

RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS: UN PROBLEMA INTERNACIONAL¹¹

Por el Académico Recipiendario Dr. Gabriel Schmuñis

Sean mis primeras palabras de agradecimiento al Señor Presidente Dr. R. Pradier por la designación de este servidor, como miembro correspondiente de esta Honorable Academia. Asimismo, agradezco la afectuosa presentación de la académica Dra. Mercedes Weissenbacher, y los elogiosos comentarios que ha hecho sobre mi persona, así como los más que generosos juicios sobre mi actividad científica. Un agradecimiento muy especial a mis padres, que ya no están, por su cariño, ejemplo de conducta, apoyo y estímulo constante. A mi esposa, por su conocimiento técnico y espíritu crítico, invaluable para responder preguntas técnicas complejas. También mi reconocimiento y afecto a los profesores A. Parodi, A. Vilches y A. Lanari quienes me fueron formando en los distintos aspectos de la vida universitaria y de quienes aprendí que buena ciencia se acompaña de buena gerencia.

Recuerdo que cuando tenía 19 años, entré a trabajar en la cátedra de microbiología de la facultad de Medicinas de la UBA y la profesora Dra. N. R. Nota, invirtió su tiempo enseñándome primero los secretos del uso de un ansa microbiológica y después, con la colaboración del profesor Dr. M. Frigerio, me introdujeron en el uso de fagos para ser usados en la clasificación de *Staphylococcus* presuntamente responsables de infección hospitalaria. Mi presentación de hoy se referirá a la "Resistencia bacteriana a los antibióticos: un problema internacional". Durante la misma, usaré como sinónimos: las palabras "antibióticos y antimicrobianos".

Entrando en materia, desde el descubrimiento de los antibióticos en el siglo pasado, y gracias a los mismos, decenas de millones de individuos han sobrevivido a los efectos de la infección bacteriana. Sin embargo, el futuro es incierto debido a la aparición de la resistencia a los antimicrobianos.

Como se muestra en la Figura 1, entre 1980 y 2010, los países de las Américas identificaron los agentes de infecciones de importancia epidemiológica en el Continente Americano. La mayoría de estas infecciones fueron de importancia local. Entre ellas, se encuentran algunas enfermedades infecciosas de etiología bacteriana: el cólera, la peste, el ántrax, la E. coli 157 H7. La resistencia a los antibióticos fue la excepción, ya que estaba difundida en todos los países. Lo que ahora se detecta es que bacterias que eran sensibles a los antibióticos, ahora ya no lo son, se han hecho resistentes. Las Figuras 2 y 3 describen cuál es el origen y significado de esta resistencia. Por una parte, material genético de la bacteria por la acción de plásmidos, integrones o transposomas, transmiten la información genética para hacer que otra bacteria de la misma u de otra especie, se haga resistente al antibiótico. Podría ser también, que el antibiótico eliminara el 99% de la población bacteriana sensible, y que el 1% restante haya mutado, sea resistente, y se mantenga en esa condición como se muestra en la Figura 3. Existe además una resistencia intrínseca (innata), cuando una bacteria es

11 En este artículo se consideran como sinónimos "antibióticos y antimicrobianos".

naturalmente de por sí resistente al antibiótico, como ocurre con cepas de *Proteus vulgaris* y la nitrofurantoina, o las enterobacterias del grupo SPICE (Serratia, Proteus, Providencia, Citrobacter, Acinetobacter) que poseen resistencia innata a la ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas de primera generación, cefuroxima y colistina. La resistencia es adquirida, cuando aparece como secundaria a una acción terapéutica o algún otro estímulo y significa un cambio en la composición genética de la bacteria. La presencia en las bacterias de resistencia al antibiótico, hace que pierdan protección antibiótica miles de individuos que deben cambiar el tratamiento de un antibiótico que previamente fue efectivo y ya no lo es, por otro que sí lo es.



