

ARTÍCULO DE OPINIÓN

## La persistencia bacteriana: una problemática ignorada por una ciencia sin respuestas

Formentini EA

*Laboratorio de Farmacología y Toxicología – Facultad de Ciencias Veterinarias – Universidad Nacional del Litoral*

\* *Correspondencia:* Enrique Formentini, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Litoral. R.P. Kreder 2805 (3080) Esperanza, Santa Fe, Argentina.  
E-mail: [eforment@fcv.unl.edu.ar](mailto:eforment@fcv.unl.edu.ar)

*Recibido: 28 Agosto 2017. Aceptado: 29 Septiembre 2017. Disponible en línea: 29 Septiembre 2017*  
*Editor: P. Beldomenico*

**RESUMEN.** En nuestra cultura occidental tenemos un concepto triunfalista y mesiánico de la ciencia, ya que se confía que tarde o temprano la misma hallará respuestas y soluciones a los problemas del hombre. Sin embargo, la ciencia tiende a negar sistemáticamente todo aquello para lo cual no tiene explicación y condena al olvido a todo conocimiento para lo cual no tiene aplicación actual. Las bacterias persistentes son uno de esos problemas olvidados, que recientemente ha despertado interés en la comunidad científica, al tener que enfrentarse a la problemática creciente de la resistencia bacteriana. Este artículo trata dos temas disímiles pero que están estrechamente relacionados. El primero, consiste en explicar el ignorado y olvidado fenómeno de la persistencia bacteriana y su implicancia en la progresiva disminución de la vida útil de los antibióticos. El segundo, es un análisis epistémico-ético con el objetivo de dilucidar la responsabilidad de la ciencia respecto de la ignorancia y el olvido de esta problemática. Finalmente se propone una postura epistemológica para la revalorización constante de los conocimientos olvidados.

**SUMMARY. Bacterial persistence: an ignored problem by a science without answers.** In our western culture, we have a triumphalist and messianic conception of science, since it is confided that sooner or later it will find the answers and the solutions to the problems of humanity. However, science tends to systematically ignore everything for which it has no explanation, and condemns to oblivion all knowledge that has not practical application. Persister cells are one of those forgotten problems, although it has recently attracted the attention of the scientific community, as it is associated with the growing problem of bacterial resistance. This article addresses two dissimilar but closely related topics. The first is to explain the forgotten and ignored phenomenon of persister cells and its implication in the progressive decrease in the useful life of antibiotics. The second is an ethical-epistemological analysis with the objective of elucidating the responsibility of science regarding ignorance and forgetfulness of this problem. Finally, an epistemological stance for the constant reevaluation of forgotten knowledge is proposed.

*Palabras clave:* bacterias persistentes, ciencia, Mesianismo, progreso científico

*Key words:* persistent cells, science, Messianism, scientific progress

### Introducción

La terapéutica antibiótica “milagro del siglo XX”, ha ido paulatinamente perdiendo la batalla sobre las infecciones bacterianas a causa del desarrollo del fenómeno de resistencia (OIE, 2015) y, aunque a mediados del siglo pasado la comunidad científica confiaba con mucho optimismo en que la victoria sobre las infecciones bacterianas era un hecho inminente, un tiempo muy breve, por cierto, terminó demostrando que ese pronóstico solo fue una ilusión (Lewis, 2010a).

Al presente, la eficacia de los antibióticos en uso y el descubrimiento de los nuevos disminuyen día a día, al punto

que algunos autores afirman que en los inicios del siglo XXI estamos a la puerta de la era pos antibiótica (Alanis, 2005).

Esta problemática ha llevado a la comunidad científica a “buscar” dentro del baúl del olvido, los hallazgos y desarrollos que en su momento fueron considerados no relevantes, meras curiosidades o sin base racional, revalorando aquellos que considera que pueden llegar a ser útiles para comprender y enfrentar esta problemática.

Uno de esos olvidados fenómenos lo constituye la persistencia bacteriana y, aunque su existencia se remonta al inicio de la vida bacteriana en nuestro planeta, su papel en las enfermedades infecciosas bacterianas crónicas y

recidivantes y, el desarrollo de la resistencia bacteriana, han sido objeto de atención por la comunidad científica solo recientemente (Black et al., 1994; Moyed y Bertrand, 1983; Moyed y Broderick, 1986; Scherrer y Moyed, 1988; Black et al., 1991).

El olvido de las persistentes no es un hecho aislado o producto de un descuido, sino consecuencia de una postura de la comunidad científica, caracterizada por una falta de apertura hacia distintas alternativas para abordar la problemática. Por ese motivo, este artículo abordará dos temas aparentemente disímiles pero estrechamente relacionados. El primero consiste en explicar el ignorado y olvidado fenómeno de persistencia bacteriana y su implicancia en la progresiva disminución de la vida útil de los antibióticos. El segundo es un análisis ético-epistemológico, orientado a dilucidar la responsabilidad de la ciencia ¿comunidad científica? (Khum, 1970), respecto de la ignorancia y el olvido de esa problemática.

### ¿Qué son las bacterias persistentes?

Las bacterias persistentes fueron reportadas en 1944 (Bigger, 1944) (Caja de texto 1). Estas bacterias al exponerse a factores injuriantes como los antibióticos, ingresan a un estado de inactividad metabólica, reduciendo su desarrollo y su proceso de fisión binaria (Balaban et al., 2004; Lewis, 2010a; Poole, 2012). Como nuestros antibióticos han sido diseñados para interferir en los procesos metabólicos, estos solo pueden actuar si las bacterias se hallan en fase de crecimiento (Bigger, 1944; Levin y Rozen, 2006; Lewis, 2010a).

