

2019

Los antibióticos ya no son efectivos para tratar las infecciones: ¿qué estamos haciendo?

Martha Fabiola Rodríguez

Universidad de La Salle

Arlen Patricia Gómez

Universidad de La Salle

Karen Rodríguez

Universidad de La Salle

Laura Victoria Martín

Universidad de La Salle

Follow this and additional works at: <https://ciencia.lasalle.edu.co/ai>

Citación recomendada

Rodríguez, Martha Fabiola; Gómez, Arlen Patricia; Rodríguez, Karen; and Martín, Laura Victoria (2019) "Los antibióticos ya no son efectivos para tratar las infecciones: ¿qué estamos haciendo?," *Ámbito Investigativo*: Iss. 1 , Article 10.

Disponible en:

This Artículo is brought to you for free and open access by the Revistas Unisalle at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in *Ámbito Investigativo* by an authorized editor of Ciencia Unisalle. For more information, please contact ciencia@lasalle.edu.co.

Los antibióticos ya no son efectivos para tratar las infecciones: ¿qué estamos haciendo?



MARTHA FABIOLA
RODRÍGUEZ
ARLEN PATRICIA
GÓMEZ
KAREN RODRÍGUEZ
LAURA VICTORIA
MARTÍN



Antes de los años setenta la Organización Mundial de la Salud y los países desarrollados se dedicaron a controlar las enfermedades transmisibles a escala mundial como la viruela, y de esta forma lograron su erradicación. Posteriormente, con el programa Salud para Todos en el siglo XXI, se inició el trabajo en las enfermedades crónicas, prevenibles, con el fin de postergar su aparición y aliviar sus manifestaciones clínicas. Durante estos años se pensó que las enfermedades transmisibles estaban vencidas, y que los sofisticados sistemas y tecnologías médicas y terapéuticas eran capaces de resolver cualquier amenaza infecciosa. Los cambios llevaron al deterioro en los programas de control y vigilancia de las enfermedades infecciosas, y a la disminución de las capacidades y habilidades técnicas en su detección. Este hecho dio como resultado la alerta mundial frente a las enfermedades controladas que volvieron a aparecer.

La nueva era de enfermedades infecciosas trajo profundas consecuencias para la salud humana y la sanidad animal. Aproximadamente el 75% de las nuevas enfermedades humanas que aparecieron en las últimas décadas son de tipo zoonótico, de las cuales 32% son ocasionadas por helmintos y 31% por bacterias. Las zoonosis endémicas son responsables del 99,9% de las infecciones y del 96% de muertes en humanos, así como de la reducción significativa en la producción ganadera. Lo

anterior depende de una compleja serie de factores, dentro de los cuales cabe destacar:

