₁* y *P₂*, promotores que permiten la expresión de las casetes génicas, una vez incorporadas (modificado de Carattoli, 2001).

- Los **elementos genéticos transponibles** poseen la capacidad de desplazarse de un sitio a otro del genoma de una bacteria, ya que codifican la maquinaria enzimática necesaria para su propia movilización (enzimas transposasa, resolvasa y proteínas reguladoras). Desempeñan un papel importante en la evolución de los genomas bacterianos, ya que pueden promover mutaciones, deleciones, inversiones y reorganizaciones, aumentando la diversidad. Además, pueden portar genes de resistencia a antibióticos e incluso integrones. Dentro de este grupo se incluyen las secuencias de inserción y los transposones (Partridge *et al.*, 2018).

Las **secuencias de inserción** son los elementos transponibles más sencillos. Son de pequeño tamaño, están delimitadas por secuencias repetidas e invertidas, contienen el gen de la transposasa responsable del desplazamiento y en ocasiones un gen que codifica una proteína reguladora. Se encuentran ampliamente distribuidas en los genomas bacterianos, contribuyendo a su variabilidad. Además, cumplen un papel esencial en la movilización de genes de resistencia específicos, situados en su proximidad o formando parte de estructuras más complejas como **transposones compuestos** (o de clase 1). Estos últimos presentan una estructura modular, formada por dos copias de una misma secuencia de inserción que flanquean una región central variable, donde se localizan frecuentemente genes de resistencia a antibióticos. En este tipo de transposones, las secuencias de inserción de los extremos son las que aportan la maquinaria necesaria para la movilización de todo el conjunto como una unidad. Finalmente, los **transposones complejos** (o de clase 2) se encuentran delimitados por repeticiones invertidas (al igual que las secuencias de inserción), codifican la maquinaria requerida para su propia transposición y contienen uno o más genes de resistencia a antibióticos (Figura 20).

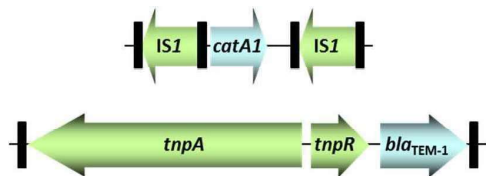


Figura 20. Estructura de un transposón compuesto (Tn9; parte superior) y un transposón complejo (Tn3; parte inferior). El primero se encuentra delimitado por dos copias de la secuencia de inserción IS1, cada una de ellas flanqueada por repeticiones invertidas (líneas verticales negras) y contiene un gen de resistencia a cloranfenicol (*catA1*). El segundo, también flanqueado por repeticiones invertidas, lleva los genes que codifican los enzimas transposasa (*tnpA*) y resolvasa (*tnpR*) y el gen que codifica una β-lactamasa (*bla_{TEM-1}*).

Finalmente, los **plásmidos** son elementos genéticos extra-cromosómicos, con capacidad de replicación autónoma. No codifican funciones esenciales para el crecimiento y multiplicación de las bacterias donde se encuentran, pero pueden conferir ventajas adaptativas para sobrevivir en circunstancias adversas, como por ejemplo, en presencia de antibióticos (Partridge *et al.*, 2018). Los plásmidos se encuentran en casi todas las especies bacterianas y muchos de ellos pueden diseminarse entre diversas bacterias, por transferencia horizontal, gracias a los procesos de conjugación o movilización (Figura 21). Por todo ello, son los elementos genéticos con mayor impacto en la adquisición, mantenimiento y dispersión de genes de resistencia.

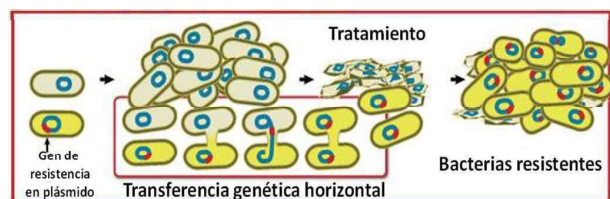


Figura 21. Resistencia a antibióticos por transferencia genética horizontal (entre diferentes bacterias) mediada por un plásmido conjugativo portador de un gen de resistencia. El tratamiento antibiótico selecciona las bacterias resistentes (modificado de <https://www.niaid.nih.gov/research/antimicrobial-resistance-causes>).

En cuanto al origen de los genes de resistencia, durante mucho tiempo se pensó que procedían de los microorganismos productores de antibióticos, donde se encuentran como mecanismo de autodefensa (Waksman and Woodruff, 1940). Estos genes podrían dispersarse a las bacterias patógenas mediante los procesos de transferencia genética horizontal ya mencionados, adquiriendo así la misma capacidad defensiva (Martínez and Baquero, 2009). Sin embargo, la presencia de genes de resistencia en bacterias ambientales que no producen antibióticos o en bacterias ambientales que no están sometidas a presión selectiva por parte de estos, indica que tanto los antibióticos como los genes de resistencia podrían tener otras funciones. En este contexto, destaca la detección de genes de resistencia a β-lactámicos, tetraciclina y glicopéptidos, como la vancomicina, en bacterias encontradas en el permafrost (capa del subsuelo de la corteza terrestre que se encuentra

permanentemente congelada en algunas de las regiones más frías de la Tierra) de hace 30.000 años (D’Costa *et al.*, 2011). De cualquier manera, estos resultados demostraron de forma inequívoca que la resistencia es un fenómeno natural y no un fenómeno reciente que surgió a raíz del descubrimiento y utilización de los antibióticos por el hombre.

VI.3. EL CAPITALISMO GENÉTICO Y LAS SUPERBACTERIAS

Cabe destacar que los distintos elementos genéticos portadores de genes de resistencia, comentados anteriormente, no siempre se presentan de manera aislada. Frecuentemente, los integrones están incluidos en transposones y estos a su vez en plásmidos, aunque también pueden encontrarse en el cromosoma, formando a menudo parte de islas o regiones de resistencia complejas, como las caracterizadas por nuestro grupo en *Salmonella enterica*, una de las principales bacteria patógenas transmitidas por alimentos (Martínez *et al.*, 2007; Rodríguez *et al.*, 2006). De especial relevancia son los plásmidos híbridos que, además de genes de resistencia, contienen genes de virulencia, descritos también por nuestro grupo en *S. enterica* (Rodicio *et al.*, 2011; Vázquez *et al.*, 2021). En resumen, las bacterias disponen de una maquinaria genética de gran plasticidad y dinamismo, con una extraordinaria capacidad para adquirir y acumular material genético exógeno, en lo que se conoce como “capitalismo genético” (Baquero, 2004). Los genes de resistencia adquiridos de este modo representan una importante amenaza epidemiológica y clínica, al afectar con frecuencia a más de una familia de antibióticos.

En base al número de familias afectadas, se han establecido tres categorías de resistencia, designadas con las siglas MDR (multi-resistencia; del inglés *multidrug-resistance*), XDR (resistencia extensiva; del inglés *extensively drug-resistance*) y PDR (pan-resistencia; del inglés *pan drug-resistance*). Aunque aún no existe consenso en cuanto a los límites establecidos para cada una de estas categorías, en general se consideran **MDR** las bacterias resistentes a tres o más familias de antibióticos que tengan relevancia clínica para el tratamiento de las infecciones que originan; **XDR** las que carecen de sensibilidad por lo menos a un antibiótico de todas las familias disponibles en la práctica clínica excepto una o dos; mientras que las **PDR** serían resistentes a todos los antibióticos de todas las familias habitualmente utilizadas para su tratamiento (Oteo *et al.*, 2016). La MDR fue adquirida por numerosas bacterias, tanto Gram negativas como Gram positivas. Sin embargo, la XDR y PDR afecta fundamentalmente a determinadas bacterias como es el caso de *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, entre las Gram negativas, y *M. tuberculosis* entre las Gram positivas.

