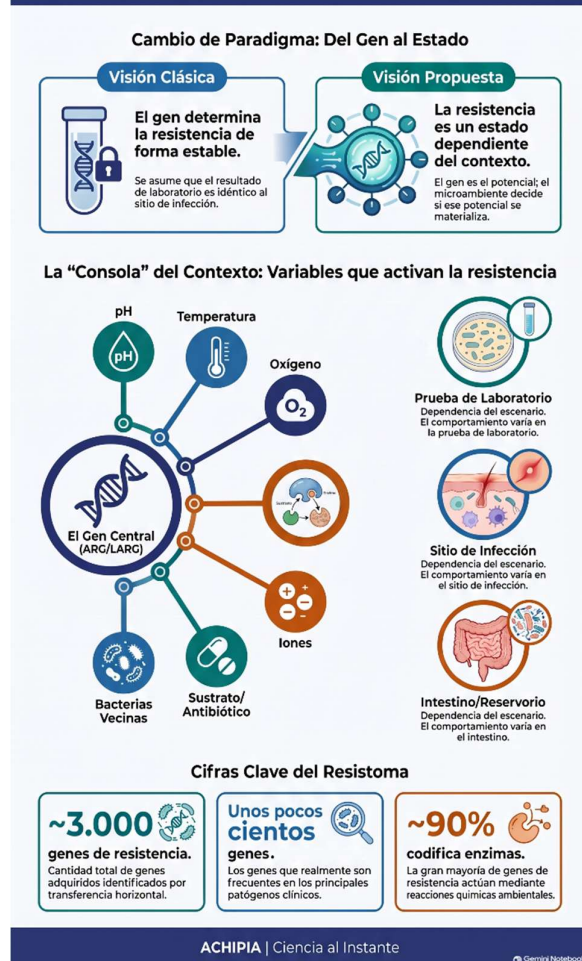




RESISTENCIA ANTIMICROBIANA: DEL GEN AL ESTADO DE RESISTENCIA

Un mismo gen puede comportarse de forma distinta según el microambiente en el que actúa.

¿Basta con encontrar el gen?



Fuente: elaborado por ACHIPIA, basado en Aarestrup et al. (2026).

ASPECTOS DESTACADOS

Los genes de resistencia (ARG) suelen leerse como si su efecto fuera estable. Los autores proponen que, para muchos, la resistencia es un **estado funcional** que depende del contexto: el mismo gen puede dar lugar a fenotipos distintos según el microambiente, la cinética enzimática, la exposición al antibiótico y la fisiología bacteriana.

De los numerosos ARG putativos, solo ~3.000 se adquieren por transferencia horizontal y apenas unos pocos cientos son frecuentes en los principales patógenos clínicos. Muchos ARG podrían estar **latentes (LARG)** y ser relevantes solo bajo ciertas condiciones.

Cerca del **90%** de los ARG adquiridos horizontalmente codifican enzimas, y la actividad enzimática cambia con el pH, la temperatura, el oxígeno, los iones y la concentración de sustrato.

La anaerobiosis alteró de forma marcada los fenotipos de **136 ARG** en *Escherichia coli* isogénica; el pH y la temperatura tuvieron efectos amplios y contrastantes sobre β -lactamasas específicas.

La resistencia también puede ser **colectiva**: las bacterias productoras de β -lactamasa reducen la concentración local del antibiótico y protegen a las vecinas susceptibles.

Perspectiva: integrar datos de cinética enzimática y del microambiente podría mejorar la elección y la dosificación de antibióticos, limitar la transmisión y reducir la selección de resistencia en los reservorios.

Artículo Original

From resistance genes to resistance states and enzymatic context-dependence in antimicrobial resistance

Autores

Aarestrup FM, Otani S, Meyer AS, Bjarnsholt T (Universidad Técnica de Dinamarca; Universidad de Copenhague; Hospital Universitario de Copenhague)

Revista

Trends in Microbiology (sección Forum; acceso abierto, CC BY)

Publicación

2026 | DOI: [10.1016/j.tim.2026.08.016](https://doi.org/10.1016/j.tim.2026.08.016)

PROPÓSITO Y ENFOQUE

Este artículo de opinión de la revista Trends in Microbiology, firmado por investigadores de la Universidad Técnica de Dinamarca y de la Universidad de Copenhague, propone un cambio de perspectiva: dejar de interpretar la resistencia a los antimicrobianos (RAM) únicamente a partir de la presencia de genes de resistencia (ARG) y entenderla como un **estado funcional dependiente del contexto**.

