

REFLEXIONES

RESISTENCIA MICROBIANA Y EL CREPÚSCULO DE LA ERA ANTIBIÓTICA: NUEVAS PERSPECTIVAS PARA UNA CRISIS GLOBAL

Domingo Marquina Díaz

Académico Correspondiente de la Sección de Ciencias Experimentales de la Real Academia de Doctores de España
dommarq@ucm.es

La resistencia microbiana a los antibióticos constituye en la actualidad uno de los desafíos más acuciantes de la biología y de la salud pública global. Su emergencia, acelerada por el uso extensivo de antibióticos en los ámbitos clínico, veterinario y agrícola, representa la manifestación de un proceso evolutivo natural exacerbado por las prácticas de origen humano. Desde el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1928, los antibióticos transformaron radicalmente la medicina moderna, reduciendo la mortalidad asociada a infecciones bacterianas, posibilitando el desarrollo de cirugías complejas, trasplantes y terapias inmunosupresoras. Sin embargo, el propio Fleming advirtió del riesgo del uso indiscriminado de estos agentes, presagiando los problemas frente a los que hoy nos enfrentamos. A casi un siglo de distancia, la humanidad se aproxima a un escenario donde la eficacia de los antibióticos se ve comprometida frente a la proliferación de bacterias multirresistentes o panresistentes, lo que amenaza con devolvernos a una era pre-antibiótica.

La resistencia antimicrobiana no es un fenómeno aislado ni meramente clínico, sino la convergencia de múltiples factores biológicos, ecológicos, sociales y económicos. A nivel molecular, la capacidad de los microorganismos para adaptarse a la presión selectiva ejercida por los antibióticos constituye una demostración de la gran plasticidad evolutiva de la vida. Las bacterias, mediante mutaciones puntuales, adquisición de plásmidos, transposones y otros elementos genéticos móviles, logran modificar proteínas diana, degradar o inactivar los compuestos antimicrobianos y compartir genes de resistencia a través de mecanismos de transferencia horizontal entre microorganismos. Este intercambio genético, que trasciende las fronteras de especie, ha generado enormes reservorios de genes resistentes en el ambiente, conocidos como “resistoma”, un verdadero banco genético evolutivo que se extiende desde los hospitales hasta los ecosistemas naturales.

El problema adquiere proporciones globales cuando se observa la contribución de factores antropogénicos. Más del setenta por ciento de los antibióticos producidos en el mundo se destinan a la ganadería intensiva, donde se utilizan no solo con fines terapéuticos, sino también como promotores del crecimiento animal. Este uso masivo ejerce una presión selectiva que favorece la aparición y diseminación de bacterias resistentes, las cuales pueden transmitirse al ser humano a través de los alimentos, el agua o el contacto directo. A su vez, los residuos de antibióticos y bacterias resistentes presentes en aguas residuales urbanas, hospitalarias y agrícolas se vierten en los sistemas hídricos, donde interactúan con comunidades microbianas naturales, propagando genes de resistencia en una escala ecológica global. El resultado es una compleja red de transmisión en la que los límites entre lo clínico, lo ambiental y lo agrícola se desdibujan.

Las consecuencias médicas de este fenómeno son de enorme gravedad. Infecciones producidas por *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas, *Acinetobacter baumannii* multirresistente o *Mycobacterium tuberculosis* extensivamente resistente (XDR) desafían los tratamientos convencionales y aumentan la mortalidad hospitalaria. Procedimientos rutinarios, como una cirugía o un parto por cesárea, se tornan muy peligrosos ante la posibilidad de infecciones incontrolables. A ello se suma el impacto económico, que incluye el incremento de los costos sanitarios, la prolongación de las hospitalizaciones y la pérdida de productividad. Diversos organismos internacionales estiman que, de mantenerse las tendencias actuales, las infecciones resistentes podrían ocasionar más de diez millones de muertes anuales hacia el año 2050 y provocar una contracción del producto bruto global cercana al cuatro por ciento.

Desde una perspectiva biológica, la resistencia antimicrobiana constituye una manifestación directa de los procesos de selección natural. Cada antibiótico actúa como una presión selectiva que elimina a los individuos sensibles y favorece la proliferación de variantes portadoras de mecanismos de resistencia. En este contexto, las bacterias funcionan como sistemas evolutivos altamente dinámicos, capaces de adaptarse y compartir información genética con gran eficiencia. La metagenómica ha demostrado que muchos genes de resistencia actuales poseen homólogos ancestrales en microorganismos de ambientes prístinos, como cuevas aisladas o suelos antárticos, lo cual evidencia que la resistencia no es una invención humana, sino una estrategia evolutiva que antecede con creces al uso terapéutico de los antibióticos. La intervención humana, sin embargo, ha acelerado este proceso hasta niveles ecológicamente insostenibles, alterando los equilibrios microbianos naturales que habían permanecido estables durante milenios.

El denominado “ocaso de la era antibiótica” refleja no solo una crisis terapéutica, sino también un colapso en algunos paradigmas científicos. Durante décadas se confió en que la

innovación farmacéutica sería capaz de producir constantemente nuevos antibióticos que mantuvieran a raya la evolución bacteriana. Sin embargo, desde los años noventa el desarrollo de nuevas moléculas se ha reducido drásticamente debido a los elevados costos de investigación, los estrictos procesos regulatorios y la escasa rentabilidad comercial. La velocidad con que las bacterias adquieren resistencias supera con creces la capacidad humana de generar fármacos efectivos. Esta asimetría biológica obliga a reconsiderar el modelo clásico de ataque y a buscar estrategias que reconozcan la naturaleza co-evolutiva de nuestra relación con los microorganismos.