Independientemente de las categorías oficiales, de manera coloquial se utiliza el término “**superbacterias**” para referirnos a aquellas que, debido a su resistencia, causan infecciones difíciles de tratar. Sin embargo, como se comentó anteriormente, este problema no afecta por igual a todas las bacterias, de modo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró en 2017 una lista de bacterias resistentes con escasas alternativas terapéuticas, que debe servir como guía

para priorizar la investigación, así como el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos (WHO, 2017). Esta lista no incluye a *M. tuberculosis*, agente causal de la tuberculosis, que se trata por separado debido a su enorme importancia. De hecho, la tuberculosis es la enfermedad infecciosa que más muertes origina a nivel mundial y su tratamiento es difícil debido a la elevada resistencia de *M. tuberculosis*. Otras bacterias resistentes se distribuyeron en categorías de acuerdo con el grado de prioridad (Tabla 1).

Tabla 1. Lista de bacterias resistentes prioritarias establecida por la OMS para orientar la investigación, así como el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos.

BACTERIA	RESISTENCIA
Prioridad 1: CRÍTICA	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenemas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenemas
<i>Enterobacteriales</i>	Carbapenemas Cefalosporinas de 3ª generación
Prioridad 2: ALTA	
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina
<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilina Vancomicina (R o I)
<i>Helicobacter pylori</i>	Claritomicina
<i>Campylobacter</i>	Fluoroquinolonas
<i>Salmonella</i>	Fluoroquinolonas
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Cefalosporinas de 3ª generación Fluoroquinolonas
Prioridad 3: MEDIA	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilina
<i>Shigella spp</i>	Fluoroquinolonas

Dentro de las bacterias del orden *Enterobacteriales* se incluyen *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp* y *Morganella spp.* (basado en https://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf).

En la misma línea, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) identificó seis especies de bacterias patógenas particularmente peligrosas, debido a su virulencia y resistencia a múltiples antibióticos. Estas bacterias, que se reúnen bajo el acrónimo ESKAPE en base a sus iniciales (Figura 22) (Rice, 2008), se han adaptado al ambiente hospitalario y constituyen hoy por hoy los patógenos más problemáticos en las infecciones asociadas con la asistencia sanitaria.

VII. LA SITUACIÓN ACTUAL Y LAS PERSPECTIVAS FUTURAS

Hoy en día, los antibióticos siguen siendo uno de los recursos más eficaces a la hora de combatir las enfermedades infecciosas. Sin embargo, como predijo Fleming, su uso y abuso ha provocado la selección de bacterias resistentes, poniendo en peligro su eficacia. De acuerdo con estimaciones de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), el 35% de las infecciones humanas en países de renta alta son causadas por bacterias resistentes a los

antibióticos, pudiendo alcanzar entre el 80 y el 90% en países de renta media o baja (OECD, 2018). Así, aunque la verdadera magnitud del problema no se conoce con exactitud, se calcula que las bacterias resistentes son responsables de unas 700.000 muertes al año en el mundo. Además del coste en vidas humanas, el impacto económico de la resistencia a antibióticos es enorme, con estimaciones de más de 3.500 millones de dólares al año a nivel global (OECD, 2018).

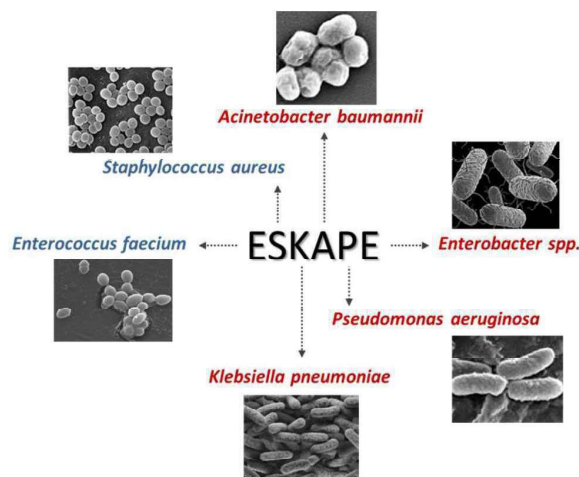


Figura 22. Bacterias ESKAPE seleccionadas en base a su peligrosidad y resistencia a antibióticos. Las Gram positivas se indican en azul y las Gram negativas en rojo (elaboración propia).

En cuanto a Europa, se calcula que alrededor de 33.000 personas mueren cada año debido a infecciones causadas en hospitales por bacterias resistentes, de las cuales en torno a 4.000 ocurren en España. Además, el tratamiento de estas infecciones representa un coste añadido de 1.500 millones de euros anuales a nivel de la Unión Europea (UE), que extrapolando a nivel nacional la cifra alcanzaría los 150 millones (Cassini *et al.*, 2019).

Agravando el problema, como ya se mencionó anteriormente, la crisis de la resistencia a los antibióticos ha ido acompañada de un descenso considerable en el descubrimiento de nuevos compuestos. A lo largo de los años, las grandes empresas farmacéuticas han ido suprimiendo los programas de investigación y desarrollo de nuevos antibióticos. Uno de los principales motivos es que la inversión que necesitan afrontar para desarrollar un nuevo antibiótico no resulta rentable si se compara con los medicamentos utilizados en el caso de enfermedades crónicas. Por otro lado, la situación se agrava con el problema de la resistencia, ya que los antibióticos que dejan de ser eficaces pierden su valor económico.

En lo que se refiere al futuro, si no se toman medidas urgentes que reviertan la tendencia actual, se calcula que en los próximos 30 años 2,4 millones de personas podrían morir a causa de infecciones por bacterias resistentes, solamente en países de Europa, Norte América y Australia, donde las estimaciones son más precisas (OECD, 2018). En cuanto a Europa, en el año 2050 el número de muertes atribuibles a las infecciones causadas por las superbacterias alcanzaría las

390.000, de las cuales unas 40.000 tendrían lugar en España. Se estima que para entonces la resistencia a los antibióticos matará a más personas que el cáncer (O'Neill, 2016).

En resumen, la resistencia representa uno de los retos más importantes a los que se enfrenta la medicina del siglo XXI, lo que preocupa enormemente a científicos y autoridades sanitarias. De no adoptarse medidas que consigan revertir la tendencia actual, las enfermedades infecciosas volverán a ser la principal causa de morbilidad y mortalidad para la humanidad. Esto provocará el paso a la ya denominada era post-antibiótica, que no sería más que el regreso a la era pre-antibiótica.

VIII. CAUSAS DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

La crisis actual planteada por la resistencia a los antibióticos es consecuencia inevitable de una conjunción de factores relacionados por un lado con las bacterias y por otro con la actuación del hombre (Michael *et al.*, 2014).

VIII.1. FACTORES RELACIONADOS CON LAS BACTERIAS

Los antepasados de las bacterias actuales aparecieron en la Tierra hace 3.500 millones de años, unos 1.000 millones de años después de que se formara el planeta, cuya edad se calcula en 4.600 millones. Llama la atención el periodo de tiempo relativamente corto durante el cual la Tierra estuvo deshabitada, sobre todo teniendo en cuenta las condiciones inhóspitas que imperaban en un principio. A pesar de los sucesivos cataclismos y extinciones que afectaron a formas de vida más evolucionadas, las bacterias han perdurado hasta nuestros días y continuarán haciéndolo sin duda mientras exista el planeta. Esto se debe a su enorme capacidad de adaptación ante situaciones desfavorables.

Debido a su pequeño tamaño, las bacterias son formas de vida sencilla, en comparación con los organismos superiores. Consideradas individualmente, las bacterias tienen una capacidad limitada de respuesta a los cambios ambientales ya que sus reducidos genomas carecen del enorme repertorio de genes accesorios cuyas funciones serían necesarias para responder a los retos que éstos plantean. Sin embargo, a nivel de población y comunidad, estos microorganismos destacan por su sorprendente capacidad de adaptación. Dicha capacidad descansa en el gran número de descendientes que se originan a consecuencia de la elevada tasa de reproducción. Por ello, aunque la posibilidad de que se produzca una mutación al azar en el genoma de una bacteria individual es muy baja, el elevado número de individuos asegura la presencia de múltiples mutaciones, neutras, perjudiciales o beneficiosas, a nivel poblacional. La alta tasa de reproducción garantiza, además, que los cambios favorables seleccionados lleguen a ser prevalentes en las comunidades bacterianas, que se encuentran en continua evolución (Michael *et al.*, 2014).