En ensayos de laboratorio, es fácil distinguir las bacterias resistentes de las persistentes. Las primeras pueden crecer en presencia de concentraciones de antibióticos que serían letales para las bacterias sensibles al mismo (Figura 1A). Por el contrario, las bacterias persistentes en presencia de concentraciones letales de antibiótico ingresan a un estado de "inactividad biológica" o de "letargo inducido", que se revierte cuando las condiciones ambientales vuelven a ser favorables, en nuestro caso, cuando el antibiótico desaparece de su hábitat (Cohen et al., 2013). De esta manera, las bacterias persistentes reinician su crecimiento y vuelven a constituir una población bacteriana que mantiene la misma sensibilidad al antibiótico que la población a partir de la cual se originaron (Fauvart et al., 2011) (Figura 1B).

El impacto clínico de las bacterias persistentes reside en que son la etiología de muchas infecciones crónicas y recurrentes que son refractarias a los tratamientos antibióticos (Lewis, 2010a y 2010b). También porque constituyen la población bacteriana de los biofilms (Lewis, 2005; Wang y Wood, 2011) y son reservorios biológicos a partir de los cuales pueden llegar a originarse mutantes resistentes (Levin y Rozen, 2006; Fauvart et al., 2011), siendo que todos estos efectos contribuyen a disminuir día a día la eficacia de los antibióticos disponibles.

### Caja de texto 1

En 1944, Joseph Bigger, un médico de la Universidad de Dublin, estaba trabajando en un hospital militar en York, experimentando con penicilina, la que había sido descubierta recientemente. La adición de penicilina a un cultivo de *Staphylococcus* resultaba en la muerte de los mismos. Sin embargo, Bigger, sembró ese medio de cultivo transparente con ausencia de crecimiento bacteriano visible sobre una placa de agar y luego de incubarla, encontró que habían desarrollado colonias de bacterias que habían sobrevivido a la exposición de la penicilina. Colocando estas bacterias sobrevivientes en un medio de cultivo, estas bacterias volvieron a crecer y a formar otra población. Cuando esta población volvió a ser nuevamente expuesta a penicilina, esta eliminó a la mayoría de las bacterias, pero volvió a sobrevivir una pequeña subpoblación de bacterias a las que Bigger llamó "persistentes", a fin de diferenciarlas de las mutantes resistentes.

Su hallazgo fue publicado en el año 1944 con el título de *Treatment of Staphylococcal infections with penicillin by intermittent Sterilization* (Bigger, 1944). A continuación transcribimos los párrafos más sobresalientes de su artículo, donde al final nos sorprende con su perspectiva del impacto clínico de las persistentes, el que fuera ignorado durante muchos años.

*"A pesar del bien marcado poder bactericida de la penicilina, intentar esterilizar un medio de cultivo conteniendo Staphylococcus pyogenes, a menudo falla, debido a que entre los millones de cocos presentes, hay unos pocos que son insensibles a la penicilina. A estos yo los llamo persistentes"*

*"Las persistentes son individualmente insensibles a la penicilina, pero sus descendientes no son más resistentes que los cocos normales".*

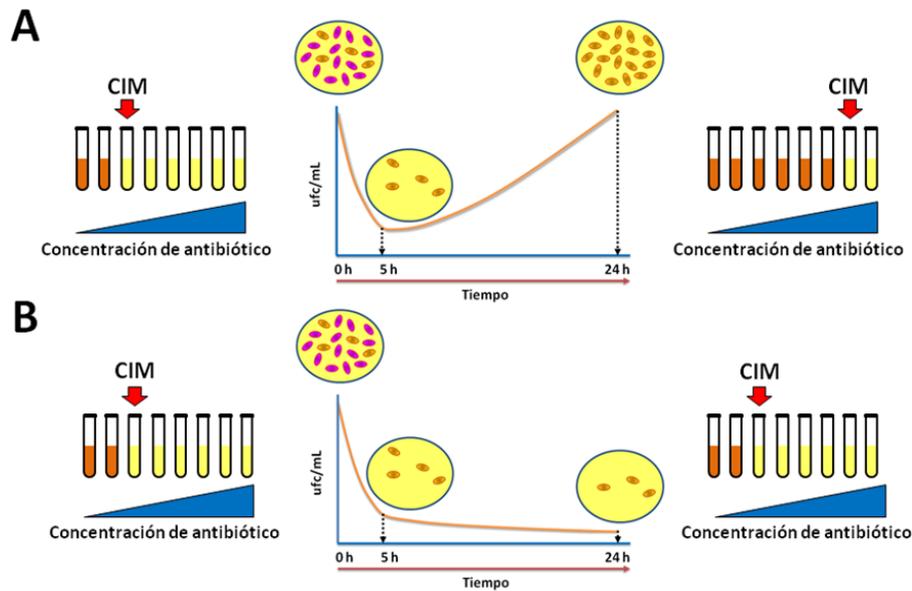
*"La única hipótesis que creemos que explica la presencia de un pequeño número de sobrevivientes de los millones de cocos originalmente presentes, es que los primeros difieren de la mayoría de sus compañeros en que son capaces de sobrevivir a una concentración de penicilina que en el mismo tiempo de acción elimina a los demás".*

*"Se cree que las persistentes son insensibles a la penicilina debido a que están en un estado de inactividad y en fase de no replicación, similar a la fase de latencia durante la curva de crecimiento, y debido a que la penicilina mata las bacterias solo cuando se están dividiendo o a punto de dividirse".*

*"Hasta ahora hemos considerado sólo los experimentos in vitro, pero creemos que estos hallazgos son de importancia, porque las persistentes no son meros artefactos de laboratorio".*

*"Ahora debemos intentar aplicar a la práctica clínica lo que hemos aprendido en el laboratorio."*

