



La resistencia bacteriana: un grave problema de salud pública que requiere el concurso de todos

Judy Natalia Jiménez Quiceno*

Desde el descubrimiento de la penicilina en 1928 por Alexander Fleming y su uso masivo en la década de los 40's, se dio un crecimiento vertiginoso, entre las décadas de los 50's y 70's, en el desarrollo de nuevas moléculas antimicrobianas, periodo conocido como "la era dorada de los antibióticos".¹

El descubrimiento de los antibióticos trajo consigo el fortalecimiento de la práctica médica; su uso permitió avances significativos principalmente en la disminución de muertes por enfermedades infecciosas, el aumento de la esperanza de vida y el avance en los procedimientos médicos.¹ Durante la edad de oro de los antibióticos, la mortalidad debida a enfermedades infecciosas disminuyó significativamente, por ejemplo, la mortalidad en niños menores de 5 años para 1900 era del 30,4% y para 1997 había disminuido al 1,4%. Con relación a la esperanza de vida, en países como Estados Unidos, para 1920 era alrededor de 56,4 años y para el año 2000 ya era de 80 años.^{1,2} Expertos sostienen que los avances en la medicina moderna que incluyen el trasplante de órganos y de médula ósea, la terapia contra el cáncer, el tratamiento de enfermedades crónicas y en general cualquier procedimiento quirúrgico, se ha podido llevar a cabo gracias a la introducción de los antibióticos.²

Lamentablemente, con el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos, las bacterias adquirieron de forma simultánea mecanismos de resistencia a casi la totalidad de los antibióticos disponibles, debilitando así los avances médicos logrados.^{3,4}

Antes del uso extensivo de la penicilina, el equipo que la descubrió, reportó el primer aislamiento resistente y el mismo Fleming, advertía que el abuso de

dicho fármaco podría ocasionar la selección de bacterias resistentes.^{5,6} Confirmando esta predicción, una vez el antibiótico fue usado ampliamente, las cepas bacterianas capaces de inactivar el antibiótico se volvieron prevalentes, y para los años 50, la resistencia a la penicilina en bacterias como *Staphylococcus aureus* se había extendido por todo el mundo, alcanzando porcentajes de resistencia del 50 %; en la actualidad este porcentaje supera el 90 %.⁶

Esta situación, se presenta de forma similar en otras familias de antibióticos, donde la resistencia se ha reportado pocos años después de la introducción de una nueva molécula.^{7,8} La resistencia antimicrobiana no es un fenómeno nuevo; el aislamiento de microorganismos resistentes después de la exposición a un compuesto se convirtió en un suceso de interés. El estudio de la "adaptación" del microorganismo a sustancias tóxicas como arsénico, colorantes como el rojo de tripano, y desinfectantes como ácidos y fenoles, fueron la base para el entendimiento del fenómeno de la resistencia a antibióticos que emerge desde la introducción de los compuestos con actividad antimicrobiana.⁹

Una de las hipótesis sobre la emergencia de los mecanismos de resistencia a antibióticos, es la actividad bactericida o bacteriostática de compuestos producidos por microorganismos para la eliminación de sus competidores y la evolución de mecanismos para contrarrestar el efecto de estos compuestos.^{10,11} En esta hipótesis, los mecanismos de resistencia bacteriana surgieron debido a la presión de selección de los antibióticos sobre los microorganismos residentes en diferentes tipos de hospederos (humanos y animales)

* Profesora Titular, Grupo de Investigación en Microbiología Básica y Aplicada (MICROBA), Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia. Contacto: jnatalia.jimenez@udea.edu.co

e inclusive sobre bacterias ambientales. Así mismo, una causa importante de la diseminación de la resistencia antimicrobiana es la movilización de genes entre especies, que puede ocurrir mediante diferentes tipos de elementos genéticos móviles, incluyendo secuencias de inserción (IS), integrones, transposones y plásmidos.¹²

Es importante tener presente, que el problema del problema de resistencia no es solo un asunto de las bacterias y otros microorganismos, sino que está inmerso dentro de un contexto social, económico y político que ha llevado a que las medidas implementadas para su control hayan fracasado.