Junto con la mutación, una segunda fuente de variabilidad bacteriana reside en el enorme reservorio de genes adaptativos, que pueden ser movilizados entre los miembros de una misma especie o de diferentes especies (Gogarten *et al.*, 2002; Michael *et al.*, 2014). Estos genes, moneda de cambio del "capitalismo genético" mencionado anteriormente, están disponibles para las distintas comunidades, gracias a los

procesos de transferencia genética horizontal. Las funciones de sus productos pueden aportar soluciones prácticamente a cualquier reto al que se enfrenten las bacterias, incluidos los antibióticos (Baharoglu *et al.*, 2013).

VIII.2. FACTORES RELACIONADOS CON EL COMPORTAMIENTO HUMANO

La información disponible sobre las bacterias podría haber ayudado a limitar el impacto de la resistencia a los antibióticos. Sin embargo, el error cometido al infravalorarlas se alió a otros muchos factores hasta desembocar en la crisis actual (Michael *et al.*, 2014; Ventola, 2015).

VIII.2.1. Sobreutilización y Uso Indebido de los Antibióticos

Como se comentó anteriormente, ante el tratamiento antibiótico, solo las bacterias resistentes conseguirán sobrevivir y reproducirse, desplazando a las sensibles. De acuerdo con ello, la resistencia es una consecuencia inevitable del uso de los antibióticos en cualquier proporción y contexto. Sin embargo, cuanto más indiscriminado y persistente sea el uso mayor será la presión selectiva y en consecuencia la aparición de bacterias resistentes. Así, un importante factor a tener en cuenta es la **sobreutilización** de los antibióticos, tanto en medicina humana como en ganadería, acuicultura y agricultura. De hecho, estudios epidemiológicos han demostrado una relación directa entre el consumo de los antibióticos y la aparición y dispersión de bacterias resistentes.

VIII.2.1.1. Medicina Humana

Entre las prácticas que han contribuido a la sobreutilización de los antibióticos en medicina humana se incluye la prescripción empírica de antibióticos previa al diagnóstico correcto de la enfermedad, la identificación del agente causal y especialmente la determinación de su susceptibilidad a los antimicrobianos. Obviamente, un paciente con una infección grave que ponga en riesgo su vida requiere un tratamiento inmediato. A menudo este consiste en la utilización de antibióticos de amplio espectro o en la administración simultánea de más de un antibiótico, con la esperanza de que al menos uno de ellos controle al patógeno aún no identificado. Estos tratamientos se aplican normalmente, de manera controlada, a pacientes ingresados en hospitales, por lo que su impacto en la selección de resistencias es limitado. Mayor dimensión alcanza el uso empírico de antibióticos en medicina general, recetándolos a pacientes con infecciones agudas, no en base al diagnóstico sino a la experiencia del médico y la información disponible sobre la epidemiología local. Además, el uso de antibióticos administrados en la comunidad y también en hospitales tiene como efecto secundario seleccionar y mantener bacterias no patógenas con genes de resistencia, pertenecientes a nuestra microbiota normal o presentes en el ambiente. Estas, a su vez, se transforman en un importante reservorio de genes de resistencia para bacterias patógenas (Michael *et al.*, 2014; Prescott, 2014).

Junto con la sobreutilización, el **uso inapropiado de los antibióticos** contribuye también a la resistencia. Como

ejemplos destacan la prescripción innecesaria de antibióticos para tratar infecciones víricas, frente a las cuales no tienen ningún efecto, o el uso inadecuado por parte del paciente, al reducir la dosis o la duración del tratamiento. Esto permite que algunas bacterias sobrevivan y puedan desarrollar resistencia. En este contexto, es especialmente preocupante la automedicación, que se aplica en ausencia de un diagnóstico correcto, no se adhiere a la elección del antibiótico, dosificación y tiempo de administración adecuados, ni conlleva el seguimiento de la eficacia del tratamiento. La automedicación puede ocurrir en países donde la venta de antibióticos no se encuentra regulada. Sin embargo, en los tiempos de Internet, la compra *on line* permite el libre acceso a los antibióticos de manera ilegal, incluso en países donde se requiere receta médica para adquirirlos en farmacias.

VIII.2.1.2. Veterinaria, Producción Animal y Agricultura

La utilización de antibióticos en veterinaria, producción animal y agricultura está también contribuyendo a la selección de bacterias resistentes. Los antibióticos no solo se utilizan en veterinaria con fines curativos, para el tratamiento de las enfermedades que padecen los animales, sino también como metafilácticos y profilácticos (Aarestrup, 2005). La aplicación metafiláctica consiste en el tratamiento de animales sanos que pertenezcan al mismo grupo que otros clínicamente enfermos, para frenar así la dispersión de la enfermedad entre los que conviven en una misma explotación. En el caso de la profilaxis, el tratamiento se administra a animales sanos, con objeto de prevenir el desarrollo de enfermedades infecciosas en periodos de vulnerabilidad y estrés.

Tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo, los antibióticos se han utilizado o están aún siendo utilizados como promotores del crecimiento animal. Esta práctica tiene como objetivo aumentar la productividad, añadiéndolos rutinariamente como suplemento en agua y alimentos (Aarestrup, 2005). Los antibióticos utilizados como promotores del crecimiento tienen la capacidad de seleccionar bacterias resistentes en el animal, que podrán ser transferidas a humanos a través de la cadena alimentaria. De la misma manera, los antibióticos presentes en la carne, leche y otros alimentos de origen animal podrán seleccionar bacterias resistentes en el propio consumidor, pertenecientes por ejemplo a su microbiota normal. Sin embargo, más del 90% de los antibióticos que se dan a los animales son excretados en la orina o las heces y dispersados ampliamente, a través del estiércol, aguas superficiales y aguas profundas. Todo ello contribuye a la selección de bacterias resistentes, al igual que el uso más amplio y menos dirigido de los antibióticos en acuicultura y agricultura, alterando la ecología ambiental al incrementar el número de bacterias resistentes en relación a las susceptibles (Ventola, 2015). Afortunadamente, la utilización de antibióticos como promotores del crecimiento en producción animal fue prohibida en la UE a partir de 2006 (European Parliament & Council of the European Union, 2003), aunque esta práctica aún sigue vigente en muchos otros países.

VIII.2.1.3. Población y Globalización

Finalmente, otro factor a tener en cuenta es el aumento del número de habitantes a nivel mundial y el modo de vida actual. La población humana ha pasado de los casi 1.000 millones de habitantes que había a principios del siglo XIX a los 7.800 millones alcanzados en 2021. Este crecimiento ha ido acompañado de un importante proceso de urbanización, de modo que hacia el año 2007 más de la mitad de la población humana se había concentrado en las ciudades (Michael *et al.*, 2014). El elevado número de personas, viviendo en estrecha proximidad, provee la oportunidad para la rápida proliferación de las enfermedades infecciosas, como ya había ocurrido en el Neolítico, salvando las distancias.

Al riesgo que supone el aumento en el número de habitantes y la concentración de la población, es necesario añadir la globalización. Los viajes nacionales e internacionales, además de transportar a las personas a cualquier punto del planeta, transportan también a sus microbios. Así, toda la población mundial puede quedar expuesta a patógenos existentes y emergentes, para los cuales la humanidad es una diana asequible en toda la superficie del planeta. De la misma manera, la globalización del comercio, tanto de animales como de alimentos, contribuye de manera muy significativa a la dispersión de los agentes patógenos en general y de las bacterias resistentes en particular.

IX. PREVENCIÓN Y CONTROL

Cabe destacar que la amenaza global de la resistencia a los antibióticos guarda importantes analogías con la amenaza global del cambio climático, debido a la acumulación de dióxido de carbono y gases invernadero. Como la resistencia a antibióticos, el cambio climático deriva de múltiples causas con numerosos contribuyentes; está aumentando a un ritmo considerable, muestra evidencias de ser auto-sostenible y puede llegar a tener consecuencias catastróficas. La humanidad posee los medios necesarios para combatir ambas amenazas, pero la solución a problemas tan complejos requiere la aplicación conjunta de múltiples intervenciones, ninguna de las cuales por sí sola, tendría un impacto significativo (Prescot, 2014).