En este sentido, las nuevas perspectivas científicas y biotecnológicas abren un horizonte de esperanza. Entre las alternativas más prometedoras destaca el resurgimiento de la fagoterapia, una estrategia desarrollada en el siglo XX y relegada por la supremacía de los antibióticos. Los bacteriófagos, virus que infectan específicamente bacterias, pueden emplearse para eliminar cepas patógenas resistentes, y su capacidad de coevolucionar con las bacterias constituye una ventaja adaptativa frente a la resistencia. La Biología Sintética permite incluso diseñar fagos modificados genéticamente para mejorar su especificidad y seguridad terapéutica. Otra línea de investigación relevante se centra en los péptidos antimicrobianos, moléculas naturales producidas por organismos de diversos reinos que actúan de forma rápida y multifuncional sobre las membranas bacterianas, reduciendo la probabilidad de que surjan mutantes resistentes. Combinados con nanomateriales, estos compuestos ofrecen posibilidades de liberación controlada y reducción de toxicidad sistémica.

Asimismo, la inhibición de los mecanismos de resistencia se perfila como una estrategia complementaria. La combinación de antibióticos con inhibidores de β -lactamasas, por ejemplo, ha permitido restaurar la eficacia de ciertos fármacos. Otras aproximaciones buscan interferir en los sistemas de comunicación bacteriana conocidos como *quorum sensing*, desarticulando la cooperación microbiana en la formación de biopelículas y disminuyendo su virulencia. En paralelo, el estudio de la microbiota humana y ambiental está revelando que el equilibrio ecológico entre microorganismos desempeña un papel esencial en la prevención de infecciones. La modulación de estas comunidades mediante microorganismos probióticos de nueva generación, prebióticos o trasplantes de microbiota fecal podría convertirse en una herramienta terapéutica ecológica, orientada no a erradicar bacterias, sino a restablecer su equilibrio funcional.

La incorporación de la inteligencia artificial y la biología computacional al campo antimicrobiano ofrece también oportunidades inéditas. Los modelos de aprendizaje automático permiten predecir mutaciones de resistencia, identificar blancos terapéuticos menos susceptibles y diseñar antibióticos sintéticos con mayor precisión estructural. Esta

integración entre ciencia de datos y biología evolutiva promete optimizar la exploración del espacio químico y reducir los tiempos de desarrollo farmacéutico.

Sin embargo, ninguna de estas innovaciones será suficiente si no se aborda la resistencia antimicrobiana como un fenómeno sistémico. El paradigma emergente del enfoque *One Health* que articula la salud humana, animal y ambiental subraya la necesidad de políticas coordinadas a escala planetaria. La resistencia no reconoce fronteras, y su control requiere medidas regulatorias estrictas sobre el uso de antibióticos en la agricultura y la medicina veterinaria, programas de vigilancia epidemiológica genómica, incentivos para la investigación de nuevos antimicrobianos y una educación social orientada al uso racional de los fármacos. Solo mediante una visión holística, interdisciplinar y evolutivamente informada podrá enfrentarse de manera eficaz este fenómeno complejo.

Más allá de sus implicaciones científicas, la resistencia antimicrobiana plantea una profunda reflexión ética. La humanidad ha mantenido durante décadas una guerra bioquímica contra los microorganismos, tratando de erradicarlos sin reconocer que constituyen los cimientos mismos de la biosfera. La resistencia representa, en última instancia, una respuesta natural frente a la agresión sostenida de nuestra especie. Este fenómeno nos recuerda los límites del control humano sobre la naturaleza y la necesidad de una nueva “ética biológica” basada en la coexistencia y no en la dominación. Los microorganismos no son meros agentes patógenos, sino actores fundamentales en los ciclos biogeoquímicos, de la evolución y de la salud de los ecosistemas. Comprenderlos desde una perspectiva cooperativa y no bélica se convierte en una condición indispensable para la sostenibilidad de la vida humana.

Así, el supuesto fin de la era antibiótica no debe interpretarse como el fin de la medicina moderna, sino como la oportunidad de transitar hacia un paradigma más integrador. La resistencia microbiana no solo pone a prueba nuestra capacidad tecnológica, sino también nuestra comprensión de la vida y de nuestra posición dentro de ella. El futuro de la Biología y de la Medicina dependerá de nuestra habilidad para armonizar el conocimiento molecular con la conciencia ecológica. Superar esta crisis exigirá no solo innovaciones farmacéuticas, sino una transformación cultural que reconozca la interdependencia entre la humanidad y el mundo microbiano.

En definitiva, la resistencia antimicrobiana simboliza una lección evolutiva y filosófica: los microorganismos, lejos de ser enemigos, son reflejos de nuestra propia biología. El auténtico progreso no residirá en su erradicación, sino en el establecimiento de un equilibrio dinámico y sostenible con ellos. Tal vez la era postantibiótica que se avecina no marque una derrota, sino el nacimiento de una nueva etapa eco-biológica en la que la salud humana se entienda como un fenómeno emergente de la salud planetaria.