

## EDITORIAL

# LA LÍNEA DE DEFENSA SE HA MOVIDO

El desarrollo de resistencia bacteriana a los antibióticos (RBA) está, más que nunca, en el ojo del huracán en los sistemas de salud de los países desarrollados, mientras que en los países en vías de desarrollo apenas si nos estamos dando cuenta de su imperativa y urgente importancia por sus estragos en las impactantes y hasta escalofrantes cifras mostradas de los países desarrollados. En USA, el impacto por RBA en 2014 involucró a 2 millones de personas afectadas por infecciones nosocomiales de difícil tratamiento, resultando en 99,000 defunciones y una erogación de 20 mil millones de dólares en atención médica adicional al tratamiento estándar de un evento médico común, ligado con una pérdida en productividad calculada en 35 mil millones de dólares, debido a días de hospitalización y tratamiento especializado, incluyendo antibióticos de nueva generación, lo que representó un total de 55 mil millones de dólares [1, 2].

Siendo México un país con una economía, en números redondos, 18 veces menor a la de USA (datos del Fondo Monetario Internacional) y guardando una equivalente proporción, corregida al tamaño poblacional, el número de pacientes y su pérdida asociada de productividad nos arroja un cálculo conservador de 3 mil millones de dólares o 60 mil millones de pesos en pérdidas, equivalente al 150% del presupuesto de la UNAM en un año para un país que no se puede permitir la pérdida de recursos.

Los estudios indican que solamente la resistencia a las penicilinas y sus derivados, de las cepas Meticilina-resistentes de *Staphylococcus aureus* (MRSA), provoca la muerte de más estadounidenses que los fallecimientos debidos a la suma de los VIH/SIDA, la enfermedad de Parkinson, el enfisema y los homicidios.

La pregunta pertinente consiste en ¿cómo evitar la RBA? Para ello se requiere comprender cómo surge la resistencia a los antibióticos; lo cual tiene varias vertientes de análisis: por una parte los antibióticos son parte de un sistema de combate, de ataque y de defensa en una guerra territorial

en la que en un campo ecológico complejo, diversos microorganismos emplean moléculas de su metabolismo intermediario como armas naturales (antibióticos) para destruir a sus enemigos (competidores), ante los cuales, los enemigos, otros microorganismos, anteponen sistemas de defensa, consistentes en enzimas que inactivan el arsenal molecular del contrincante, cambios de permeabilidad en membranas para evitar el ingreso del metabolito tóxico (el antibiótico) o bombas de eflujo que expelen el compuesto tóxico de la célula atacada.

Los antibióticos no son invención humana, sólo los entendimos y aprendimos a usarlos, imitando estrategias para generar nuestro propio arsenal de ataque a los organismos patógenos. Si bien tenemos defensas naturales con enzimas, anticuerpos, complemento, leucocitos, macrófagos, barreras físicas y químicas, nichos fisicoquímicos, que no resultan ser suficientes para el bienestar poblacional, según las cifras indicadas.

Por su fuera poco, la plasticidad evolutiva de los organismos les permite acumular mutaciones aleatorias que, ante la presión de selección ejercida por el antibiótico, se seleccionan y acumulan en la población que "ha aprendido" "aprende" y "aprenderá a defenderse" lo cual provoca un momento de "aprendizaje" siempre latente que se incrementa ante la presión evolutiva a la que se somete.

Una segunda respuesta tiene que ver con las estrategias que los microorganismos emplean para difundir características genéticas y de expresión génica de las defensas, obtenidas en el desarrollo de este "conflicto bélico", entre los microorganismos que están en "zonas de paz", alejados del "frente de batalla". En este sentido tenemos que considerar los potentes mecanismos de Transferencia Génica Horizontal (TGH) presentes entre los microorganismos como son: la transducción generalizada, la transducción especializada o la transducción lateral recientemente descrita en bacteriófagos de *S. aureus* [3], en la cual la replicación tardía de lisógenos permite la encapsulación de material cromosómico, incluso con fagos de

transducción no generalizados; a esto sumemos la TGH con plásmidos por transformación o conjugación, así como los eventos de recombinación plasmídica vía secuencias de inserción [4], todos ellos mecanismos de defensa de última generación que avanzan a pasos agigantados y para los cuales la investigación, el descubrimiento, la aplicación, la adecuada utilización de nuevos antibióticos parecen fuera de tiempo y de aplicación, con respecto al avance de la línea de ataque y los métodos de defensa.

Sólo el estudio de los mecanismos del origen de la RBA (como en el caso de MRSA), de las bases que subyacen a los procesos de TGH, o de la comprensión de los procesos ecológicos en los que tiene su base natural la RBA, pueden darnos nuevas pistas para frenar la avalancha que nos viene encima por la RBA, parece que estamos en desventaja. Debemos de trabajar para identificar nuevos blancos terapéuticos o de lo contrario la línea de defensa se continuará moviendo y nos alcanzará desarmados, y el desarrollo de nuevos antibióticos no parece estar en un horizonte próximo en la investigación básica o en la farmacéutica, lo cual avizora un futuro incierto en el tratamiento de infecciones, la pregunta es: ¿Quién ganará la batalla?

1. Ventola, C.L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T* 40, 277-283.
2. Ventola, C.L. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 2: management strategies and new agents. *P T* 40, 344-352.
3. Chen, J., Quiles-Puchalt, N., Chiang, Y.N., Bacigalupe, R., Fillol-Salom, A., Chee, M.S.J., Fitzgerald, J.R., and Penadés, J.R. (2018). Genome hypermobility by lateral transduction. *Science* 362, 207-212.
4. MacLean, R.C., and San Millan, A. (2019). The evolution of antibiotic resistance. *Science* 365, 1082-1083.

Rafael Camacho Carranza  
Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental.  
Instituto de Investigaciones Biomédicas. UNAM

José Víctor Calderón Salinas  
Departamento de Bioquímica  
Centro de Investigación y Estudios Avanzados, IPN