IX.1. PLAN DE ACCIÓN MUNDIAL SOBRE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

En el caso de la resistencia a antibióticos, la Asamblea Mundial de la Salud, órgano decisorio supremo de la OMS, en su reunión de mayo de 2015 adoptó el “**Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos**” (OMS, 2016). Este Plan, que incluyen no solo a los antibióticos sino también a los antivirales, los antifúngicos y los antiprotozoarios, adopta el concepto “**Una Salud**” (One Health en inglés). Esta se define como los esfuerzos de colaboración de múltiples disciplinas y estamentos que trabajan a nivel local, nacional y mundial para lograr la salud óptima de las personas, los animales y el medio ambiente (Figura 23). En concreto se destaca la necesidad de implicar a numerosos sectores (médico, veterinario, agrícola, farmacéutico, financiero y medio ambiental) así como a los agentes internacionales y a los consumidores bien informados.

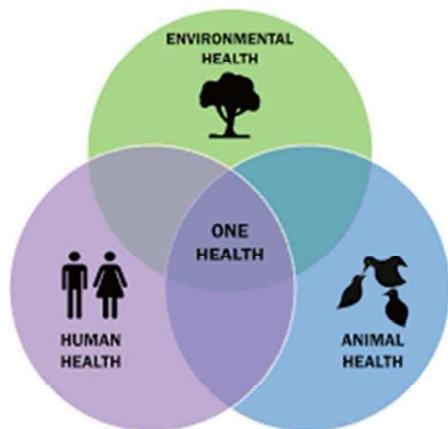


Figura 23. El concepto “Una Salud” reconoce la conexión e interdependencia existente entre salud humana, animal y del medio ambiente (tomado de https://es.wikipedia.org/wiki/Una_Salud).

El **objetivo general** del Plan es velar para que se mantenga la capacidad de tratar y prevenir las enfermedades infecciosas con medicamentos que sean eficaces y seguros, se utilicen de forma responsable y sean asequibles a todas las personas que los necesiten. Para conseguir el objetivo general, se han establecido cinco **objetivos estratégicos**:

1. **Mejorar la concienciación y la comprensión con respecto a la resistencia a los antimicrobianos a través de una comunicación, educación y formación efectivas.** Se trata de aumentar la concienciación sobre el problema y fomentar un cambio de comportamiento no solo en el personal implicado en salud humana, animal y prácticas agrícolas, sino también en los propios consumidores. Se propone, además, introducir la resistencia a los antimicrobianos en los planes escolares, para fomentar la comprensión y concienciación desde las etapas tempranas del proceso educativo. Dentro de esta estrategia, entre otras actuaciones se instauró la “Semana mundial de concienciación de los antimicrobianos”.
2. **Reforzar los conocimientos y la base científica a través de la vigilancia y la investigación.** Al idear el Plan, se detectaron una serie de carencias relativas a los siguientes aspectos, que será necesario subsanar:
 - i) Información sobre la incidencia, la prevalencia y las pautas geográficas de la resistencia, así como sobre los patógenos resistentes. Los datos servirán como guía para orientar el tratamiento de los pacientes, adoptar medidas a nivel local, regional y nacional y supervisar la eficacia de las intervenciones.
 - ii) Conocimientos sobre la aparición y propagación de la resistencia entre seres humanos, animales, alimentos y medio ambiente.
 - iii) Capacidad de caracterizar con rapidez las resistencias de nueva aparición y de comprender los mecanismos subyacentes.
 - iv) Estudios clínicos sobre los tratamientos y la prevención de las enfermedades infecciosas.

- iv) Investigación básica y traslación de los resultados que sirvan de apoyo para elaborar nuevos tratamientos, nuevos métodos de diagnóstico y nuevas vacunas. Además, investigación sobre alternativas a los usos no terapéuticos de los antibióticos en ganadería, agricultura y acuicultura.
- v) Investigación económica para evaluar el costo de la resistencia y los costos/beneficios del Plan de Acción.

3. **Reducir la incidencia de infecciones con medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención.** Entre estas últimas cabe destacar la enorme importancia de las vacunas, cuya seguridad y eficacia ha sido sobradamente demostrada desde su descubrimiento por Jenner a finales del siglo XVIII hasta el momento actual, dominado por la pandemia del COVID-19. Las vacunas, cuyo objetivo es ayudar a nuestras defensas, constituyen una herramienta esencial para combatir la resistencia a los antibióticos, limitando su utilización. Las ya existentes pueden prevenir enfermedades infecciosas cuyo tratamiento requeriría el uso de dichos compuestos así como las infecciones víricas que son tratadas a menudo con antibióticos de manera incorrecta. Por otro lado, el desarrollo de vacunas nuevas o mejoradas podrán llegar a prevenir infecciones por bacterias resistentes, difíciles de tratar o para las cuales no exista tratamiento en la actualidad.

Otras muchas medidas, entre las que se incluyen el lavado de manos e higiene general, ventilación, depuración del agua de consumo, el saneamiento de aguas residuales y las relativas a la higiene y seguridad alimentaria, resultan también imprescindibles para la prevención de las enfermedades infecciosas.

4. **Utilizar de forma óptima los medicamentos antimicrobianos en la salud humana y animal.** A pesar de las medidas adoptadas por algunos países, incluidos los pertenecientes a la Unión Europea, el uso de antibióticos en seres humanos, animales domésticos, acuicultura y la agricultura sigue en aumento en todo el mundo.

Con el fin de apoyar a los países en la consecución de este objetivo, un comité de expertos de la OMS elaboró una lista de antimicrobianos distribuyéndolos en categorías (Figura 24), establecidas en base a su importancia en medicina humana (WHO, 2018).



Figura 24. Clasificación de los antibióticos en distintas categorías de acuerdo con su importancia en medicina humana (basado en <https://www.who.int/foodsafety/publications/WHO-CIA-list-6flyer-ES.pdf>).

El documento va dirigido a las autoridades en salud pública y salud animal, a personal médico y veterinario, así como a cualquier otra persona o entidad implicada en la gestión de los antimicrobianos. El objetivo es asegurar que todos los antimicrobianos, especialmente los de importancia crítica en salud humana, se utilizan de manera prudente no solo en medicina humana sino también en veterinaria. Posteriormente, la OMS ofertó una nueva herramienta para facilitar la selección, por parte del personal sanitario, del antibiótico correcto en el momento adecuado (<https://aware.essentialmeds.org/list>). Para ello se elaboró un listado de 180 antibióticos que se distribuyeron en tres grupos, reunidos bajo el acrónimo **AWaRe**, del inglés **Access**, **Watch** y **Reserve**, lo que significa de acceso, bajo vigilancia y de reserva en español (Tabla 2). Los antibióticos de acceso deben estar disponibles en cualquier momento para cualquier sistema de salud, a un precio asequible; los antibióticos bajo vigilancia deben usarse con moderación; mientras que los antibióticos de reserva son el último recurso para el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por bacterias multi-resistentes, cuando no existe otra alternativa efectiva o segura.

La meta de esta nueva herramienta es conseguir que al menos el 60% de los antibióticos consumidos a nivel mundial pertenezcan al grupo de acceso. Estos antibióticos son de espectro reducido (o sea, actúan contra bacterias específicas), lo que disminuye el riesgo de aparición de resistencias. Además, su precio es relativamente bajo, al estar disponibles en formulaciones genéricas. De manera inversa, la propuesta busca reducir el uso de los antibióticos bajo vigilancia y de reserva para preservar su eficacia.

Tabla 2. Clasificación de los antibióticos en los grupos AWaRe llevada a cabo por la OMS.