*En tratamiento de un caso de osteomielitis estafilocócica con penicilina, suele realizarse durante 7 u 8 días. Durante los primeros días después del cese del tratamiento parece que la infección ha sido eliminada, pero luego, en la mayoría de los casos, la enfermedad vuelve a ser activa. La explicación probable de esto, es la supervivencia de persistentes en el foco infección, las cuales luego de algunos días de la retirada de la penicilina, comienzan a multiplicarse. Hay suficiente evidencia para sugerir que las persistentes permanecen en el organismo del paciente y que tienden a permanecer inactivas durante períodos de tiempo más prolongados que en un medio de cultivo".*

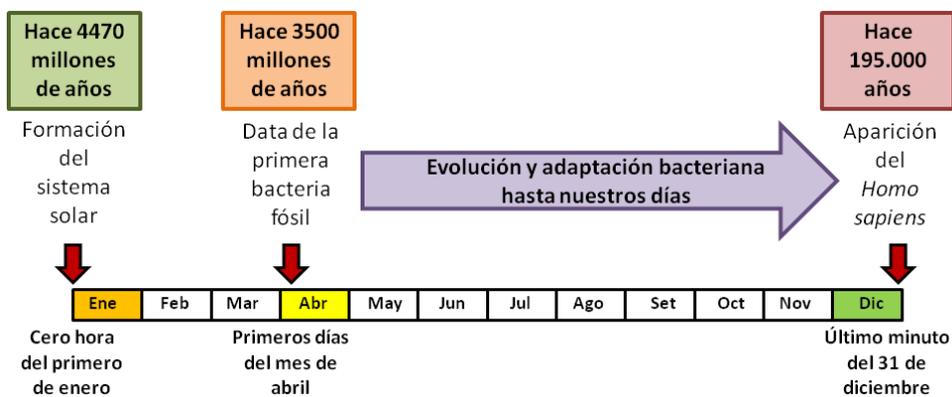


**Figura 1:** Selección de bacterias resistentes. Un test de concentración inhibitoria mínima (CIM) de un antibiótico sobre una bacteria, indica que ésta es sensible al mismo. Luego, una suspensión de estas bacterias es enfrentada a una concentración elevada del antibiótico, a fin de determinar la velocidad de muerte de las mismas. Durante las primeras 5 h, se produce un rápido descenso en el recuento de bacterias, debido a que la mayoría de las mismas son sensibles a la acción del antibiótico. Sin embargo, unas pocas bacterias sobreviven y son capaces de crecer en presencia de las elevadas concentraciones del antibiótico, de manera que luego de 24 h, la población sensible original ha sido reemplazada por la población resistente. Un nuevo test de CIM del antibiótico sobre estas nuevas bacterias, indica que éstas han perdido sensibilidad, ya que ahora para eliminarlas es necesario exponerlas a mayores concentraciones del mismo. B) Selección de bacterias persistentes. Al igual que en el caso anterior, las bacterias son sensibles al antibiótico. Luego de que la suspensión de bacterias es enfrentada a elevadas concentraciones del antibiótico, se observa que la eliminación de éstas presenta un patrón bifásico. Al igual que en caso anterior, durante las primeras 5 h el recuento de bacterias decrece rápidamente, debido a que estas son sensibles a la acción del antibiótico. Sin embargo, unas pocas bacterias sobreviven, pero estas no crecen y su número se mantiene constante en el tiempo o disminuye de manera muy lenta. Luego de 24 h de exposición, solo unas pocas bacterias han sobrevivido. Un nuevo test de CIM del antibiótico sobre estas bacterias, muestra que estas son tan sensibles al antibiótico como la población a partir de la cual se originaron.

### ¿Cuándo se originó el fenómeno de persistencia?

Tendemos a interpretar a los fenómenos de resistencia y persistencia como reacciones de defensa y de adaptación de las bacterias a la acción exclusiva de los antibióticos. Otra manera de interpretar estos fenómenos es desde la perspectiva de adaptación bacteriana para preservar el genoma y garantizar la sobrevivencia de la especie bacteriana (Kussell et al., 2005).

El tiempo, entendido como la progresión de nuestra existencia, nos limita en la percepción de la realidad y tendemos a medir el impacto, la importancia y la trascendencia de los hechos, los fenómenos y los acontecimientos según el limitado tiempo de nuestra existencia terrenal. Sin embargo, el tiempo nunca ha sido un factor limitante para la existencia y la evolución de las bacterias (Figura 2).



**Figura 2:** Representación esquemática de la evolución de la vida bacteriana y humana en nuestro planeta. Nuestro sistema solar tiene unos 4470 millones de años. Los fósiles bacterianos más antiguos datan de aprox. 3500 millones de años, mientras que el *Homo sapiens* apareció en nuestro planeta hace aproximadamente 195.000 años. Si representáramos la historia de nuestro planeta en un año, las bacterias habrían aparecido a principios de abril y nuestra especie un minuto antes de que el año termine.

A lo largo de la evolución de la vida en nuestro planeta, la supervivencia de las bacterias se ha basado en su plasticidad genética, la que les proporcionó la capacidad de adaptación a todo tipo de ambientes adversos (Kussell et al., 2005).

### **¿Hay terapéutica para tratar las bacterias persistentes?**

El problema de la erradicación de las persistentes es que ningún antibiótico puede actuar sobre bacterias en estado de latencia o de inactividad metabólica; en segundo lugar, la persistencia es desencadenada por múltiples mecanismos que impiden identificar un sitio de acción específico para las drogas. Lamentablemente, no disponemos de ningún tratamiento para eliminar a las bacterias persistentes. Algunos grupos de investigación especializados están trabajando sobre el tema y han hallado algunas pistas para el desarrollo de fármacos anti persistentes, pero hasta el presente no han pasado de ser evidencias experimentales.

La investigación, orientada hacia el desarrollo de fármacos antipersistentes está en su infancia y, está orientada a la búsqueda de moléculas que impidan que las bacterias entren en estado de persistencia, o que las que hayan ingresado a este estado no puedan volver a su actividad metabólica normal (Lewis, 2010a). Sin embargo, hasta el presente no hay soluciones concretas ni nada que se vislumbre en un futuro cercano.