Figura 1

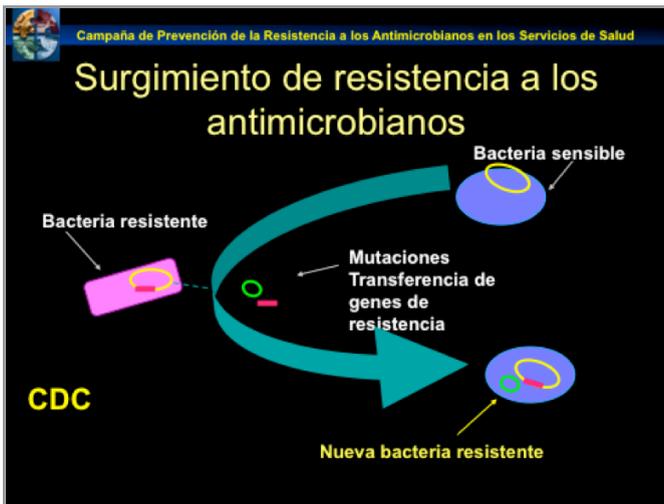


Figura 2

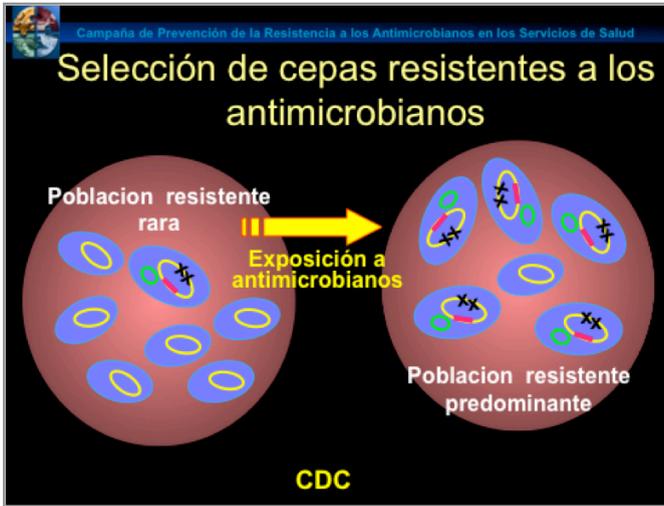


Figura 3

Los mecanismos de la resistencia son varios. Desde la expulsión del antibiótico del interior de la bacteria y la consiguiente disminución de la concentración del mismo; la producción por la bacteria de enzimas (Por ejemplo: enzimas BLEE o carbopenemasas) que lo inactivan o que bloquean la penetración o afectan la permeabilidad de la pared bacteriana, impidiendo la penetración del fármaco en la misma; hasta la protección de la bacteria en cuestión por la producción bacteriana de biofilmes.

El fenómeno de resistencia al antibiótico, se acompaña tanto en la aparición de artículos en la prensa científica especializada como en los medios de comunicación masiva. Como ejemplo, este artículo sobre resistencia a los antibióticos, en el suplemento del diario El Mercurio, de Chile, circa la década de los 90 (Figura 4). De la misma forma se difunde información del tema en la prensa oral y escrita de la mayor parte de los países de la región. Esto es beneficioso ya que informa a la población sobre la situación de la resistencia a los antibióticos a nivel nacional e internacional.

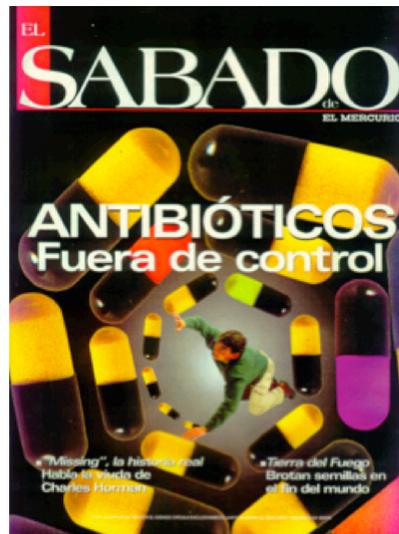


Figura 4

La prevención y el control de la resistencia a los antibióticos es complejo debido a los diferentes actores que deben participar.

- El Ministerio de Salud que dicta, las normas, decretos y regulaciones que indican qué hay que hacer, quién lo hace y cómo hacerlo.

- Los laboratorios privados y públicos que determinan técnicamente la existencia del fenómeno. Estos son de vital importancia ya que identifican la existencia real de la resistencia y los resultados de su vigilancia. Así se requiere en cada país de un sistema que posea un centro nacional de referencia y centros periféricos de diagnóstico que sigan estrictamente las normas de calidad incluyendo: buenas prácticas de laboratorio; documentación disponible en todo momento sobre el ensayo de la calidad de los reactivos usados y el funcionamiento de los equipos, de acuerdo con las instrucciones del /los fabricantes; capacitación permanente del personal; participación obligatoria en esquemas de evaluación del desempeño; e inspección anual periódica de las actividades.