DE ACCESO	48 antibióticos Activos frente a numerosos patógenos Opción preferente frente a las 25 infecciones más comunes Deben estar disponibles en todo momento, a un precio asequible (formulaciones genéricas) y con calidad asegurada Bajo riesgo de selección de bacterias resistentes
BAJO VIGILANCIA	110 antibióticos Deben usarse con moderación, solo en circunstancias específicas y limitadas Mayoría de los categorizados como de importancia crítica y máxima prioridad en medicina humana y veterinaria Mayor riesgo de selección de bacterias resistencia
DE RESERVA	22 antibióticos Deben usarse solo como opción de último recurso para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias multiresistentes, cuando no existe alternativa Deben usarse solo para pacientes concretos en entornos concretos

(Elaboración propia, basada en <https://adoptaware.org/>).

5. Preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países y aumentar la inversión en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones. De hecho, el Plan de acción mundial de la

OMS no solo reconoce y aborda la variabilidad de los recursos de que disponen las diferentes naciones para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos, sino también los factores económicos que desalientan el desarrollo de productos de recambio por parte de la industria farmacéutica. En este contexto, la OMS publicó en el año 2020 un informe sobre los compuestos antibacterianos, tradicionales y no tradicionales (como bacteriófagos o enzimas fágicas, inhibidores de factores de virulencia, compuestos inmunomoduladores, agentes moduladores de la microbiota, etc.) que se encuentran en las fases preclínica y clínica de desarrollo (WHO, 2021). El informe evalúa también su validez para el tratamiento de las infecciones causadas por las bacterias prioritarias de la OMS (Tabla 1), además de *M. tuberculosis* y *Clostridioides difficile*. Esta última forma parte de la microbiota de nuestro intestino donde se localiza sin causar enfermedad. La toma de antibióticos mata o inhibe el crecimiento de numerosas bacterias de la microbiota. Sin embargo, *C. difficile*, dada su elevada resistencia, puede multiplicarse activamente ocasionando enfermedad asociada a la producción de toxinas. Cabe destacar que dos de las últimas familias de antibióticos introducidas en clínica, las diarilquinolinas y las lipiarrmicinas (Figura 15), son activas frente a *M. tuberculosis* y *C. difficile*, respectivamente.

A la hora de elaborar el informe 43 compuestos estaban en fase clínica, 26 activos frente a las bacterias prioritarias de la OMS, 12 frente a *M. tuberculosis* y cinco frente a *C. difficile*. Aunque algunos de ellos ya han sido aprobados para su utilización en medicina, y muchos otros se encontraban en fase preclínica, la conclusión alcanzada es que resultan insuficientes para combatir el problema que plantea la resistencia. Además, el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos se encuentra actualmente en manos de medianas y pequeñas empresas, que normalmente se enfrentan a graves problemas de financiación, particularmente en las últimas etapas del desarrollo. Un inconveniente adicional al que deben enfrentarse es que la mayoría de los nuevos antibióticos pertenecen al grupo de reserva, hecho que limitará las ventas, en caso de ser aprobados.

Nuevamente, será necesaria una actuación coordinada a nivel global para ofertar incentivos económicos a las empresas, que aseguren el desarrollo de nuevos productos innovadores con claros beneficios para la práctica clínica. Como primer paso, la OMS en colaboración con el Banco Europeo de Inversiones y el “Welcome Trust” (organización benéfica de investigación biomédica con sede en Londres), puso en marcha la denominada “AMR Action Fund” (Fondo de Acción frente a la resistencia a los antibióticos). Mediante la incorporación de nuevos accionistas, la actuación prevé una inversión de 1.000 millones de dólares para acelerar la investigación y desarrollo de nuevos compuestos antibacterianos. El objetivo final es poner en el mercado entre dos y cuatro nuevos antibióticos durante la presente década. Poniendo el foco tanto en los patógenos prioritarios como en los tratamientos innovativos, dichos compuestos deberían

cumplir una serie de criterios, como son ausencia de resistencia cruzada con otros agentes antibacterianos, actuación sobre nuevas dianas, presentar nuevos mecanismos de acción y pertenecer a nuevas clases o familias.

IX.2. PLAN NACIONAL FRENTE A LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS (PRAN)

De acuerdo con la estrategia global propiciada por la OMS, combatir la resistencia a los antibióticos es también una prioridad de la UE. En este contexto, España al igual que otros Estados Miembro, ha puesto en marcha en 2014 el **Plan Nacional frente a la Resistencia a Antibióticos (PRAN)** (Figura 25), que establece seis líneas estratégicas o de acción (<https://www.resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/plan-nacional-frente-la-resistencia-los-antibioticos-pran-2019-2021>):

1. **Vigilancia** del consumo de antibióticos y de las bacterias resistentes, no solo en hospitales y centros de salud sino también en las explotaciones ganaderas.
2. **Control**, mediante la promoción de programas de uso prudente de los antibióticos (PROA) y creación de guías de prescripción.
3. **Prevención** y diagnóstico rápido de las enfermedades infecciosas.
4. **Investigación**, para mejorar el conocimiento de las causas y las consecuencias de la aparición y diseminación de la resistencia a los antibióticos y para impulsar el desarrollo de nuevos antibióticos y alternativas a ellos en el tratamiento de las enfermedades infecciosas.
5. **Formación** continuada para todos los profesionales de la salud en todas las etapas de su carrera.
6. **Comunicación** que permita sensibilizar al consumidor sobre el problema de la resistencia a los antibióticos y la necesidad del uso correcto de los mismos. Se llevan a cabo campañas de comunicación integral, dirigidas tanto al público en general como a sectores específicos: niños, jóvenes, ancianos, dueños de mascotas, productores del sector primario, etc.



Plan Nacional Resistencia Antibióticos

Figura 25. Logotipo del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (tomado de <https://www.msbs.gob.es/campanas/campanas16/AntibioticosUsoAdecuado.htm>)

Dentro de la segunda línea estratégica, una de las acciones prioritarias del PRAN es la implantación en el ámbito de la medicina humana de “**Programas de optimización del uso de los antimicrobianos**” (PROA), que se están llevando a cabo tanto en hospitales como en atención primaria. Siguiendo las directrices de la OMS, los PROA tienen como misión

promover el uso prudente de los antibióticos, mejorar los resultados de los pacientes, reducir la resistencia a los antimicrobianos, las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria y los gastos sanitarios. Hoy en día, los PROA constituyen uno de los tres pilares en los que se apoya un método integrado para fortalecer los sistemas de salud. Los otros dos son la prevención y control de infecciones (PCI) y la seguridad de los medicamentos y de los pacientes. Para conseguir sus objetivos, los PROA utilizan como guía la lista AWaRe de la OMS y concentran sus mayores esfuerzos en los antibióticos de los grupos bajo vigilancia y de reserva.

Como ejemplo del éxito de uno de estos programas en nuestra comunidad autónoma, cabe destacar el instaurado en 2019 en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Desde la puesta en marcha del PROA, un equipo multidisciplinar de microbiólogos, farmacéuticos, internistas, intensivistas, etc. tiene reuniones diarias en las que se revisan las pautas antibióticas de los pacientes ingresados en el hospital, con especial énfasis en aquellos críticos o de riesgo (oncohematológicos, trasplantados, etc...) y/o con tratamientos de amplio espectro o de larga duración. Esto ha redundado en la seguridad de los pacientes, consiguiendo además una reducción significativa del consumo de antibióticos de amplio espectro categorizados como “bajo vigilancia” o “de reserva” (Tabla 2), entre los que se encuentran las fluoroquinolonas, las carbapenemas o la colistina.

A nivel nacional, de acuerdo con estimaciones del PRAN, el consumo total de antibióticos en salud humana se redujo un 7,2% entre los años 2015 y 2018. Este dato confirma una tendencia decreciente, aunque España aún sigue siendo uno de los países de la UE donde el consumo de antibióticos es más elevado.