### **El olvido de las persistentes: concepción del tiempo y del progreso en la ciencia**

Entendemos el tiempo como una progresión de la existencia en una sola dirección; hacia el futuro y, dentro de esta concepción de tiempo incorporamos el concepto de progreso. El concepto de progreso científico se basa en la confianza de que la ciencia, basándose en los supuestos teóricos generales, las leyes, las técnicas para su aplicación y las metodologías, será capaz de incrementar día a día su capacidad de dar respuestas a los interrogantes del hombre y resolver sus problemáticas. Podríamos decir que la motivación del progreso del conocimiento científico son las expectativas de los logros nuevos. Nuestra concepción del progreso científico es superadora de la situación actual, una tendencia de acercamiento a un futuro mejor. Por el contrario, una mirada al pasado, a lo ya conocido, a lo que “se descartó”, hacia lo “superado”, puede ser interpretada como un retroceso en el progreso del conocimiento científico.

### **El progreso científico y el futuro incierto**

La ciencia, cuyo objetivo es el conocimiento de lo universal, a menudo comete el error de asumir que el universo se rige por las teorías y las leyes propuestas por ella. El universo se comporta como un ente autónomo, casi con vida propia y, las teorías y las leyes científicas pueden modificarse.

El desmedido optimismo de la comunidad científica ante el descubrimiento de nuevos antibióticos y una concepción exitosa, triunfalista y mesiánica de la ciencia (Caja de texto 2), no permitió que esta vislumbrara la resistencia bacteriana como un peligro inminente para la humanidad.

#### **Caja de texto 2.**

*“En el caso del cientificismo, la interpretación acerca del componente que permite llegar o atisbar la verdad, se rutiniza como un mesías, vale decir, la manera en cómo se va a alcanzar la salvación epistémica es a partir de la utilización del método día a día (...)*

*El cientificismo afirma que la filosofía es continua con la ciencia y en base a ello, busca el establecimiento de un lenguaje lógico que sea perfecto para responder todas las preguntas que surjan de la naturaleza y que su veracidad sea susceptible de comprobación a partir de la experimentación o la verificación de las hipótesis expresadas (...)*

*El hombre necesita enajenarse y entregarse a la ciencia, en tanto su confianza y su destino estarán regidos por esta, esa es su obligación. No hay respuesta que la ciencia no pueda dar, la premisa de inicio. Siempre está buscando los cómo y no los quién ni los por qué, esas son etapas superadas; la ciencia otorga conocimiento, esto es, poder en la máxima baconiana (...)*

*El mesianismo puede ser definido como un mecanismo ideológico presente en los movimientos políticos o culturales que mantienen la creencia de poder prometer el paraíso en la tierra o que ofrecen la salvación a todos los seres humanos sobre la base de la posesión de la verdad, stricto sensu, una quimera epistémica en el camino de la verdad.*

*La experimentación y los algoritmos rigurosos entregan la verdad universal; el cientificismo es el universalismo y así ocupa una postura mesiánica en el asunto (...) ello en el plano de la ciencia es visto con la argumentación ad hominem, la refutación intensa de las demás formas de acceder a la verdad y el control del surgimiento de diversas maneras de hablar sobre un fenómeno determinado cuando la sociedad/los individuos tienen su atención sobre el ideal científico, la clásica negación de la diversidad (...)*

*El mesianismo de la ciencia nos dirá que no siempre tiene el saber en sí (el apodíctico), a veces, solo juega con la pretensión de saber”.*

*Extractos de Nicolás López (2013)*

Una muestra de ello lo constituye la famosa declaración de victoria propuesta por el *Surgeon General* en 1967, en el que alguien con un gran espíritu de triunfalismo llegó a afirmar: “Es tiempo de cerrar el libro de las infecciones bacterianas y declarar que la guerra sobre las pestilencias ha sido ganada” y que “hay que direccionar los recursos hacia el tratamiento de problemas crónicos como el cáncer y las enfermedades cardíacas” (Upshur, 2008).

He aquí la primera falencia de una ciencia triunfalista y mesiánica; la suposición de una victoria inminente sobre las enfermedades bacterianas, la pretensión de prever el futuro.

En este contexto, la rígida matriz disciplinar de la ciencia médica, determinó que muchos hallazgos y observaciones

respecto del avance de la resistencia bacteriana y, el modo de acción de los antibióticos, fueran considerados en su momento meras curiosidades de laboratorio sin mayores implicancias en la lucha contra las enfermedades infecciosas.

El triunfalismo llevó a la comunidad científica a no considerar las evidencias de la emergencia de la resistencia bacteriana. Un ejemplo de advertencia, es la que pronunció Alexander Fleming, quien en el momento de recibir el premio Nobel por el descubrimiento de la penicilina, expresó su preocupación por la emergencia de la resistencia bacteriana a causa del incorrecto empleo de la misma (Caja de texto 3). Sin embargo, la era de los antibióticos había comenzado y el descubrimiento de nuevos antibióticos permitió vislumbrar una solución a esta problemática en un futuro no lejano y, por lo tanto, la advertencia no fue considerada.