En este contexto, el desarrollo de resistencia depende de múltiples factores entre los cuales se encuentran: el uso excesivo de antibióticos, la prescripción inadecuada, la venta libre de medicamentos, la ausencia de innovación por parte de la industria farmacéutica, y las barreras de acceso a los servicios de salud, entre otros.^{8,13}

A pesar de las advertencias sobre el uso indiscriminado, los antibióticos son prescritos en exceso en todo el mundo.⁸ En la práctica clínica humana se ha demostrado que la indicación del tratamiento antibiótico (dar o no dar), la elección del agente (cual antibiótico prescribir) o la duración (dosis, posología, intervalos de administración, duración de la terapia) pueden ser incorrectas entre el 30 al 50 % de los casos. Así mismo, el 45 % de los médicos han prescrito antibióticos para el tratamiento de infecciones virales; y en unidades de cuidado intensivo los antibióticos prescritos son innecesarios, inapropiados o sub-óptimos.¹⁴

Con relación a la comunidad, en países como Colombia, la venta de antibióticos sin fórmula médica no está regulada, por lo que las personas pueden tener acceso a estos medicamentos, siendo los más vendidos.¹⁴ La utilización de antibióticos es de cuatro veces o más superior en la veterinaria, la agricultura y la industria alimentaria en comparación con su uso en la medicina humana. En este sentido, los antibióticos son usados para favorecer el crecimiento de animales de consumo humano y para asegurar una mayor producción de sus derivados como carne, leche y huevos. Además, son frecuentemente utilizados de modo profiláctico para evitar afecciones bacterianas en cultivos, el ganado vacuno y bovino, las aves y en la acuicultura.⁸

De otro lado, el desarrollo de nuevos antibióticos por parte de la industria farmacéutica —una estrategia exitosa del pasado— se ha estancado, esencialmente debido a obstáculos económicos y regulatorios. En las últimas décadas, la investigación y el desarrollo de nuevas moléculas antimicrobianas ha declinado y actualmente las 15 grandes compañías farmacéuticas que producían el 93 % de los antibióticos del mercado mundial, destinan para investigación y desarrollo de antibióticos sólo el 1,6 % de los medicamentos que producen.⁸ Estas compañías han encontrado un foco de mayor ingreso en la producción de medicamentos para el tratamiento de enfermedades crónicas, en las que el uso de medicamentos es por largos periodos de tiempo, en comparación con los antibióticos, lo que garantiza una mayor rentabilidad.

En la actualidad, la resistencia bacteriana a los antibióticos se constituye en un problema de salud pública, y por su relevancia podría derivar en un punto de inflexión en la historia, el inicio de la era post antibiótica. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, una era post antibiótica significa, en efecto, el fin de la medicina moderna tal como la conocemos, y en la cual muchas infecciones comunes y lesiones menores volverán a ser potencialmente mortales.¹⁵ En los últimos años, se han atribuido directamente a las bacterias resistentes, alrededor de 23000 muertes anuales en Estados Unidos y más de 25000 en la unión europea.³ En países en desarrollo hay pocos estimativos confiables, puesto que solo en los últimos años han sido implementados sistemas de vigilancia a nivel nacional; sin embargo, es posible que exista mayor resistencia debido a la mayor carga de enfermedades infecciosas y restricción en el acceso a nuevos antibióticos.

Frente a esta situación, las organizaciones científicas han enfatizado en la importancia de controlar la resistencia bacteriana y retrasar el mayor tiempo posible la llegada de la era pos-antibiótica.¹² Recientemente, la organización mundial de la salud, lanzó un plan de acción aplicable en todo el mundo para fortalecer la vigilancia epidemiológica de la resistencia, proteger las opciones terapéuticas existentes procurando un uso adecuado de ellas, educar a los servicios de atención en salud y a la comunidad en general e incentivar la investigación y desarrollo de

nuevas moléculas y tratamientos.^{16,17} De no atender estas recomendaciones, se estima que para el 2050, las muertes por este fenómeno, superarán los 10 millones a nivel mundial.^{18,19} Así mismo, esta problemática fue visibilizada recientemente en la Asamblea General de las Naciones Unidas, donde los líderes de las naciones se comprometieron a combatir las causas de la resistencia antimicrobiana en múltiples sectores, especialmente en la salud humana, salud animal y la agricultura. El principal compromiso de estos líderes fue la alineación con el Plan Global de Acción en Resistencia Antimicrobiana de la Organización Mundial de la Salud, que propone el desarrollo de planes nacionales que favorezcan el fortalecimiento de la capacidad de investigación y de vigilancia epidemiológica de la resistencia antimicrobiana en los países miembros.¹⁶

En Colombia, para el año 2012, el Instituto Nacional de Salud conformó la Red Nacional para la Prevención, Vigilancia y Control de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) y Resistencia a los Antimicrobianos (PREVINS), con el objetivo de formular e implementar políticas nacionales para la prevención, vigilancia y control de estos eventos en el ámbito hospitalario y comunitario, promoviendo la articulación de acciones intersectoriales que fortalezcan los procesos de educación, investigación y divulgación para la prevención y control de la resistencia bacteriana en el país. La instauración de redes de vigilancia nacional y global permite reconocer las tendencias en la resistencia a antibióticos para orientar las políticas públicas.