En el campo de la sanidad animal, también se están realizando importantes esfuerzos para disminuir el consumo de antibióticos. En concreto, se ha mejorado el sistema nacional de recogida de datos de ventas de antibióticos de uso veterinario, se está trabajando en la implantación de un sistema nacional de recogida de datos de prescripción veterinaria de antibióticos y se han puesto en marcha los Programa REDUCE en distintos sectores ganaderos. Estos últimos han permitido disminuir las ventas de antibióticos en un 32,4% entre 2014 y 2017, reducción importante que refleja un cambio de tendencia significativo. En este sentido cabe destacar un acuerdo firmado por el 80% de las empresas del sector porcino para la “Reducción del Uso de Colistina”, que permitió una disminución de más del 97% durante el periodo 2015-2018. Este hecho tiene una gran relevancia ya que la colistina es un antibiótico categorizado por la OMS como de importancia crítica y máxima prioridad. Introducida en medicina humana a raíz de su descubrimiento hace más de 50 años, su uso fue posteriormente descartado debido a su toxicidad a nivel de riñón y sistema nervioso. A pesar de ello, la colistina fue recientemente reintroducida en la práctica clínica como antibiótico de último recurso para el tratamiento de bacterias Gram negativas multi-resistentes que causan infecciones graves en hospitales. Este antibiótico se utilizó en veterinaria durante décadas, para combatir infecciones del ganado porcino y vacuno. Esto ha conducido a la selección de bacterias

resistentes en animales destinados al consumo, desde los cuales pueden transmitirse a seres humanos a través de la cadena alimentaria. Particularmente preocupante es la reciente detección de genes de resistencia plasmídica a colistina, que pueden dispersarse eficazmente entre bacterias mediante transferencia genética horizontal (Liu *et al.*, 2016). Por todo ello, los esfuerzos encaminados a la reducción del consumo de este antibiótico, con el fin de frenar la propagación de la resistencia, son esenciales para preservar su eficacia en medicina humana.

Otra de las actividades del PRAN encaminada a potenciar el uso prudente de los antibióticos consiste en concienciar a la población general, al personal sanitario y a los responsables políticos sobre la amenaza que supone la resistencia. En este contexto se instauró el “**Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos**”, que se celebra el 18 de noviembre de cada año en los diferentes Estados Miembro, incluida España (Figura 26). La campaña de 2021, con el lema "Antibióticos: tómatelos en serio", alcanzó una gran cobertura en la prensa, la radio, la televisión, los medios digitales y las redes sociales.



Una iniciativa europea para la salud 

Figura 26. Logotipo del día europeo para el uso prudente de los antibióticos (tomado de <https://www.mscbs.gob.es/campanas/campanas16/AntibioticosUsoAdecuado.htm>)

X. LA MICROBIOLOGÍA AL SERVICIO DE LA SOCIEDAD ASTURIANA

Aunque el panorama actual de la resistencia a antibióticos invita al pesimismo y el futuro de su utilidad puede parecer incierto, existen motivos para el optimismo.

Finalizada hace tiempo la edad de oro de los antibióticos, estamos actualmente inmersos en lo que algunos consideran como la edad de oro de la Microbiología. En el campo de la resistencia, el auge de la Microbiología se apoya en un número asombroso de nuevas tecnologías que permiten la rápida identificación de los agentes patógenos, clones o variantes de alto riesgo y genes de resistencia, la detección de nuevos genes y mecanismos de resistencia y la identificación del “talón de Aquiles” de diferentes patógenos (Prescot, 2014). En todo ello desempeñan un papel fundamental las tecnologías “ómicas”, gracias al desarrollo de nuevos métodos de secuenciación masiva que aportan una ingente cantidad de información, en un tiempo reducido a un costo razonable.

Nuestro grupo de investigación de la Universidad de Oviedo (UO), trabajando en colaboración con distintos

hospitales de la región, principalmente el HUCA, y con el Laboratorio de Salud Pública (LSP), dependiente de la Agencia de Seguridad Alimentaria, Sanidad Ambiental y Consumo del Principado de Asturias, está utilizando técnicas experimentales tradicionales junto con secuenciación genómica para el estudio de bacterias patógenas y el seguimiento de la resistencia a los antibióticos en nuestra región. En colaboración con el HUCA nos centramos en casi todas las bacterias del grupo ESCAPE, en concreto *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii* y *Enterobacter* spp., estableciendo su incidencia, profundizando en el conocimiento de sus mecanismos de resistencia y ayudando a evaluar la eficacia de las medidas implementadas para su control. En colaboración con el LSP, llevamos varias décadas realizando el seguimiento epidemiológico y estudio detallado de una de las bacterias patógenas más importantes entre las transmitidas por alimentos, *S. enterica* (Figura 27).

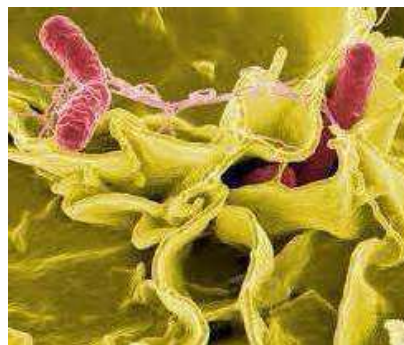


Figura 27. Invasión de una célula epitelial humana por *Salmonella enterica*. Se observan las estructuras a modo de embudo (en amarillo) provocadas por la bacteria (en rosa) al actuar sobre la membrana de la célula eucariota, utilizándolas para penetrar en su interior (tomado de https://es.wikipedia.org/wiki/Salmonella_enterica).

En ambos casos, nuestra aportación se enmarca en el segundo objetivo estratégico del “Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos” de la OMS: “Reforzar los conocimientos de la resistencia a antimicrobianos y la base científica a través de la vigilancia y la investigación”. A modo de ejemplo de la investigación que estamos llevando a comentaré tres estudios.

El primero de ellos se centró en *Escherichia coli*, una de las bacterias que causa mayor número de infecciones en los hospitales, desempeñando a la vez un importante papel en la dispersión de genes de resistencia a antibióticos (de Toro *et al.*, 2017). El principal valor de la investigación consistió en la aplicación de herramientas bioinformáticas de última generación para analizar los mecanismos de resistencia a antibióticos en bacterias procedentes de pacientes ingresados en el HUCA o atendidos en Centros de Salud vinculados a dicho hospital. Además, se procedió a la evaluación de estas técnicas en comparación con herramientas clásicas de biología molecular. El estudio, coordinado por la UO, se llevó a cabo en colaboración con investigadores del HUCA, las Universidades de Cantabria y Santiago de Compostela (Campus de Lugo) y la Plataforma Genómica y Bioinformática del Centro de

Investigación Biomédica de la Rioja. Las bacterias analizadas eran resistentes a la mayor parte de los antibióticos disponibles, incluyendo las carbapenemas utilizadas para el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias multi-resistentes en hospitales. Estos antibióticos han sido categorizados por la OMS como de importancia crítica y gran prioridad en medicina humana. Muchos de los genes de resistencia, incluido el que confiere resistencia a carbapenemas, se localizaron en plásmidos que, como se comentó anteriormente, son elementos genéticos móviles que pueden dispersarse entre bacterias contribuyendo muy significativamente al problema de la resistencia (Figura 28).

El trabajo fue distinguido en 2019 con el premio nacional a la mejor publicación científica en el campo de la resistencia a antibióticos. Dicho premio es convocado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios a través del PRAN. La entrega tuvo lugar el 18 de Noviembre de 2019 en el Ministerio de Sanidad, dentro del programa de actos de la Jornada del Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos.

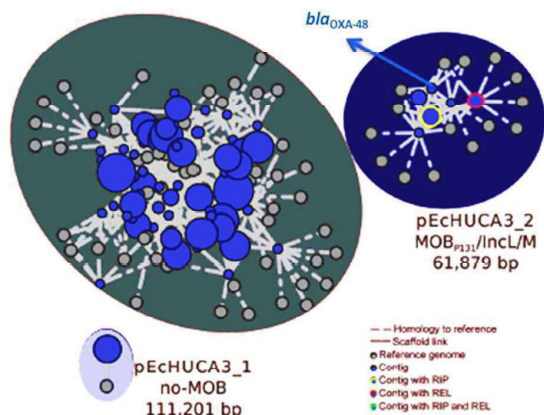


Figura 28. Reconstrucción del genoma de *Escherichia coli* EchUCA3, una bacteria resistente a múltiples antibióticos incluidas las carbapenemas. La reconstrucción, llevada a cabo con PLACNETw (<https://castillo.dicom.unican.es/upload/>), identifica el cromosoma (óvalo mayor) y dos plásmidos. Uno de ellos (pEcHUCA3_2) contiene el gen de resistencia a carbapenemas (*bla*_{OXA-48}) (elaboración propia).