**Caja de texto 3.**

*“Pero quisiera hacer sonar una nota de advertencia. La penicilina ha mostrado no ser tóxica en todos los intentos y aplicaciones, por lo tanto no hay necesidad de preocuparse por administrar una sobredosis e intoxicar al paciente. Pero pienso que puede haber peligro en la sub dosificación. No es difícil en el laboratorio volver a los microbios resistentes a la penicilina, exponiéndolos a concentraciones no suficientes para matarlos y, lo mismo ocasionalmente ha ocurrido en el organismo.*

*Llegará el tiempo en que la penicilina podrá ser adquirida en los negocios por cualquier persona. Entonces existirá el peligro de que el hombre ignorante pueda fácilmente sub dosificarse y exponer a sus microbios a cantidades no letales de la droga y hacerlos resistentes.*

*He aquí una ilustración hipotética. El señor X tiene dolor de garganta. Él, compra algo de penicilina y se la administra en cantidad no suficiente para matar el estreptococo, pero en cantidad suficiente para volverlo resistente. Él infecta a su esposa, la señora X contrae neumonía y es tratada con penicilina. Como el estreptococo es ahora resistente a la penicilina el tratamiento falla. La señora X muere. ¿Quién es el principal responsable de la muerte de la señora X? El señor X, quien con su empleo negligente de la penicilina cambió la naturaleza del microbio”*

*Extractos de la Nobel Lecture de Alexander Fleming (1945)*

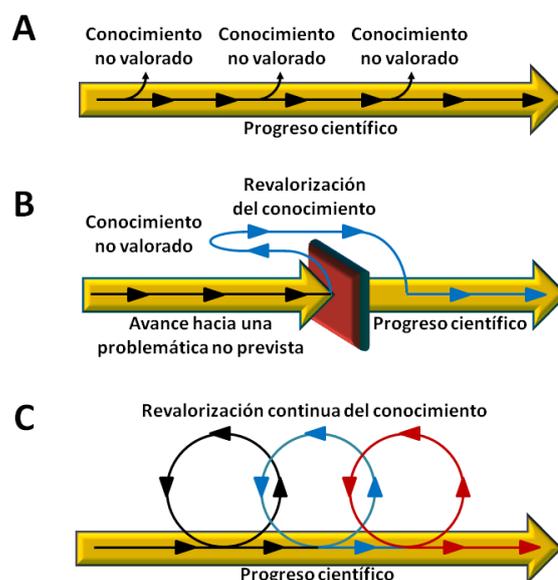
Contrariamente, la advertencia pronunciada por Bigger (1944) acerca del papel que la persistencia bacteriana tendría en el desarrollo de cuadros infecciosos crónicos (Caja de texto 1), ponía a la comunidad científica en una posición delicada. La falta de terapéutica para las persistentes, era evidencia de una ciencia con límites. No es extraño entonces que las persistentes hayan sido ignoradas, negadas y olvidadas. He aquí dos formas de olvido, la primera a causa del desmedido optimismo y la segunda para negar una limitación.

**Hacia una revalorización de los conocimientos descartados**

Otra postura a la que la ciencia es proclive, es la de olvidar todo aquel hallazgo o conocimiento para el cual no dis-

pone de una aplicación inmediata. Son innumerables los hallazgos y desarrollos a los que por diversas razones, la comunidad científica no halló aplicación inmediata y, quedaron relegados como meras curiosidades. El conocimiento progresó basándose en una política de descarte, de aquello que la comunidad científica no sabía cuál podía ser su utilidad inmediata (Figura 3A). Así muchos conocimientos fueron sepultados en olvido.

Sucedió sin embargo, que en su avance, la ciencia debió enfrentarse a problemáticas no previstas y para las que no disponía de recursos para resolverlas, entonces necesitó mirar hacia atrás y, buscar entre los conocimientos “descartados” aquellos que creyó que podrían ser útiles para superar estas problemáticas (Figura 3B).



**Figura 3:** Representación esquemática de tres formas de concebir el progreso científico. A) El conocimiento científico dentro de su matriz disciplinar busca profundizar en el conocimiento del universo a fin de dar respuesta a los interrogantes del hombre y hallar solución a sus problemáticas. Durante este tiempo, numerosas observaciones, hallazgos y desarrollos son considerados no importantes o no útiles por parte de la comunidad científica y van quedando en el olvido. B) La ciencia no puede predecir los acontecimientos futuros y avanza hacia una problemática no prevista. En ese momento, la comunidad científica toma conciencia de sus límites para resolver esta problemática. Se produce entonces a causa de fuerza mayor, una revalorización de los conocimientos “descartados”, a fin de hallar su utilidad en la resolución de la problemática no prevista y, de esa manera la mirada al pasado pasa a constituir un factor de progreso en el conocimiento. C) Una postura epistemológica superadora respecto del progreso científico, sería una constante revalorización de los conocimientos adquiridos. El progreso científico requeriría de la comunidad científica una actitud mental abierta a la diversidad de formas para afrontar y resolver una problemática en particular.

Respecto de la actividad de los antibióticos, tenemos ejemplos de hallazgos que habiendo sido en su momento “descartados”, la verdadera dimensión de su importancia fue reconocida recientemente, tomemos como ejemplo la primera mención de la participación conjunta de los factores de respuesta inmune de base celular y los anti-

bióticos (Eagle and Musselman, 1944), cuya verdadera dimensión solo fue reconocida recién ante la aparición del HIV en los años 80.

Dos reportes que no despertaron interés en la comunidad científica fueron el efecto paradójico; que es el crecimiento de bacterias en presencia de elevadas concentraciones de antibiótico (Eagle and Musselman, 1948) y el efecto pos antibiótico (EPA); que es el retraso en el reinicio de crecimiento bacteriano, a partir del momento en que las concentraciones del antibiótico descienden por debajo de concentraciones inhibitorias (Eagle and Musselman, 1949). Este último, es hoy considerado como un parámetro farmacodinámico fundamental para el diseño y la optimización de los regímenes posológicos de los antibióticos (McDonald et al., 1977; Craig and Gudmundsson, 1996).

No podemos dejar de mencionar la revalorización de la actividad antibacteriana de principios activos obtenidos a partir de fuentes naturales, siendo que años atrás, este tipo de terapéutica era considerada poco menos que fenómenos observacionales sin demasiado fundamento científico.