No obstante, ante la magnitud del problema, se requiere la participación de diversos actores que conduzcan acciones coordinadas que transformen los incentivos que tienen las personas para consumir antibióticos, los médicos para prescribir, la industria agropecuaria para incorporarlos en sus sistemas de producción y las compañías farmacéutica para no invertir en el desarrollo de nuevos fármacos.

En todo caso, las estrategias dirigidas a contener la resistencia bacteriana deben tener presente que la globalización ha ocasionado que en la actualidad compartamos un entorno microbiano de forma similar a como compartimos la atmósfera. Por lo anterior, las estrategias dirigidas a contener la resistencia bacteriana sólo serán efectivas si se constituyen en un asunto que

involucre el concurso de todas las naciones. Mientras no se entienda el problema como un asunto de acción colectiva, los intereses individuales (a corto plazo para el uso de antibióticos) seguirán siendo mayores que el objetivo colectivo a largo plazo de reducir el uso de antimicrobianos y contener la resistencia bacteriana.

REFERENCIAS

1. **Renwick MJ, Brogan DM, Mossialos E.** A systematic review and critical assessment of incentive strategies for discovery and development of novel antibiotics. *J Antibiot.* 2015;14:
2. **Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart HP.** The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Front Microbiol.* 2013;4:47.
3. **US Centers for Disease Control and Prevention.** Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Fowler T, Walker D, Davies SC. The risk/benefit of predicting a post-antibiotic era: is the alarm working? *Ann NY Acad Sci.* 2014;1323:1-10.
4. **Abraham EP, Chain E.** An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Rev Infect Dis.* 1940;10:677-8.
5. **Barber M, Rozwadowska-Dowzenko M.** Infection by penicillin-resistant staphylococci. *Lancet.* 1948;2:6530.
6. **Rosenblatt-Farrell N.** The Landscape of Antibiotic Resistance. *Environ Health Perspect.* 2009;117(6):A244-50.
7. **Ventola, Lee MS.** The Antibiotic Resistance Crisis. Part 1: Causes and Threats. *P T.* 2015;40(4):277-283.
8. **Wax R, Lewis K, Salyers A, Taber H.** Bacterial Resistance to Antimicrobials. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2008.
9. **Davies J, Davies D.** Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74:417-33.
10. **Aminov RI, Mackie RI.** Evolution and ecology of antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiol Lett.* 2007;271:147-61.
11. **Perron GG, Lee AEG, Wang Y, Huang WE, Barraclough TG.** Bacterial recombination promotes the evolution of multi-drug-resistance in functionally diverse populations. *Proc Biol Sci.* 2012;279:1477-84.
12. **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).** The bacterial challenge: time to react. Stockholm; 2009.
13. **Viswanathan VK.** Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut Microbes.* 2014;5(1):3-4.
14. **Chan M.** Antimicrobial resistance in the European Union and the world. World Health Organ [Internet]. 2012 [Consultado 2016 Oct 20]. Disponible en: http://www.who.int/dg/speeches/2012/amr_20120314/en/

15. **WHO.** Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. 2015 [Consultado 2016 Ago 29]. Disponible en: http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf8
16. **Center for Disease Control and Prevention.** Public Health Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance ITFAR Antibiotic/Antimicrobial Resistance [Internet]. [Consultado 2016 Jun 18]. Disponible en: http://www.cdc.gov/drugresistance/itfar/introduction_overview.html
17. **World Economic Forum.** The Dangers of Hubris on Human Health [Internet]. The Dangers of Hubris on Human Health. 2013 [Consultado 2016 Ago 29]. Disponible en: <http://wef.ch/GJvXiu>
18. **Cecchini M, Langer J, Slawomirski L.** Antimicrobial Resistance in G7 Countries and Beyond —OECD [Internet]. [Consultado 2016 Jun 17]. Disponible en: <http://www.oecd.org/els/health-systems/antimicrobial-resistance.htm>