Tipo de artículo: perspectiva (sección Forum, acceso abierto). En lugar de presentar un experimento propio, los autores construyen un argumento conceptual apoyado en estudios previos —incluido el trabajo de su propio grupo— y plantean una agenda de investigación.

El punto de partida: la RAM suele inferirse a partir de genes y de fenotipos de susceptibilidad medidos en condiciones estandarizadas, como si sus consecuencias fueran estables entre pruebas de laboratorio, sitios de infección y reservorios ecológicos. Pero la susceptibilidad se mide *in vitro*, el tratamiento se aplica en los sitios de infección y la RAM se selecciona principalmente en microbiomas naturales.

La hipótesis central: cerca del 90% de los ARG adquiridos horizontalmente codifican enzimas (que inactivan el antibiótico o modifican su sitio blanco) y la actividad de una enzima depende de su entorno. Por ello, para muchos ARG enzimáticos y ARG latentes (LARG), la resistencia sería el resultado de una reacción química moldeada por la cinética de la enzima, la exposición al antibiótico, la fisiología bacteriana y el microambiente local.

IDEAS PRINCIPALES

Un mismo gen, tres escenarios

Escenario	¿Qué ocurre allí?	Consecuencia para interpretar la RAM
Laboratorio (prueba de susceptibilidad)	Condiciones estrictamente estandarizadas <i>in vitro</i> , esenciales para la reproducibilidad.	Su capacidad para predecir la eficacia <i>in vivo</i> se cuestiona desde hace tiempo.
Sitio de infección	El microambiente (p. ej., pH y temperatura) modifica la susceptibilidad; además, altera la actividad, la estabilidad y la difusión del antibiótico.	Un aislado clasificado como resistente o sensible <i>in vitro</i> podría ser tratable o no tratable en el sitio de infección.
Microbioma o reservorio	Los patógenos suelen ser colonizadores de la microbiota (p. ej., en el intestino) y solo causan enfermedad bajo ciertas condiciones. La transferencia horizontal de genes es rara durante las infecciones.	La infección sería una fase de un continuo más amplio: los microbiomas más grandes y conectados serían los principales lugares donde se moldean los ARG.

De mirar genes a leer estados

Dimensión	Enfoque actual	Enfoque propuesto
Unidad de análisis	Presencia del gen (ARG).	Estado funcional del gen en un microambiente dado.
Fenotipo	Susceptibilidad (MIC) en condiciones estándar.	MIC, más dosis-respuesta, dinámica de muerte, aptitud bajo exposición y espectro frente a fármacos relacionados.
Ambiente	Condiciones fijas de laboratorio.	Heterogeneidad microambiental, abiótica y biótica.
Escala	Aislado bacteriano individual.	De la célula a la comunidad: la resistencia también puede ser colectiva.
Lectura del resistoma	ARG tratados como riesgos potenciales para la salud.	Distinguir los ARG clínicamente relevantes de aquellos cuyo efecto es sobre todo ecológico o asociado a reservorios.

Fuente: elaborado por ACHIPIA, basado en Aarestrup et al. (2026).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

1. La idea en una frase

Tener un gen de resistencia no es lo mismo que ser resistente: el gen es el **potencial**; el contexto decide si ese potencial se convierte en resistencia efectiva. Los autores señalan, por ejemplo, que la exposición a antibióticos —incluida la contaminación ambiental— puede convertir el potencial genético en resistencia efectiva al cambiar el contexto selectivo.

2. ¿Por qué es una idea plausible?

Porque se basa en la bioquímica básica: la actividad enzimática depende de condiciones como el pH, la temperatura, la presión de oxígeno, los iones y la concentración de sustrato, y la mayoría de los ARG adquiridos son enzimas. Además, los autores citan dos líneas de evidencia: (i) la anaerobiosis alteró de forma marcada los fenotipos conferidos por 136 ARG distintos en *E. coli* isogénica; (ii) el pH y la temperatura tuvieron efectos amplios y contrastantes sobre β -lactamasas específicas, modificando su actividad y la ventaja competitiva de cepas con distintas combinaciones de enzimas. Los matices sobre enzimas rápidas, lentas y redundantes se resumen en el Anexo B.

3. ¿Qué cambiaría si se confirma?