El segundo trabajo a destacar se llevó a cabo con el fin de evaluar la eficacia a largo plazo de una serie de medidas instauradas en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del HUCA con objeto de reducir la prevalencia de *A. baumannii* resistente a carbapenemas (CRAB) (Rodríguez-Lucas *et al.*, 2021). Esta bacteria se incluye entre las de prioridad 1 (crítica) en la lista de la OMS (Tabla 1) y pertenece al grupo ESKAPE (Figura 22). La UCI del HUCA había sufrido durante más de 18 años una epidemia por CRAB (*Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii*), a pesar de aplicar las medidas estándar de control de infección: cultivos periódicos de vigilancia activa, aislamiento de contacto de pacientes infectados/colonizados, programas de descontaminación ambiental, higiene de manos y formación continuada del personal de la unidad (Escudero *et al.*, 2017). La dificultad

para erradicar esta bacteria se debe, entre otros factores a su larga supervivencia en materiales inanimados, muchos de los cuales son además de difícil limpieza (respiradores, tensiómetros, etc.).

La intervención, instaurada en abril de 2016 y mantenida hasta la fecha, se basó principalmente en observar las medidas de control de infección estándar mencionadas anteriormente y bloquear los boxes durante dos días tras las altas de pacientes de la unidad, con el fin de realizar al menos cuatro limpiezas terminales antes del siguiente ingreso, seis si el paciente dado de alta había estado colonizado/infectado por una bacteria multi-resistente y hasta 12 si lo había estado por CRAB. Además, en los boxes cerrados donde era posible llevar a cabo la desinfección con peróxido de hidrogeno, ésta se hizo durante uno o dos días al mes (Escudero *et al.*, 2017).

El trabajo retrospectivo realizado por nuestro grupo demostró la eficacia de dicha intervención (Rodríguez-Lucas *et al.*, 2021). Así, durante el periodo de estudio (2015-2018) se detectó una drástica disminución en el número de CRAB, especialmente marcada en la UCI, principal nicho de esta bacteria, pero también importante en el resto del hospital. De hecho, los aislados de CRAB obtenidos en la UCI desde la intervención fueron recuperados de pacientes infectados o colonizados por CRAB antes de su ingreso en esta unidad. El estudio puso de manifiesto, además, la reducción del consumo de colistina. Como se comentó anteriormente, se trata de un antibiótico de último recurso que se utiliza cuando no existe ninguna otra alternativa para el tratamiento de infecciones graves causadas por bacterias Gram negativas en hospitales. Este trabajo demuestra claramente como el cumplimiento del objetivo estratégico 3 de la OMS “Reducir la incidencia de infecciones con medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención” puede contribuir a la reducción del consumo de antibióticos, fundamental para el control de la resistencia.

El tercer ejemplo seleccionado es un estudio realizado en colaboración con el LSP, cuyo objetivo fue determinar la prevalencia de la resistencia a colistina en *S. enterica* procedente de alimentos del Principado de Asturias (Vázquez *et al.*, 2022). Muchos de los miembros de esta especie se encuentran ampliamente distribuidos en animales domésticos. Por ello, *S. enterica* puede adquirir resistencia a colistina en el reservorio animal y transmitirse a seres humanos a través del consumo de alimentos de origen animal. Una vez en humanos, *S. enterica*, además de causar enfermedad, podrá transferir la resistencia a otras bacterias, incluyendo *E. coli*, *Enterobacter* y *Klebsiella* que, como se comentó anteriormente, causan serios problemas en hospitales, y también a miembros de nuestra propia microbiota.

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo pusieron de manifiesto un importante descenso en el número de aislamientos de *S. enterica* encontrados en alimentos de Asturias durante el periodo de estudio (2004-2019). Esta tendencia favorable se debe probablemente a la implementación de la legislación de la UE encaminada al seguimiento y control de *S. enterica* a lo largo de la cadena alimentaria (European Commission, 2005; Hugas and Beloeil, 2014). Por otro lado, aunque la frecuencia de la resistencia a colistina fue baja (2,2%), se constató la presencia en derivados

cárnicos de aislamientos portadores de genes de resistencia a este antibiótico, localizados en plásmidos transferibles. Las iniciativas basadas en el concepto de Una Salud resultan esenciales para evitar la dispersión de estas bacterias patógenas y de los genes de resistencia que contienen. En el Principado de Asturias la reducción del número de aislamientos de *S. enterica* recuperados de alimentos, junto con la baja incidencia de resistencia a colistina, pone de manifiesto la eficacia de dichas medidas adoptadas a nivel regional.

En resumen, el trabajo resultante de la colaboración entre la UO, el HUCA, otros hospitales de Asturias y el LSP, mantenida a lo largo de más de 20 años, ha generado una gran cantidad de información que, puesta al servicio de las autoridades y del personal sanitario, puede redundar en un claro beneficio para la salud de la sociedad asturiana.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la Dra. M. Carmen Mendoza (Catedrática de Microbiología jubilada, que inició la línea de investigación de “Epidemiología Molecular y Resistencia” en *Salmonella* y otras enterobacterias, así como en *S. aureus* en la UO), a la Dra. Rosaura Rodicio (Catedrática de Bioquímica y Biología Molecular de la UO), al Dr. Javier Fernández Domínguez (Facultativo Especialista Adjunto del Servicio de Microbiología del HUCA, responsable de la sección de antibiogramas y miembro del equipo PRAN), al Dr. Carlos Rodríguez-Lucas (Facultativo Especialista Adjunto del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Cabueñes, Gijón) y al Dr. Abelardo Margolles (Profesor de Investigación adscrito al Instituto de Productos Lácteos de Asturias, IPLA-CSIC). Todos ellos han revisado este artículo contribuyendo a mejorarlo, al aportar interesantes comentarios y sugerencias. Estoy además en deuda con todas las personas que a lo largo de los años realizaron conmigo su Tesis Doctoral, tanto en el campo de *Streptomyces*, principal bacteria productora de antibióticos, como en el campo de la resistencia a los mismos. Mis conocimientos sobre el tema se deben en gran medida a su excelente trabajo, dedicación y estímulo.