Sin embargo, el creciente interés en la búsqueda de principios activos con los cuales hacer frente a la pérdida de eficacia de los antibióticos y el avance de la resistencia bacteriana, determinó que en los últimos años, diversas publicaciones dieran cuenta de la presencia de actividad antibacteriana en compuestos de origen vegetal, aislándose fenoles, quinonas, taninos, cumarinas, flavonas y alcaloides, como responsables de dicha actividad (Domingo y López Brea, 2003). Lamentablemente, esta revalorización de conocimientos “descartados” tiene su origen, no en una actitud de mirar continuamente al pasado para conocer y resolver el presente, sino que constituye una estrategia de fuerza mayor, a partir de no poder dar respuesta o solución a ciertas problemáticas.

Cuando el conocimiento científico llega a su límite, es entonces que se produce un hecho paradójico, la mirada hacia atrás, la memoria de la ciencia olvidada o descartada, deja de ser un atraso y se convierte entonces en el trampolín para la superación de las problemáticas actuales.

#### **Revalorizar continuamente los conocimientos obtenidos en el pasado**

Walter Benjamin en sus Tesis de la filosofía de la historia publicada en 1940, afirmaba que el ángel de la historia no puede mirar hacia adelante, porque el futuro no existe y, tiene que mirar hacia atrás para poder entender su entorno y poder comprender el presente (Sánchez Sans y Monroy Piedras 2011). Muchos párrafos de la obra de este filósofo, permiten comprender la situación actual de las falencias en la terapéutica antibiótica (Caja de texto 4).

Si miramos al pasado, veremos que nuestro progreso científico en la lucha contra las enfermedades infecciosas no nos ha colocado en una situación mejor, sino que a causa de falta de previsión, triunfalismo, advertencias no

escuchadas, hallazgos y desarrollos “descartados”, este “progreso” nos ha conducido al borde de lo que muchos investigadores denominan “la era pos antibiótica”.

En este sentido, nuestro progreso en este campo del conocimiento no ha sido un acercamiento a un futuro mejor sino de alejamiento del mismo. La concepción del futuro y del progreso propuesta por Walter Benjamin nos proporcionan una pista para una actitud abierta que nos permita recuperar el conocimiento obtenido en el pasado y revalorarlo, no ya como un último recurso ante la imposibilidad de resolver situaciones imprevistas y complicadas, sino como una metodología de la ciencia. Una propuesta superior, sería que la comunidad científica adoptase por un lado una actitud de continua revalorización de los conocimientos obtenidos en el pasado y, una mayor tolerancia a la diversidad de abordajes de las problemáticas actuales (Figura 3C).

#### **Caja de texto 4.**

*“Hay un cuadro de Klee que se llama Angelus Novus. Representa un ángel que parece a punto de alejarse de algo a lo que mira atónito. Tiene los ojos desorbitados, la boca abierta y las alas extendidas. El Ángel de la Historia debe de ser parecido. Ha vuelto su rostro hacia el pasado. Donde ante nosotros aparece una cadena de acontecimientos, él ve una única catástrofe que acumula sin cesar ruinas y más ruinas y se las vuelca a los pies. Querría demorarse, despertar a los muertos y componer el destrozo. Pero del Paraíso sopla un vendaval que se le ha enredado en las alas y es tan fuerte que el Ángel no puede ya cerrarlas. El vendaval le empuja imparables hacia el futuro al que él vuelve la espalda, mientras el cúmulo de ruinas ante él crece hacia el cielo. Ese vendaval es lo que nosotros llamamos progreso”.*

*Extractos de Walter Benjamin; citado por Sánchez Sans & Monroy Piedras (2011)*

#### **Importancia de revalorizar el fenómeno de la persistencia bacteriana**

La persistencia bacteriana, como fenómeno que explica muchas de las fallas de la terapéutica antibiótica actual y, que no fuera valorizado en su momento como correspondiera, es sin duda uno de los tantos ejemplos que podrían ser recopilados desde distintas áreas de la ciencia. La razón de su “descarte” o su condena al olvido, no es un hecho aislado, al azar, sino que obedeció a la mecánica del concepto que tenemos de progreso científico.

Uno de los aspectos que caracteriza a la ciencia, respecto de su postura hacia el universo que nos rodea, es la negación sistemática de todo aquello para lo cual no dispone de una explicación racional.

Si partimos de una concepción de la ciencia cuyo objetivo es el triunfo y el éxito, la existencia de las bacterias persistentes, pudo representar en su momento, la antítesis de la ciencia triunfalista. De manera que esa problemática sin una solución concreta hasta el día de hoy, constituye la imagen de una ciencia cuyo alcance en el conocimiento tiene un límite, y desde una concepción triunfalista de

ciencia, si esta no puede resolver una problemática, entonces es una ciencia fracasada y de allí la negación y el olvido sistemático.

Hoy en día, lo peligroso de las bacterias persistentes radica en que remontándose su existencia a los orígenes de la vida de nuestro planeta, su impacto sobre la eficacia de los antibióticos aún no es valorado en toda su magnitud. Aunque la persistencia bacteriana es hoy motivo de estudio por parte de muchos grupos de investigación, nos queda la duda de que este interés haya llegado tarde, o no lo suficientemente temprano. Sin embargo, aunque tarde, la discusión sobre la problemática de las persistentes ha logrado instaurarse en la comunidad científica.

Hoy con certeza podemos decir que hay al menos cinco razones de peso para que los investigadores, los profesionales, los docentes y los estudiantes de las ciencias de la salud tengan conocimiento de las bacterias persistentes:

1- Contribuyen a la formación de biofilms, constituyendo un reservorio biológico en el interior de los mismos, lo que explica la dificultad de los antibióticos y los factores de respuesta inmune para eliminar las bacterias presentes en éste (Marsh, 2005-2006; Wang y Wood, 2011).

2- Son la etiología de enfermedades crónicas y recurrentes, ya que ante un tratamiento antibiótico, una fracción minoritaria de la población infectante escapa a la acción de éstos (Lewis, 2010a y 2010b).