- De la población, se espera que estén informados de la importancia de la resistencia a los antibióticos. Que no dejen de apoyar al personal de atención a la salud, aunque estos no prescriban antibióticos, cuando se considere que su uso no se justifica, y que no promuevan el autodiagnóstico y tratamiento. Asimismo, que usen la capacidad de presión de los grupos de consumidores para la promoción del control del uso y abuso de los antibióticos en la ganadería y la piscicultura.

- Del personal de atención a la salud se espera que sigan las normas de diagnóstico y tratamiento del país respectivo, haciendo uso de los Consensos de Tratamiento Nacionales que contemplen garantía de la calidad en la atención y promuevan la prescripción (receta) obligatoria para la venta de antibióticos si está garantizado el acceso de la población a los servicios de salud. Los resultados de la vigilancia constituyen parte de la prevención y control de la resistencia ya que: identifican las especies bacterianas involucradas; establecen prevalencias y perfiles de resistencia; sugiere opciones de tratamiento (individual y/o empírico); comprueba la eficacia del tratamiento; y determina la efectividad de las medidas de contención.

- A la industria (De reactivos diagnóstico y de tratamiento antimicrobiano), se le exige buenas prácticas de manufactura verificadas por inspecciones periódicas y que los antibióticos producidos, estén al alcance económico de la población de menores recursos.

En las Américas, gran parte de los trabajos originales sobre resistencia a los antimicrobianos se hicieron en Centro América, en la década del 70, sobre bacterias productoras de diarrea y/o enfermedades transmitidas por alimentos. No podía ser de otro modo, ya que en la subregión, la mortalidad infantil por diarreas era todavía elevada. Así, encuestas de 1996-1999 en salmonella, muestran elevada resistencia al trimetoprima /sulfametoxazol; menor resistencia a la ampicilina, todavía sin resistencia a la ciprofloxacina, antibiótico más nuevo en ese entonces. En el año 2000 se obtuvo una respuesta similar en aislados de

salmonella obtenidos de los países de América del Sur. En esa década aparecen aislados de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (SAMR) productores de lesiones cutáneas que se diseminan con facilidad y pueden conducir al óbito. En esos años, la infección respiratoria aguda era la causa más frecuente de morbi-mortalidad en los menores de 5 años. El agente etiológico era el neumococo. Casi la mitad de los aislados eran resistentes al trimetoprima/sulfametoxazol y el 20% o más fueron resistentes a la ampicilina; todavía no se había expandido en 1993-1996 la resistencia que actualmente existe a la ciprofloxacina. Al inicio de la epidemia de cólera que afectó Nicaragua (1993-1996), los aislamientos fueron sensibles a la ampicilina, tetraciclina, trimetoprima/sulfametoxazol, mientras que fueron resistentes al final de la epidemia. Por otra parte, el ensayo de esas mismas muestras con eritromicina, ciprofloxacina, y cloranfenicol, demostró que las mismas tenían el mismo efecto antimicrobiano al inicio y al final de la epidemia. Una posible explicación fue que hubo un exceso en el uso de los antibióticos del primer grupo.

Considerando que en los hospitales es donde se usan más los antibióticos, no fue de extrañar que en ellos sea donde más se identifica la resistencia a los antimicrobianos en especies bacterianas productoras de infecciones comunes tal como es la *Pseudomonas aeruginosa*. La mayor parte de los aislamientos de esta bacteria muestran porcentajes significativos de resistencia, incluido la gentamicina que por años, fue el tratamiento de elección y el imipenem droga más nueva que ya desarrollaba resistencia en el año 2005. Si en vez de la pseudomonas se evalúa así el Acinetobacter, la diferencia fue que el imipenem, era todavía efectivo en esa fecha (2005).

La aparición de resistencia es responsable del aumento de la mortalidad y de la morbilidad por infecciones, sobre todo la hospitalaria, así como por la diseminación de cepas resistentes. Recientemente se informó que en decenas de estaciones del subterráneo de Nueva York, sistema que moviliza 5 millones de pasajeros diariamente, estaban contaminadas con ácido nucleico de Acinetobacter baumannii y Staphylococ rte, para los prestadores de los servicios de salud, los costos de la resistencia son grandes. Un estudio en dos hospitales de Argentina estableció con base en el costo del día cama y número de días, que estas camas estuvieron ocupadas por pacientes con infecciones hospitalarias multirresistentes, un costo anual en dólares de 123 mil dólares a 1 millón 700 mil dólares, atribuibles a esas infecciones. En tres hospitales de Ecuador, el costo en dólares fue 40 mil dólares, 51 mil dólares, y 147 mil dólares respectivamente; 1 millón de dólares, en Guatemala, 443 mil dólares en Paraguay y 607 mil dólares en Uruguay. El costo de oportunidad perdido representó 723,000, dólares anuales para todos los hospitales en conjunto. En otro hospital en Argentina se comprobó que el costo de cada caso de neumonía asociada a ventilación mecánica tenía un exceso de costo por más días de internación que equivale a 4 mil dólares. En veintitrés hospitales de Chile, la infección aumentó de 2 a 4 veces los días de internación y el uso de antibióticos. A su vez, en Guatemala, el costo en dólares que tenían las infecciones por gérmenes multirresistentes fue en el Staphylococcus aureus meticilina resistente (SAMR), de 7 mil dólares e infecciones por la misma especie no meticilina resistente fue de 5 mil dólares. Estas dos categorías en la