Ámbito	Qué podría cambiar, según los autores
Tratamiento	Combinar el ARG detectado con las condiciones locales y las características de reacción de las enzimas podría mejorar la elección del antibiótico y optimizar la dosificación.
Ecología y evolución	Si el microambiente altera el rendimiento enzimático y la aptitud de las variantes, reconfigura el paisaje selectivo y amplía las rutas evolutivas accesibles en comparación con un ambiente constante.
Lectura de resistomas	Un enfoque funcional ayudaría a distinguir genes clínicamente relevantes de otros de efecto principalmente ecológico, y podría prolongar la vida útil de los antibióticos disponibles.
Prevención	Según la Figura 1 del artículo, el modelo podría reducir la superposición de transmisión (inocuidad alimentaria) y la presión de selección de ARG en los reservorios.

4. A considerar: lectura crítica

- **Es un artículo de opinión.** Propone y argumenta con lenguaje condicional (“podría”, “permitiría”). Los propios autores indican que este enfoque no se ha investigado de forma sistemática ni en infecciones bacterianas ni en reservorios naturales.
- **La evidencia citada es ilustrativa.** Proviene de conjuntos acotados (136 ARG en un modelo isogénico de *E. coli*; β -lactamasas concretas), y la propuesta se formula para “muchos” ARG enzimáticos, no para todos.
- **Los datos actuales no bastan.** Los estudios de resistoma describen correlaciones (ARG, factores ambientales, redes comunitarias), pero no sustituyen a los estudios funcionales: se requiere “una nueva base de investigación”.
- **Las pruebas estandarizadas no se descartan.** Se reconocen como esenciales para la reproducibilidad; la propuesta es complementarlas con información del contexto.

5. Conclusiones

1. La RAM enzimática se entiende mejor como un **estado** (gen + enzima + antibiótico + fisiología + microambiente) que como una propiedad fija del gen.
2. El contexto es **abiótico y biótico**: incluye pH, temperatura, oxígeno, difusión y también densidad celular, biopelículas (biofilms) y cooperación entre bacterias.
3. Pasar de la teoría a la práctica exige una **agenda de investigación** (Anexo C): mapear la actividad y la robustez enzimática, definir un catálogo de nichos y construir modelos predictivos.

MENSAJE CLAVE

La resistencia antimicrobiana no depende solo de qué genes porta una bacteria, sino de dónde y en qué condiciones actúan esos genes. Leer los ARG como estados funcionales —según el pH, la temperatura, el oxígeno, la concentración de antibiótico y la presencia de otras bacterias— podría afinar la elección y la dosificación de antibióticos, distinguir qué genes importan clínicamente y orientar cómo limitar la selección y la transmisión de la resistencia en reservorios ambientales y animales. Para lograrlo, se requiere una nueva base de evidencia funcional.

EN UNA IMAGEN

¿Qué es un estado de resistencia? Un nuevo paradigma en la lucha contra la RAM

La ciencia propone que la resistencia es un **“estado” dinámico**: una reacción química influenciada por el microambiente que determina si un gen se traduce en fracaso terapéutico o ventaja evolutiva.



Gemini Notebook

Fig. 1

ANEXO A — DEL CATÁLOGO DE GENES A LA RESISTENCIA REALIZADA

Cómo leerlo: un resistoma reúne genes de resistencia y mutaciones asociadas de toda una comunidad microbiana, pero sólo una fracción son genes adquiridos por transferencia horizontal y aún menos son frecuentes en los patógenos clínicos. Los autores sostienen que muchos ARG podrían ser latentes (LARG) y que solo importan clínicamente cuando el contexto los hace funcionales.

Del catálogo de genes a la resistencia realizada



Naturaleza de los ARG adquiridos horizontalmente



Esquema conceptual: las proporciones son las citadas en el artículo; la figura no está a escala. Fuente: elaborado por ACHIPIA basado en Aarestrup et al. (2026).

Fig. 2

ANEXO B — LA CONSOLA DEL CONTEXTO: ¿QUÉ PERILLA MUEVE LA RESISTENCIA?

Una imagen para recordar: el gen es un instrumento; el contexto, la consola de mezcla. La prueba estandarizada fija cada perilla en una sola posición; en un sitio de infección o en un reservorio, muchas se mueven a la vez.



Fuente: elaborado por ACHIPIA, basado en Aarestrup et al. (2026).