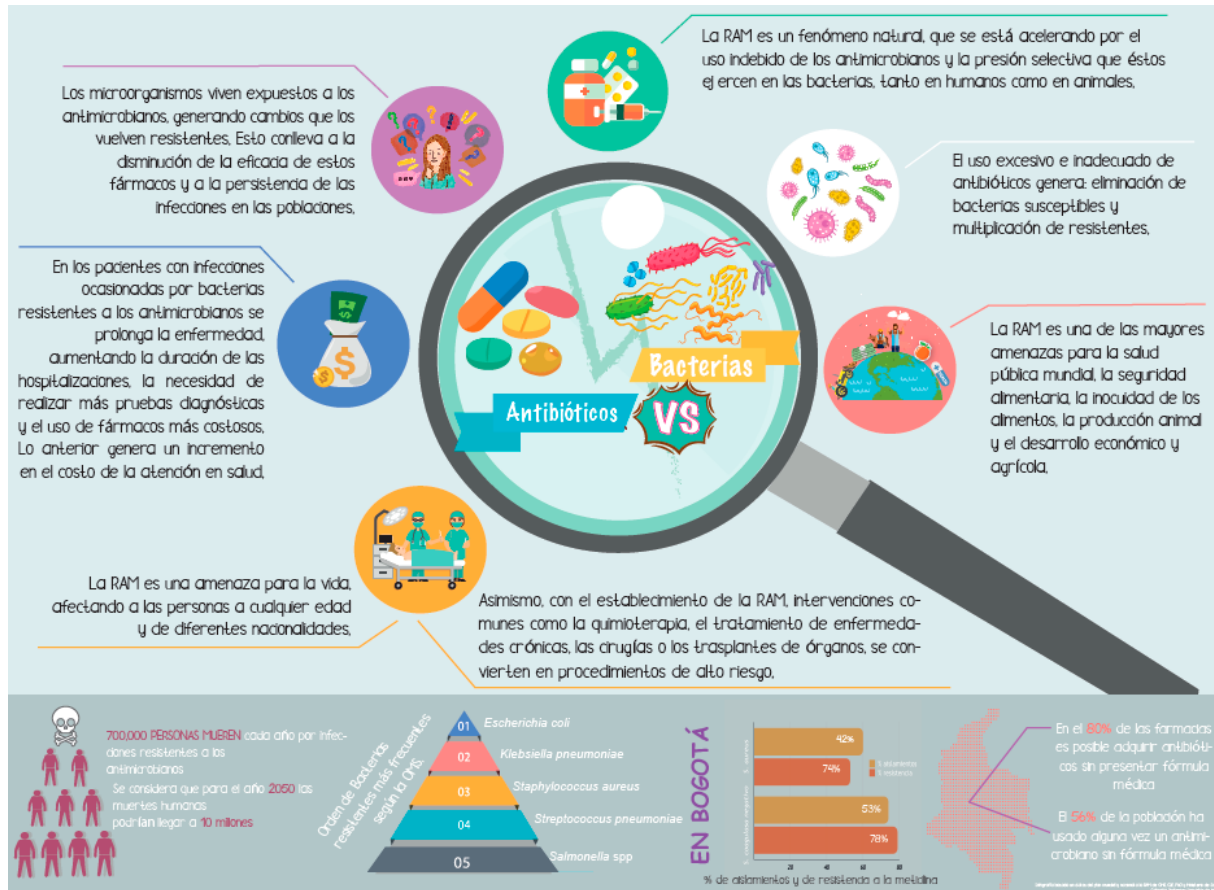
- La interacción entre los animales y los seres humanos como factor crítico e importante en las enfermedades emergentes y la transmisión de los patógenos zoonóticos.
- El crecimiento demográfico y la globalización son decisivos a la hora de determinar la prevalencia, la incidencia y el control de estas enfermedades.
- La susceptibilidad del hospedador y la resistencia de los microorganismos a los antimicrobianos.

La era dorada de los antibióticos se inició con el descubrimiento de la penicilina, en 1928, por Alexander Fleming. En esta década se descubrieron y comercializaron muchos antibióticos a gran escala. Sin embargo, cada vez que se introducía un nuevo antibacteriano, a los pocos años se identificaban bacterias resistentes al fármaco, las cuales se propagan fácilmente, y como consecuencia se transfería la resistencia a otras bacterias. Para evadir la resistencia antimicrobiana (RAM) se modificaron y sintetizaron nuevos antibióticos con mejor capacidad farmacológica, pero a un alto costo. Hasta nuestros días, el problema ha crecido principalmente debido al uso indiscriminado y excesivo de los antimicrobianos, no solo por los profesionales en salud humana y animal, sino también en el sector de producción alimentaria

y por la comunidad en general. La generación de microorganismos con múltiples resistencias está dejando

sin opciones terapéuticas a muchas enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes (figura 1).

Figura 1. Factores determinantes en la generación de la resistencia antimicrobiana



Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés: Food and Drug Administration) y los centros para el control y prevención de enfermedades en los países han promovido la vigilancia mundial de la RAM y los planes de control y prevención de las enfermedades infecciosas. En América, la red de vigilancia de la RAM provee información de los laboratorios de

