

¿Por qué puede persistir la resistencia tras dejar de usar un antibiótico?

Juan Segurola · Todos los derechos reservados

QUE · Artículo 027 · Preguntas sencillas, respuestas profundas · Versión 0.1 ES

Retirar un antibiótico elimina una presión selectiva. No devuelve la población bacteriana al estado que tenía antes de que se extendiera la resistencia. Los organismos resistentes siguen existiendo, sus contextos genéticos pueden haber cambiado y otras condiciones pueden seguir favoreciendo al linaje resistente o al ADN que porta la resistencia. La evolución no tiene una orden que restaure el estado anterior cuando se invierte una condición ambiental.

Aquí, persistencia significa la presencia continuada de resistencia heredable en una población. No significa el fenómeno distinto de las células persistentes tolerantes a antibióticos, que sobreviven a la exposición sin portar necesariamente resistencia heredable. La pregunta trata de cambios entre generaciones y poblaciones, no de instrucciones sobre cuándo alguien debe iniciar o suspender un tratamiento.

1. ¿Qué tendría que hacer disminuir la resistencia?

Imaginemos variantes resistentes y sensibles que compiten sin el antibiótico. Si la resistencia impone una desventaja reproductiva y existen competidoras sensibles comparables en los demás aspectos, la selección puede reducir la fracción resistente. La palabra importante es «si». Los costes de aptitud biológica varían con el mecanismo de resistencia, el contexto genético y el ambiente. Las revisiones de la reversibilidad de la resistencia identifican esos costes, la compensación y el ligamiento genético como determinantes importantes del resultado. [1]

La ausencia del fármaco no es por sí misma una fuerza que borre un gen de resistencia. Cambia las consecuencias de portar ese gen. Su pérdida depende entonces de que la reproducción, la mutación, la segregación, la migración u otros procesos produzcan y amplifiquen realmente alternativas. No puede suponerse que una población contenga un sustituto sensible con éxito solo porque un observador lo prefiera.

2. Separar compensación y reversión

La reversión restaura un estado sensible mediante un cambio genético que elimina o revierte el mecanismo de resistencia pertinente. La compensación, en cambio, puede mejorar el rendimiento de un organismo resistente y dejar intacta su resistencia. La distinción es central en los tratamientos del problema desde la genética de poblaciones. Un cambio compensatorio alivia un coste; no tiene por qué ser otra mutación que aumente directamente la resistencia. [2]

Consideremos una máquina con una modificación útil pero ineficiente. Retirar esa modificación y mejorar el resto de la máquina son respuestas distintas a su ineficiencia. La analogía recoge dos alternativas sin implicar que las bacterias planifiquen reparaciones. Surgen variantes y sus consecuencias reproductivas influyen en cuáles se vuelven comunes.

Como el contexto genético puede cambiar, restaurar un estado anterior del ADN también puede no restaurar el rendimiento del organismo anterior. Un experimento útil compara combinaciones reconstruidas de cambios de resistencia y compensación, tanto en

condiciones sin fármaco como con él. Medir únicamente la cepa resistente final deja sin resolver la contribución de cada cambio. [2]

3. Cómo un pequeño coste residual cambia los plazos

Un modelo deliberadamente sencillo hace visible la consecuencia. Sea p la fracción resistente; sea 1 la producción reproductiva de las variantes sensibles y $1 - c$ la de las resistentes por generación. Suponemos una población grande y cerrada, condiciones constantes, ninguna mutación nueva, ninguna transferencia y ninguna otra diferencia. La siguiente fracción resistente es $p_{\text{next}} = p(1 - c)/(1 - cp)$.

Escribir la razón entre resistentes y sensibles como $O = p/(1 - p)$ facilita seguir la misma relación: tras n generaciones, $O_n = O_0(1 - c)^n$. Es una deducción del modelo declarado, no una predicción para un paciente o una comunidad.