3- Los tratamientos reiterados de los cuadros recurrentes con un mismo antibiótico, favorecen la selección de cepas persistentes denominadas bacterias hiperpersistentes (hip) (Theodore et al., 2013).

4- Los antibióticos del grupo de las fluoroquinolonas, particularmente la ciprofloxacina, han demostrado que estimulan determinados genes que inducen a que las bacterias entren en estado de persistencia. El empleo indiscriminado de este grupo de antimicrobianos contribuiría paradójicamente a reducir su eficacia (Dörr et al., 2009; Dörr et al., 2010; Lewis, 2010a; Theodore et al., 2013).

5- Constituyen una población de base desde donde bacterias pueden desarrollar resistencia por mutaciones de un solo paso (Levin y Rozen, 2006; Fauvart et al., 2011).

La negación de lo que no se conoce o lo que no tiene solución, es una actitud atávica del ser humano y, esta actitud constituye el primer obstáculo epistemológico para su conocimiento y superación. En nuestras aulas, nuestros alumnos –que serán los profesionales de la salud de mañana–, deberían saber que las bacterias persistentes existen y cuáles son las consecuencias de esta existencia. El conocimiento de las persistentes debe ser revalorizado y utilizado para que nuestros estudiantes y profesionales tomen conciencia que los antibióticos no son moléculas mágicas, que su uso indiscriminado nos está conduciendo a que éstos pierdan su utilidad y así reafirmar, justificar e incentivar el uso científico y racional de los agentes antimicrobianos.

### Resumiendo opiniones

La terapéutica antibiótica está perdiendo la batalla sobre las infecciones bacterianas a causa del desarrollo del fenómeno de resistencia.

La ciencia ha mostrado ser proclive a olvidar todo aquel hallazgo o conocimiento para lo cual no dispone de aplicación inmediata.

Uno de esos hallazgos es la persistencia bacteriana, su papel en las infecciones crónicas y recidivantes y en el desarrollo de la resistencia bacteriana, han sido solo recientemente objeto de atención por la comunidad científica.

Uno de los aspectos que caracteriza a la ciencia respecto de su postura hacia el universo que nos rodea, es la negación sistemática de todo aquello para lo cual no dispone de una explicación racional.

El olvido de las persistentes no ha sido un hecho aislado o producto de un descuido, sino consecuencia de una postura de la comunidad científica, caracterizada por una falta de apertura hacia distintas alternativas para abordar la problemática.

### GLOSARIO

**ADN:** Sigla del *ácido desoxirribonucleico*, es una estructura compleja que se encuentra en el núcleo de las células y constituye el principal constituyente del material genético de los seres vivos.

**Apodíctico:** Adjetivo que en lógica expresa o encierra una verdad concluyente o que no deja lugar a duda o discusión.

**Baconiano(a):** Adjetivo relativo a la doctrina de Francis Bacon, filósofo inglés de los siglos XVI y XVII. La filosofía baconiana exige que la ciencia ayude al hombre a dominar la naturaleza.

**Biofilm o biopelícula:** Es una población de microbios asociada a una superficie viva o inerte, embebida en una matriz de polímeros extracelulares. Puede estar constituido por una sola especie o por múltiples especies de hongos y bacterias.

**CIM o concentración inhibitoria mínima:** Parámetro de actividad antibacteriana que expresa la mínima concentración de antibiótico que inhibe el desarrollo visible de un inóculo bacteriano estandarizado luego de 24 h de exposición, normalmente a 35°C.

**Cientificismo:** Postura que afirma la aplicabilidad universal del método y el enfoque científico y, la idea de que la ciencia empírica constituye la cosmovisión más acreditada o la parte más valiosa del conocimiento humano, aun con la exclusión de otros puntos de vista. Se ha definido al cientificismo como la postura que afirma que los métodos inductivos característicos de las ciencias naturales, son la única fuente de conocimiento genuina y factual y que, en concreto, solo ellos pueden producir conocimiento auténtico sobre el hombre y la sociedad.

**Epistémico (a):** Todo aquello relacionado con la epistemología, que es la rama de la filosofía cuyo objeto de estudio es el conocimiento. La epistemología, como teoría del conocimiento, se ocupa de problemas tales como las circunstancias históricas, psicológicas y sociológicas que llevan a la obtención del conocimiento y, los criterios por los cuales se lo justifica o invalida, así como la definición clara y precisa de los conceptos epistémicos más usuales, tales como verdad, objetividad, realidad o justificación.

**Matriz disciplinar:** Término común utilizado en el vocabulario científico y en expresiones etimológicas cuando se hace necesario hablar de modelos de conocimiento aceptados por las comunidades científicas.

**Mesianismo científico:** Expresión que se utiliza para designar la posición que considera a la ciencia como la única fuente del conocimiento humano, como el último árbitro de la moral y de la ética, como la solución de todos los problemas que aquejan a la humanidad.

**Mutación:** Cualquier cambio en la información genética de un ser vivo que produce una variación en las características de éste y que no necesariamente se transmite a la descendencia. Se presenta de manera espontánea y súbita o por la acción de factores o agentes externos conocidos como agentes mutágenos. Las células que han mutado estarán presentes en una pequeña proporción de la población. La unidad genética capaz de mutar es el gen, que a su vez es la unidad de información hereditaria que forma parte del ADN.

**Mutación de un solo punto:** Son alteraciones de un gen en la estructura del ADN. Estas alteraciones pueden producirse por diversas causas y afectar a un par o unos cuantos pares de bases. Este tipo de mutación es diferente de las llamadas mutaciones estructurales o alteraciones cromosómicas, que producen consecuencias muy severas porque afectan a muchos genes.

**Posología:** Dosis de un medicamento, intervalo entre sus administraciones y duración del tratamiento.

**Surgeon General:** Organismo operativo del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de América. Es el principal portavoz en asuntos de salud pública en el gobierno federal de los Estados Unidos.