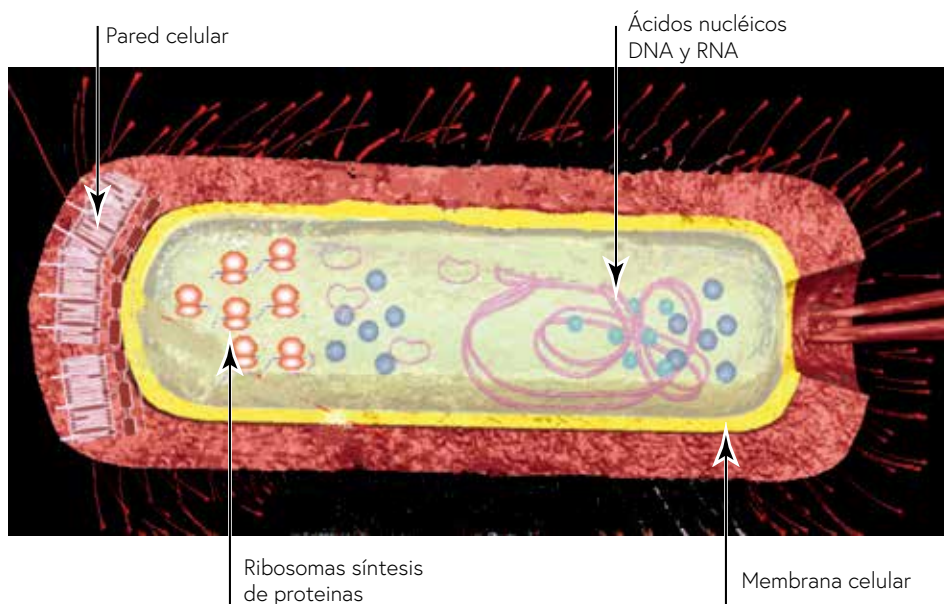
referencia nacionales en Latinoamérica, Canadá y Estados Unidos. En Europa, la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (Escmid) ayuda a fortalecer los estudios epidemiológicos, la capacidad y la calidad de los laboratorios de la región. En Asia sudoriental faltan organizaciones para la recolección de los datos. Solo 11 países han participado, lo que revela que en esta región hay un problema de resistencia antimicrobiana. De

igual forma, en África solo el 17% de los países miembros reporta datos, los cuales son en su mayoría incompletos y se reconoce que la resistencia antimicrobiana es un problema creciente.

El plan de acción de la OMS busca mejorar la conciencia y la comprensión de la resistencia a los antimicrobianos, reducir la incidencia de infecciones, optimizar el uso de estos medicamentos en la salud humana y animal y regular su disponibilidad y venta. Se ha demostrado

que hay una relación directa entre la propagación de la resistencia, la falta de prescripción médica y la venta libre los antibióticos. Por lo tanto, las intervenciones en esta área deben dirigirse al personal de atención en salud, a la comunidad de pacientes (padres, en el caso de los niños) y a los responsables políticos. Finalmente, la OMS ha promulgado la necesidad de aumentar la inversión en investigación para el descubrimiento de nuevos medicamentos con actividad antimicrobiana.

Figura 2. Mecanismos de acción de los antibióticos y grupos relacionados



► Fuente: elaboración propia.

Los antimicrobianos son todas aquellas sustancias o compuestos utilizados para el control y eliminación de los microorganismos. Dentro de este grupo se encuentran los antibióticos, sustancias dotadas de actividad antimicrobiana (bactericida

o bacteriostática) y que son obtenidas de otros seres vivos, sobre todo bacterias y hongos. En la actualidad también existen antibióticos modificados biosintética o totalmente sintéticos. Su éxito terapéutico radica en la toxicidad selectiva, es decir,

actúan sobre receptores específicos de las bacterias o inhiben fenómenos bioquímicos que son esenciales para ellas, pero no para el huésped. De acuerdo con el sitio donde ejercen su acción, los antibióticos se clasifican en cuatro grupos: inhibidores de la síntesis de la pared celular, de síntesis de las proteínas, de síntesis de los ácidos nucleicos e inhibidores de la función de la membrana celular (figura 2).

La resistencia a los antibióticos es una condición natural presente en las bacterias desde mucho antes de la aparición de los primeros antibióticos. El uso excesivo de antibióticos desempeña un papel importante en la aparición de bacterias multirresistentes (resistencia a tres o más grupos de antibióticos), lo cual depende del tipo de antibiótico, el tiempo de tratamiento, la dosis, el espectro de acción y la susceptibilidad antimicrobiana previa a la exposición con el fármaco. Las bacterias generan resistencia a los antimicrobianos gracias a cuatro mecanismos: 1) expulsión del antibiótico, 2) impermeabilidad de la membrana, 3) modificación del receptor y 4) producción de enzimas.

En el primer mecanismo las bacterias bombean el antimicrobiano, manteniendo la concentración intracelular baja y evitando que el fármaco alcance concentraciones inhibitorias. La segunda estrategia implica reducir la permeabilidad de la pared celular o la membrana celular hacia el antimicrobiano. La tercera estrategia de resistencia es la

sobreexpresión, la modificación o la protección del receptor del fármaco en la bacteria, lo que permite la supervivencia. Estos tres mecanismos generalmente se codifican en el cromosoma bacteriano y se transfieren de manera vertical.