Partimos de $p = 0,90$, de modo que la razón es 9. Con un coste supuesto $c = 0,02$, tras 100 generaciones la razón es aproximadamente $9 \times 0,98^{100} = 1,19$, que corresponde a una fracción resistente de alrededor de 0,544. Con un coste reducido a 0,002, la fracción correspondiente es aproximadamente 0,880. Reducir diez veces el coste hace mucho más lenta la desaparición en este modelo, aunque ambos costes sean positivos.

Ningún resultado indica cuántos días de calendario intervienen. Las generaciones de un modelo homogéneo no son intercambiables con el tiempo de una infección estructurada o de un reservorio ambiental. El valor del modelo consiste en identificar qué parámetro controla la predicción condicional y por qué puede inducir a error suponer un coste considerable sin medirlo.

4. El gen puede viajar con otra cosa

La resistencia puede estar genéticamente ligada a rasgos favorecidos por otras condiciones. La selección sobre el conjunto ligado puede entonces mantener un determinante de resistencia aunque su propio antibiótico esté ausente. Andersson y Hughes analizan esta coselección junto con la compensación y la resistencia de bajo coste. [1] Eliminar una presión no elimina necesariamente todas las ventajas asociadas al portador.

Esto es especialmente pertinente cuando los determinantes de resistencia están en elementos genéticos móviles, como los plásmidos. Su destino no puede inferirse únicamente de la tasa de crecimiento de una cepa hospedadora aislada: la herencia, la pérdida, la transferencia y la selección sobre otros rasgos transportados deben incluirse en el balance. La existencia general de transferencia horizontal no establece por sí sola cuál de estos procesos domina en un caso concreto de persistencia.

También difieren una disminución de la frecuencia de un gen y una disminución del número absoluto de organismos resistentes. Si la población bacteriana total aumenta mientras disminuye la fracción resistente, el número absoluto todavía puede aumentar. Los informes deben decir qué magnitud se midió y dónde se trazaron los límites del muestreo.

5. ¿Qué evidencia distinguiría las explicaciones?

Las mediciones de competencia pueden estimar un coste en condiciones especificadas. Las comparaciones de genomas pueden localizar cambios candidatos. La reconstrucción genética puede poner a prueba si esos cambios alteran la resistencia o compensan una desventaja. El muestreo longitudinal puede mostrar si persiste el mismo linaje o si lo sustituyen repetidamente organismos resistentes que llegan del exterior. Cada observación resuelve una parte distinta de la pregunta.

Un cambio de secuencia encontrado en un linaje exitoso no es automáticamente una mutación compensatoria. Puede ser neutro, estar ligado a un cambio causal o ser beneficioso por otra razón. Del mismo modo, observar persistencia después de una intervención no demuestra que esta no tuviera efecto. La comparación pertinente es con una historia alternativa adecuada, no simplemente con la eliminación inmediata.

La incertidumbre restante suele ser condicional y cuantitativa: qué costes importan en el ambiente real, qué competidores están disponibles, cuánta inmigración o transferencia ocurre y qué rasgos ligados siguen sometidos a selección. Un mecanismo evolutivo general no proporciona esas mediciones para cada organismo y entorno.

6. La reversión es una hipótesis, no un botón de reinicio

La resistencia puede persistir porque su coste sea pequeño, se haya compensado o la mantengan otros procesos selectivos y ecológicos. La retirada puede favorecer su descenso en algunas circunstancias sin garantizar ese resultado. [1,2] Por tanto, la pregunta correcta es qué cambió en el éxito relativo y en la transmisión de las variantes pertinentes, no por qué la evolución no logró funcionar hacia atrás.

Lectura relacionada

El artículo 028, «¿Por qué persiste la reproducción sexual?», pregunta cómo la transmisión y la recombinación de variantes heredables afectan a los resultados evolutivos. El vínculo es opcional y recíproco.

Referencias

- [1] D. I. Andersson and D. Hughes. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nature Reviews Microbiology* 8, 260–271 (2010). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2319>
- [2] P. Schulz zur Wiesch, J. Engelstädter and S. Bonhoeffer. Compensation of Fitness Costs and Reversibility of Antibiotic Resistance Mutations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 54, 2085–2095 (2010). <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2863634/>