Fig. 3

Perilla	Tipo	¿Qué dice el artículo?
pH y temperatura	Abiótica	Varían ampliamente entre sitios de infección y fluctúan en los reservorios; en las β -lactamasas específicas tuvieron efectos amplios y contrastantes sobre la actividad y la ventaja competitiva.
Oxígeno (anaerobiosis)	Abiótica	Alteró de forma marcada los fenotipos conferidos por 136 ARG en <i>E. coli</i> isogénica.
Iones y sustrato	Abiótica	Junto con el pH, la temperatura y el oxígeno influyen en el rendimiento catalítico y en la robustez de las enzimas.
Difusión y viscosidad	Abiótica	Algunas enzimas están limitadas por la difusión del sustrato; la transferencia de masa crea gradientes de antibiótico, sustrato y enzima que pueden cambiar la expresión génica local y la ventaja selectiva.
Comunidad y biofilm	Biótica	La proximidad, la densidad celular, las enzimas extracelulares, el estado de crecimiento, la secreción, la competencia y la cooperación pueden modular la resistencia enzimática.
Resistencia colectiva	Biótica	Las bacterias productoras de β -lactamasa reducen el antibiótico local y protegen a las vecinas susceptibles: la resistencia es un estado colectivo además de celular.

Fuente: elaborado por ACHIPIA, basado en Aarestrup et al. (2026).

¿Rápida o robusta? Dos estrategias enzimáticas

Situación descrita	Ventaja posible según los autores
Enzima de acción rápida	Podría tolerar concentraciones más altas de antibiótico.
Enzima más lenta	Podría ser más robusta en condiciones fluctuantes, como durante el tránsito gastrointestinal.
Varias enzimas aparentemente redundantes	Podrían dar una ventaja selectiva en microambientes que fluctúan.

Fuente: elaborado por ACHIPIA, basado en Aarestrup et al. (2026).

ANEXO C — AGENDA DE INVESTIGACIÓN: CINCO PREGUNTAS PENDIENTES

Los autores plantean que el cambio de enfoque exige, además de un giro conceptual, una nueva base de investigación. Proponen partir de la definición de un catálogo de nichos ecológicos (nichos de Hutchinson) de interés clínico o ambiental e investigar los fenotipos de resistencia en esas condiciones. Como mínimo, habría que abordar:

N.º	Pregunta de investigación	Escala (Figura 1)
1	Mapeo sistemático y cuantitativo de la actividad enzimática y de los “paisajes” de robustez de las proteínas codificadas por todos los ARG y LARG.	Molecular
2	Selectividad de cada compuesto antibiótico bajo distintas condiciones ambientales.	Molecular
3	Modelos predictivos para identificar ARG listos para infectar, específicos de la flora normal o generalistas.	Predicción de ARG
4	Mejor comprensión de las microcondiciones de los sitios de infección y de los reservorios (microbiomas), para desarrollar tratamientos más dirigidos.	Órgano y eco-epidemiológica
5	Crecimiento y fisiología bacteriana fuera del laboratorio, y paso de la presencia del ARG a su función.	Eco-epidemiológica

Los autores añaden que la síntesis de los resultados es hoy posible gracias a la mayor capacidad computacional. La columna “Escala” corresponde a la asociación de ACHIPIA con los ejes de la Figura 1 del artículo. Fuente: elaborado por ACHIPIA, basado en Aarestrup et al. (2026).

ANEXO D — GLOSARIO

Término	Significado en este artículo
ARG	Gen de resistencia antimicrobiana (<i>antimicrobial resistance gene</i>) adquirido, que reduce la susceptibilidad a los antimicrobianos.
LARG	ARG latente: su relevancia fenotípica depende del trasfondo del huésped, de la expresión génica, de la exposición al antibiótico y del contexto microambiental.
Resistoma	Conjunto de ARG y mutaciones asociadas a la resistencia presentes en una comunidad microbiana.
MIC	Concentración mínima inhibitoria: medida clásica del fenotipo de susceptibilidad que los autores proponen complementar.
Estado de resistencia	Resultado de una reacción química moldeada por la cinética enzimática, la exposición al antibiótico, la fisiología bacteriana y el microambiente local.
Nichos de Hutchinson	Nicho ecológico definido con precisión (conjunto de condiciones) de interés clínico o ambiental, en el que se estudiarían los fenotipos de resistencia.
Aptitud (fitness)	Rendimiento de una cepa bajo exposición a antibióticos; puede variar según el contexto y la combinación de enzimas que porta.

El presente documento constituye un resumen didáctico de divulgación científica. La información, los datos y las conclusiones aquí consignados han sido extraídos directamente del artículo original. Las figuras contenidas en este archivo han sido elaboradas por ACHIPIA (esquemas conceptuales, no a escala) y están protegidas bajo una licencia CC BY-NC-SA 4.0. Uso de IA: análisis y borrador asistidos por Claude (Anthropic); imágenes generadas con NotebookLM (Google). Selección del artículo, revisión, validación y edición final a cargo del especialista de ACHIPIA.