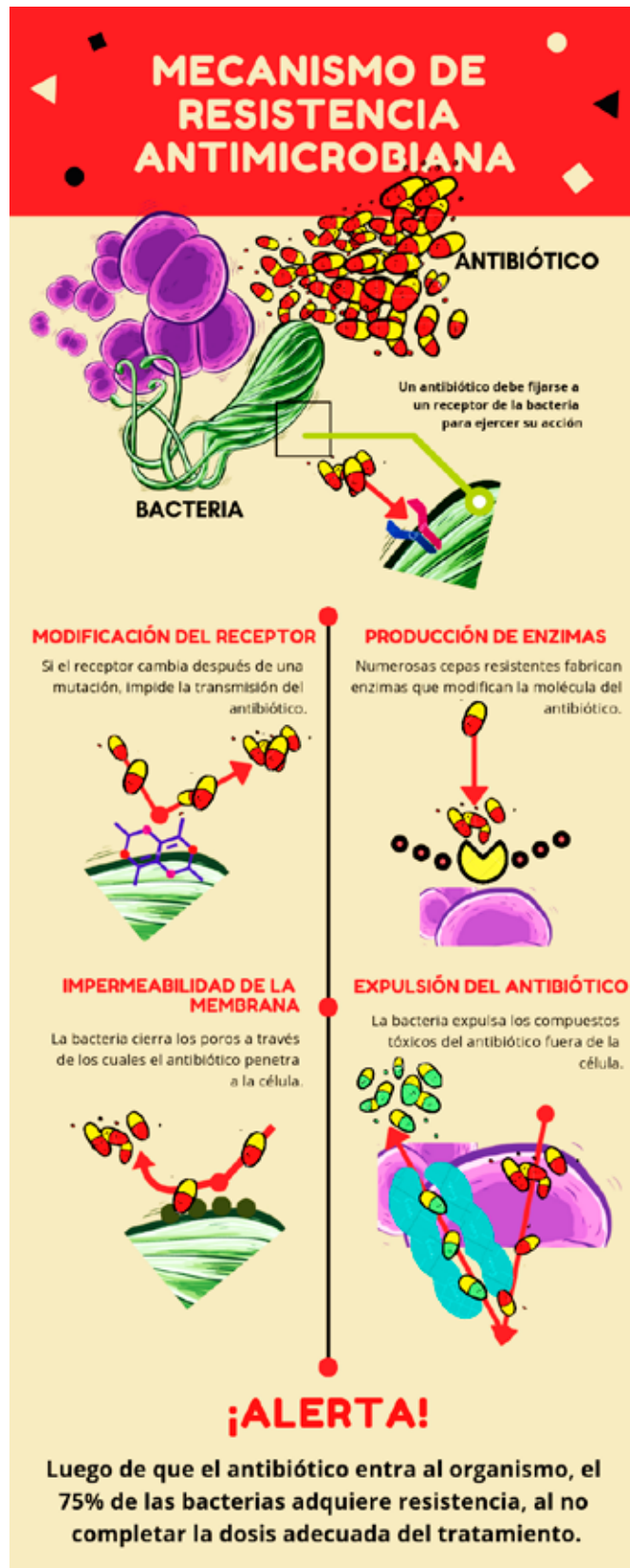
La última estrategia de resistencia implica la inactivación enzimática del medicamento, es decir, su destrucción por enzimas. Estos genes se encuentran sobre todo en los plásmidos y se constituyen en uno de los mecanismos de resistencia más amplia y efectivamente diseminado (figura 3).

A lo largo de los últimos años, la mayoría de las especies patógenas y aquellas que forman parte de la microbiota de humanos y animales han desarrollado resistencia a uno o más antimicrobianos. Típicamente, las bacterias con mayor RAM están asociadas con infecciones adquiridas en los hospitales.

Sin embargo, algunas bacterias multirresistentes se han convertido en causas frecuentes de infecciones adquiridas en la comunidad, lo cual conduce a un gran aumento de la población en riesgo. Esto implica la competencia y la coexistencia de las bacterias multirresistentes en entornos como la piel y las mucosas; es decir que forman parte de la comunidad ecológica de microorganismos que literalmente comparten nuestro espacio corporal.

A este respecto, la OMS (2018) ha priorizado la vigilancia de estas bacterias de acuerdo con el medio donde habitan comúnmente:

Figura 3. Mecanismos de resistencia antimicrobiana realizada por las bacterias



- Bacterias adquiridas en el medio extrahospitalario o en la comunidad: *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*.
- Bacterias adquiridas en el medio hospitalario: *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Stenotrophomonas*.