REFERENCIAS

- Aarestrup, F.M. (2005). Veterinary drug usage and antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 96: 271-281.
- Aminov, R.I. (2010). A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 1: 134.
- Baharoglu, Z., Garriss, G. and Mazel, D. (2013). Multiple pathways of genome plasticity leading to development of antibiotic resistance. *Antibiotics* 2: 288-315.
- Baquero, F. (2004). From pieces to patterns: Evolutionary engineering in bacterial pathogens. *Nat. Rev. Microbiol.* 2: 510-518.
- Baquero, F., Blázquez, J. and Martínez, J.L. (2002). Mutación y resistencia a antibióticos. *Investig. Cienc.* 315: 72-78.
- BBC Mundo - Sucedió en el Siglo XX - El siglo de la salud. BBC Mundo.com. Disponible en <https://www.bbc.co.uk/spanish/seriesigloxx02a.shtml>.
- Bondí, J.A. and Dietz, C.C. (1945). Penicillin resistant staphylococci. *Proc. Royal Soc. Exper. Biol. Med.* 60: 55-58.
- Carattoli, A. (2001). Importance of integrons in the diffusion of resistance. *Vet. Res.* 32: 243-59.
- Cassini, A., Högberg, L.D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G.S., Colomb-Cotinat, M., Kretzschmar, M.E., Devleeschauwer, B., Cecchini, M., Ouakrim, D.A., Oliveira, T.C., Struelens, M.J., Suetens, C. and Monnet, D.L.; Burden of AMR Collaborative Group. (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet. Infect. Dis.* 19: 56-66.
- Chain, E., Florey, H., Gardner, A., Heatley, N., Jennings, M., Orr-Ewing, J. and Sanders, A.G. (1940). Penicillin as a chemotherapeutic agent. *Lancet* 236: 226.228.
- Cox, G. and Wright, G.D. (2013). Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int. J. Med. Microbiol.* 303: 287-92.
- Curtis, R. and Jones, J. (2007). Robert Robinson and penicillin: an unnoticed document in the saga of its structure. *J. Pept. Sci.* 13: 769-775.
- D'Costa, V.M., King, C.E., Kalan, L., Morar, M., Sung, W.L.S., Schwarz, C., Froese, D., Zazula, G., Calmels, F., Debruyne, R., Golding, G.B., Poinar, H.N. and Wright, G.D. (2011). Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 477: 457-461.
- de Toro, M., Fernández, J., García, V., Mora, A., Blanco, J., de la Cruz, F. and Rodicio, M.R. (2017). Whole genome sequencing, molecular typing and in vivo virulence of OXA-48-producing *Escherichia coli* isolates including ST131 H30-Rx, H22 and H41 subclones. *Sci. Rep.* 7: 12103.
- Domagk, G. (1935). Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 61: 250.
- Ehrlich, P. and Hata, S. (1910). Die Experimentelle Chemotherapie der Spirillosen. Berlin: Julius Springer.
- European Parliament & Council of the European Union (2003). Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition. *OJEU* 268: 29-43.
- European Commission (2005). Commission regulation (EC) No 2073/2005 of 15 November 2005 on Microbiological Criteria for Foodstuffs: *OJEU. L* 338 22.12.2005. Luxembourg: European Commission, 1-26.
- Escudero, D., Cofiño, L., Forcelledo, L., Quindós, B., Calleja, C. and Martín, L. (2017). Control of an *Acinetobacter baumannii* multidrug resistance endemic in the ICU. Recalling the obvious. *Med. Intensiva* 41: 497-499.
- Fleming, A. (1929). On antibacterial action of culture of *Penicillium*, with special reference to their use in isolation of *B. influenzae*. *Br. J. Exp. Pathol.* 10: 226-236.
- Gogarten, J.P., Doolittle, W.F. and Lawrence, J.G. (2002). Prokaryote evolution in light of gene transfer. *Mol. Biol. Evol.* 19: 2226-2228.
- Hodgkin, D.C. (1949). X-ray crystallographic investigation of the structure of penicillin. *Adv. Sci.* 6: 85-89.
- Hugas, M. and Beloeil, P. (2014). Controlling *Salmonella* along the food chain in the European Union – progress over the last ten years. *Euro. Surveill.* 19: 20804.
- Hutchings, M.I., Andrew, W., Truman, A.W. and Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: past, present and future. *Curr. Opin. Microbiol.* 51: 72-80.
- Kirby, W.M.M. (1944). Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci. *Science* 99: 452-453.
- Liu, Y.Y., Wang, Y., Walsh, T.R., Yi, L.X., Zhang, R., Spencer, J., Doi, Y., Tian, G., Dong, B., Huang, X., Yu, L.F., Gu, D., Ren, H., Chen, X., Lv, L., He, D., Zhou, H., Liang, Z., Liu, J.H. and Shen, J. (2016). Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect. Dis.* 16: 161-168.
- Lloyd, N.C., Morgan, H.W., Nicholson, B.K. and Ronimus, R.S. (2005). The composition of Ehrlich's Salvarsan: resolution of a century-old debate. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 44: 941-944.
- Martínez N., Mendoza, M.C., Rodríguez, I., Soto, S., Bances, M. and Rodicio, M.R. (2007). Detailed structure of integrons and transposons carried by large conjugative plasmids responsible for multidrug resistance in diverse genomic types of *Salmonella enterica* serovar Brandenburg. *J. Antimicrob. Chemother.* 60: 1227-34.
- Martínez, J.L. and Baquero, F. (2009). Antibiotics and the evolution of antibiotic resistance. In: *ELS*. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester.
- Michael, C.A., Dominey-Howes, D. and Labbate, M. (2014). The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health.* 2: 145.
- OMS (2016). Plan de acción mundial sobre la Resistencia a los antimicrobianos. Organización Mundial de la Salud. Disponible en <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255204>.
- O'Neill, J. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Disponible en: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_cover%20cover.pdf.
- OECD (2018). Stemming the superbug tide: Just a few dollars more. OECD Health Policy Studies. Paris: OECD Publishing.

- Oteo, J., Bou, G., Chaves, F. and Oliver, A. (2016). Métodos microbiológicos para la vigilancia del estado de portador de bacterias multirresistentes. *SEIMC* 35: 667-675.
- Otten, H. (1986). Domagk and the development of the sulphonamides. *J. Antimicrob. Chemother.* 17: 689-696.
- Partridge, S.R., Kwong, S.M., Firth, N. and Jensenc, S.O. (2018). Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 31:e00088-17.
- Piret, J. and Bolvin, G. (2021). Pandemics throughout history. *Front. Microbiol.* 11: 631736. doi: 10.3389/fmicb.2020.631736.
- Prescot, J.F. (2014). The resistance tsunami, antimicrobial stewardship, and the golden age of microbiology. *Vet. Microbiol.* 171: 273-278.
- Rammelkamp, C.H. and Maxon, T. (1942). Resistance of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. *Exp. Biol. Med.* 51: 386-389.
- Rice, L.B. (2008). Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J. Infect. Dis.* 197: 1079-1081.
- Rodicio, M.R., Herrero, A., Rodríguez, I., García, P., Montero, I., Beutlich, J., Rodicio, R., Guerra, B. and Mendoza, M.C. (2011). Acquisition of antimicrobial resistance determinants by virulence plasmids specific for nontyphoid serovars of *Salmonella enterica*. *Rev. Med. Microbiol.* 22: 55-65.
- Rodríguez, I., Martín, M.C., Mendoza, M.C. and Rodicio, M.R. (2006). Class 1 and class 2 integrons in non-prevalent serovars of *Salmonella enterica*: structure and association with transposons and plasmids. *J. Antimicrob. Chemother.* 58: 1124-1132.
- Rodríguez-Lucas, C., Rodicio, M.R., Vázquez, X., Escudero, D., Quindós, B., Alaguero, M. and Fernández, J. (2021). Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* carrying *bla_{OXA-23}*-like and *armA* in a hospital after an intervention in the intensive care unit which ended a long-standing endemicity. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 40: 385-389.
- Tampa, M., Sarbu, I., Matei, C., Benea, V. and Georgescu, S.R. (2014). Brief history of syphilis. *J. Med. Life.* 7:4-10.
- Vázquez, X., García, P., García, V., de Toro, M., Ladero, V., Heinisch, J.J., Fernández, J., Rodicio, R. and Rodicio, M.R. (2021). Genomic analysis and phylogenetic position of the complex IncC plasmid found in the Spanish monophasic clone of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Sci. Rep.* 11: 11482.
- Vázquez, X., García, V., Fernández, J., Bances, M., de Toro, M., Ladero, V., Rodicio, R. and Rodicio, M.R. (2022). Colistin resistance in monophasic isolates of *Salmonella enterica* ST34 collected from meat-derived products in Spain, with or without CMY-2 co-production. *Front. Microbiol.* Pub Date: 2022-01-06.
- Ventola, C.L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P. & T.* 40: 277-283.
- Volcy, C. (2007). Historia de los conceptos de causa y enfermedad: paralelismo entre la Medicina y la Fitopatología. *Iatreia* 20: 407-421.
- Waksman, S.A. and Woodruff, H.B. (1940). The soil as a source of microorganisms antagonistic to disease-producing bacteria. *J. Bacteriol.* 40: 581-600.
- WHO (2017). Prioritization of pathogens to guide discovery, research and including tuberculosis. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311820>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- WHO (2018). Critically important antimicrobials for human medicine. 6th revision. Geneva: World Health Organization; 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- WHO (2020). Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. Geneva: World Health Organization; 2021. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Wolfe, N.D., Dunavan, C.P. and Diamond, J. (2007). Origins of major human infectious diseases. *Nature.* 447: 279-83.
- Wright, G.D. (2010a). Q&A: Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? *BMC Biol.* 8: 123.
- Wright, G.D. (2010b). The antibiotic resistome. *Expert Opin. Drug. Discov.* 5: 779-788.