## Bibliografía

Alanis AJ. 2005. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? Arch. Med. Res. 36: 697-705.

Balaban NQ, Merrin J, Chait R, Kowalik L, Leibler S. 2004. Bacterial persistence as a phenotypic switch. Science 305: 1622-1625.

Bigger JW. 1944. Treatment of staphylococcal infections with penicillin. The Lancet 244: 497-500

Black DS, Irwin B, Moyed HS. 1994. Autoregulation of hip, an operon that affects lethality due to inhibition of peptidoglycan or DNA synthesis. J. Bacteriol. 176: 4081-4091.

Black DS, Kelly AJ, Mardis MJ, Moyed HS. 1991. Structure and organization of hip, an operon that affects lethality due to inhibition of peptidoglycan or DNA synthesis. J. Bacteriol. 173: 5732-5739.

Cohen NR, Lobritz MA, Collins JJ. 2013. Microbial persistence and the road to drug resistance. Cell Host Microbe. 13:632-642.

Craig WA, Gudmundsson S. 1996. The postantibiotic effect in antibiotics. En: Laboratory Medicine. Lorian V (Ed.), (4th edn.), Williams and Wilkins Co, Baltimore, MD. pp. 296-329.

Domingo B, López-Brea M. 2003. Plantas con acción antimicrobiana. Rev. Es. Quimioterap. 14: 385-393.

Dörr T, Lewis K, Vulić M. 2009. SOS response induces persistence to fluoroquinolones in *Escherichia coli*. PLoS Genet. 5: e1000760.

Dörr T, Vulić M, Lewis K. 2010. Ciprofloxacin causes persister formation by inducing the TisB toxin in *Escherichia coli*. PLoS Biol. 8: e1000317.

Eagle H y Musselman AD. 1944. The spirocheticidal action of penicillin in vitro and its temperature coefficient. J. Exp. Med. 80: 493-505.

Eagle H y Musselman AD. 1948. The rate of bactericidal action of penicillin in vitro as a function of its concentration, and its paradoxically reduced activity at high concentrations against certain organisms. J. Exp. Med. 88: 99-131.

Eagle H y Musselman AD. 1949. The slow recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin. J. Bacteriol. 58(4): 475-490.

Fauvart M, De Grootte VN, Michiels J. 2011. Role of persister cells in chronic infections: clinical relevance and perspectives on anti-persister therapies. J. Med. Microbiol. 60:699-709.

Fleming A. 1945. Penicillin, Nobel Lecture, From Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-1962, Elsevier Publishing Company, Amsterdam.

Kuhm T. 1970. The structure of Scientific Revolutions. Second Edition, Enlarged, In International Encyclopedia of Unified Science, Volume I and II, Number 2. The University of Chicago Press, Chicago. 210 pp.

Kussell E, Kishony R, Balaban NQ, Leibler S. 2005. Bacterial persistence: a model of survival in changing environments. Genetics. 169:1807-1814.

Levin BR, Rozen DE. 2006. Non-inherited antibiotic resistance. Nat. Rev. Microbiol. 4:556-562.

Lewis K. 2005. Persister cells and the riddle of biofilm survival. Biochemistry. 70:267-274.

Lewis K. 2010a Persister cells. Annu. Rev. Microbiol. 64:357-672.

Lewis K. 2010b Persister cells and the paradox of chronic infections. Microbe 5: 429-437.

López Pérez N. 2013. Cientificismo y mesianismo: la otra cara de la ciencia moderna. Crítica CI® (Revista Latinoamericana de Ensayo – En línea).  
URL: <http://critica.cl/filosofia/cientificismo-y-mesianismo-la-otra-cara-de-la-ciencia-moderna>

Marsh PD. 2005. Dental plaque: biological significance of a biofilm and community lifestyle. J. Clin. Periodontol. 32:7-15.

Marsh PD. 2006. Dental plaque as a biofilm and a microbial community: implications for health and disease. BMC Oral Health 6: S14.

McDonald PJ, W.A. Craig WA, Kunin CM. 1977. Persistent effects of antibiotics on *Staphylococcus aureus* after exposure for limited periods of time J. Infect. Dis. 135: 217-223.

Moyed HS, Bertrand KP. 1983. *hipA*, a newly recognized gene of *Escherichia coli* K-12 that affects frequency of persistence after inhibition of murein synthesis. J. Bacteriol. 155:768–775.

Moyed HS, Broderick SH. 1986. Molecular cloning and expression of *hipA*, a gene of *Escherichia coli* K-12 that affects frequency of persistence after inhibition of murein synthesis. J. Bacteriol. 166: 399-403.

OIE – Organización Mundial de la Salud Animal. 2015. Resistencia a los antimicrobianos. Hojas informativas.

URL: <https://www.oie.int/doc/ged/D14036.PDF>

Poole K. 2012. Stress responses as determinants of antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. Trends. Microbiol. 20: 227–234.

Sánchez Sans J, Monroy Piedras P. 2011. A propósito de Walter Benjamin: nueva traducción y guía de lectura de las “Tesis de filosofía de la historia”. Duererías. Analecta Philosophiae. 2: 1-32.

Scherrer R, Moyed HS. 1988. Conditional impairment of cell division and altered lethality in *hipA* mutants of *Escherichia coli* K-12. J. Bacteriol. 170: 3321–3326.

Theodore A, Lewis K, Vulic M. 2013. Tolerance of *Escherichia coli* to fluoroquinolone antibiotics depends on specific components of the SOS response pathway. Genetics. 195:1265-1276.

Upshur R. 2008. Bulletin of the World Health Organization 86(8)  
URL: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/8/en/>

Wang X y Wood TK. 2011. Toxin-antitoxin systems influence biofilm and persist cell formation and the general stress response. Appl. Environ. Microbiol. 77: 5577–5583.

---