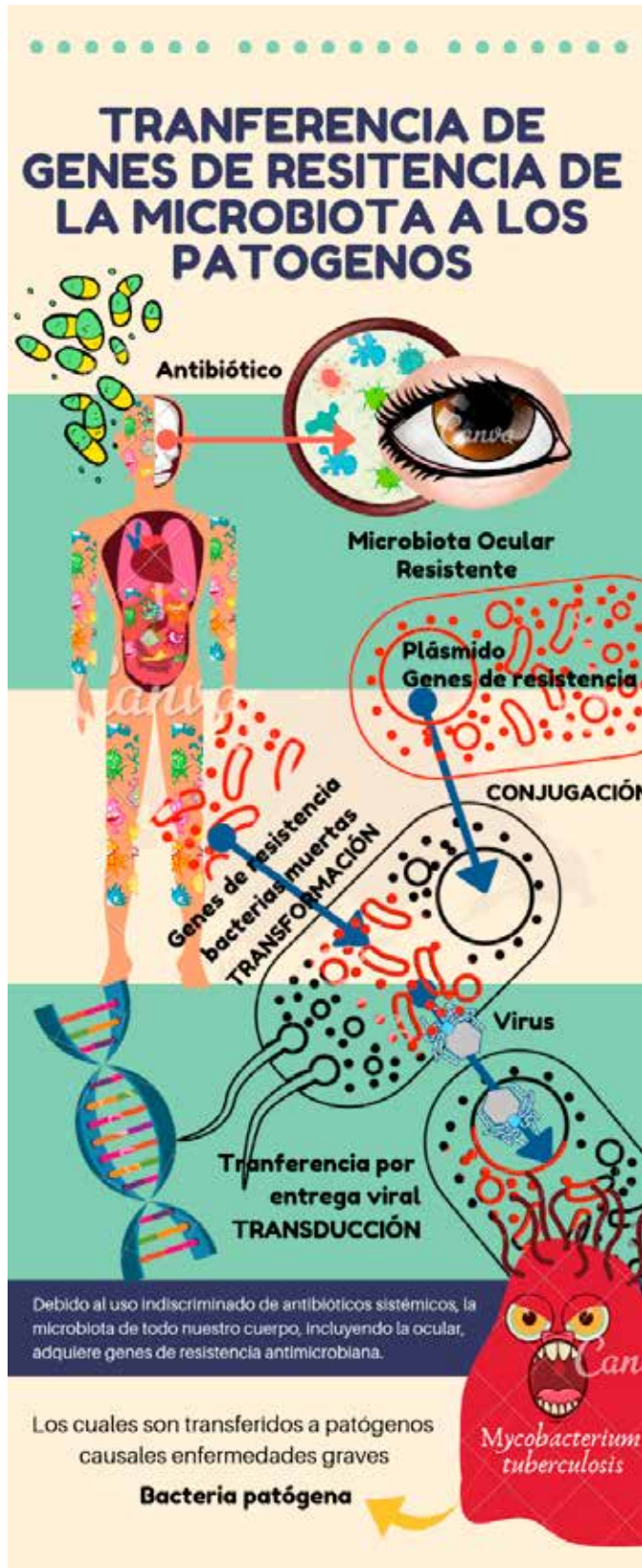
El estudio de la resistencia a los antimicrobianos en la comunidad es de gran interés en salud pública debido a la propagación, la facilidad de su transmisión y la alta circulación de seres humanos o animales. A este respecto, el grupo de Cuidado Primario de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de La Salle realiza investigaciones con el fin de identificar cepas resistentes en la microbiota ocular en jóvenes adultos; aquí se han identificado una gran diversidad de bacterias patógenas y oportunistas, entre las cuales cabe destacar *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, agentes etiológicos importantes de infecciones oculares, como blefaritis y conjuntivitis. Estas infecciones generalmente son auto-limitadas. Por esta razón, en la mayoría de los casos no se realiza identificación microbiológica ni pruebas de resistencia antimicrobiana. Sin embargo, se formulan antibióticos tópicos de acuerdo con la clínica del