Pseudomonas aeruginosa, resistente y sensible, fue de 14 mil dólares y 5 mil dólares, respectivamente. En el *Acinetobacter baumannii* resistente a imipenem fue de 16.000 dólares y el sensible, un costo de 6.500 dólares. En el caso de la *Klebsiella pneumoniae* productora de (BIEE+) un costo de 4.500 dólares y no productora, un costo de 3.000 dólares.

Por ahora, no hay balas mágicas disponibles en el corto plazo que mejoren la situación, tampoco hay un sistema que asegure que nuevas drogas efectivas llegarán al mercado. El problema es económico; el costo de ensayo y desarrollo de un nuevo antibiótico es superior a un billón de dólares. Por consiguiente, las empresas farmacéuticas están solicitando ayuda económica a los gobiernos de los países de América del Norte y de Europa como estímulo para el desarrollo de nuevos antibióticos. Además, es más redituable la producción y venta de un producto que se usa de por vida, como las estatinas, que un antibiótico que es usado en la mayoría de los casos, una semana o diez días.

Aunque la evidencia indica que la resistencia a los antimicrobianos es un problema que necesita de urgente atención por parte de los países, todavía no se han encontrado soluciones sostenibles, que promuevan el uso racional de los antibióticos; mejor calidad del medicamento; detección rápida de los fenotipos resistentes; más y mejor uso de las técnicas de control de infecciones; tanto en las instituciones de Salud como en la comunidad; más investigación para el desarrollo de vacunas y nuevos antibióticos y, sobre todo, que las autoridades de Salud y la comunidad reconozcan que es un problema de todos.

Espero haberlos convencido, y les agradezco a todos los presentes que hayan participado en este acto. Gracias nuevamente.

Bibliografía

1. World Health Organization, 2001. WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. CDS/CSR/DRS.2001
2. Organización Panamericana de la Salud, 2013-2014. Tratamiento de las enfermedades infecciosas; Organización Panamericana de la Salud 6ta Edición.
3. Roses Periago M, 2011. La resistencia a los antimicrobianos un factor de riesgo para las enfermedades infecciosas. *Rev Panam Salud Pub* 30: 507.
4. Cassellas JM, 2011. Resistencia a los antibacterianos en América Latina: consecuencias para la infectología.
5. Kelly PW. 2011. Antimicrobial resistance in the age of non-communicable diseases. *Rev Panam Salud Pub* 30: 515.
6. Surveillance report. Antimicrobial surveillance in Europe, 2011.

7. Schmuñis GA, Ade MP. 2008. Evaluación del desempeño de las instituciones Nacionales de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en América Latina. *Rev Panam Infectol* 10 (Supl 1): 13.
8. Hotz RL. 2015. On the subway, Scientists track The City's Secret life of Germs. *The Wall Street Journal*. Friday, February 6.
9. Schmuñis GA et al. 2008. Costo de la infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos de 5 países de Latino América. *Rev Panam Infectol* 10 (Supl 1): 70.
10. Acosta-Gnass S, Barbosa LM, Bilicich D, Gomez M I. 2008. Costo de la neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica. Sanatorio Adventista del Plata. *Rev Panam Infectol* 10 (Supl 1): 78.
11. Nercelles PM, Brener PM .2008. Costo de las infecciones intrahospitalarias (IIH) en hospitales Chilenos de alta y mediana complejidad. *Rev Panam Infectol* 10 (Supl 1): 91.
12. Villatoro-Nazareno G, Silvestre M, de Briz H, Valle R, Gordillo MR, 2008. Costo del tratamiento de las infecciones nosocomiales por gérmenes multirresistentes, Hospital Roosevelt, Guatemala. *Rev Panam Infectol* 10 (Supl 1): 96