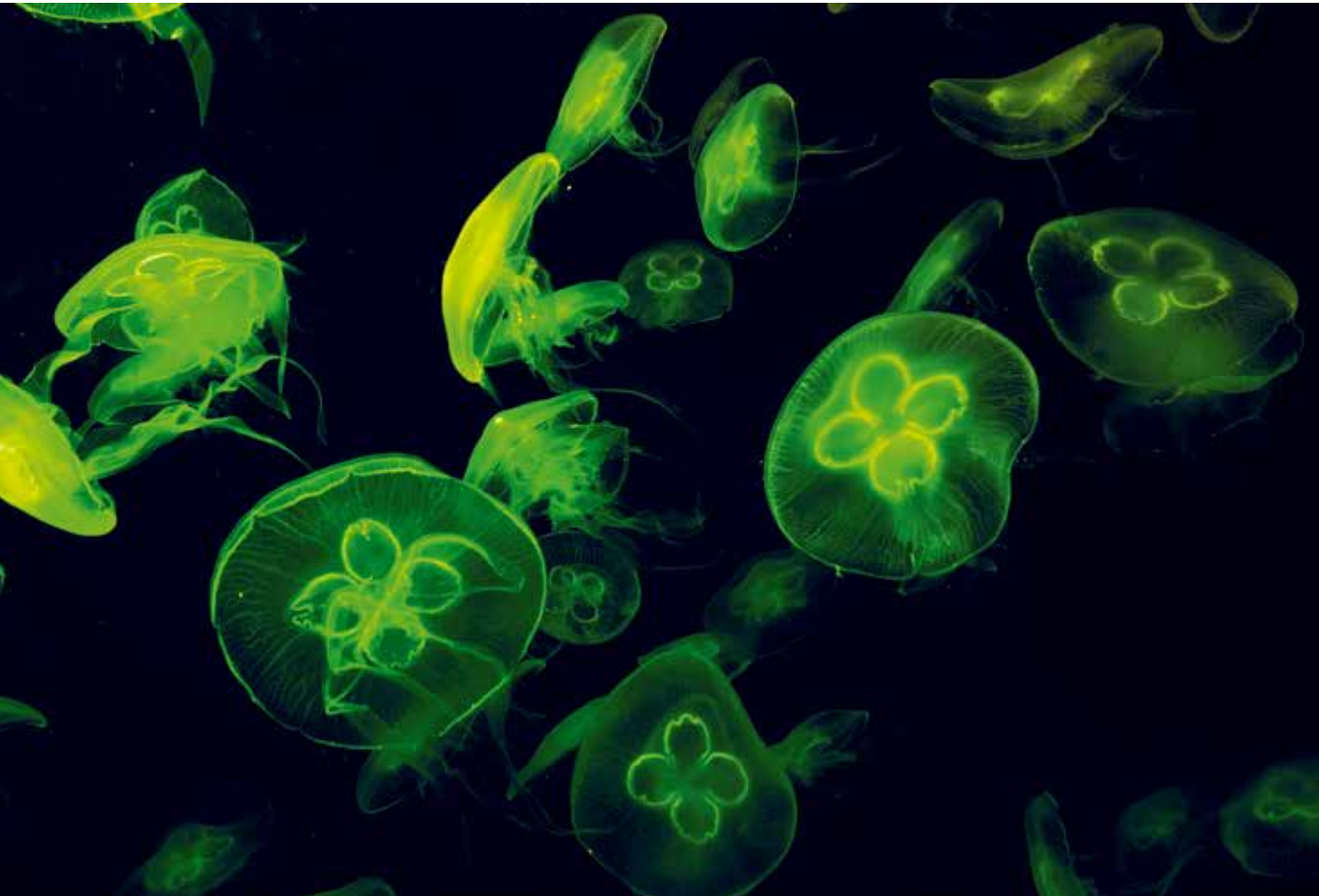
paciente, los cuales son de venta libre en el comercio de muchos países. De esta manera, la RAM de las bacterias aisladas de infecciones o de la microbiota ocular también se asocian al tiempo y la regularidad en la administración del medicamento, lo que aumenta así la tasa de resistencia a los agentes antimicrobianos.

Dentro de los resultados de estas investigaciones cabe resaltar la alta resistencia antimicrobiana frente a varios antibióticos que se han reportado; son de uso excesivo y no controlado en América Latina y Europa, como lo es la eritromicina, un antibiótico que forma parte de los inhibidores de la síntesis de proteínas. Además, se ha encontrado un alto porcentaje de bacterias multirresistentes, lo que activa una alarma en la necesidad de la vigilancia y el monitoreo del uso y la prescripción de los antibióticos tópicos, los cuales son de fácil adquisición en las farmacias de nuestro país, sin ninguna prescripción médica (figura 4).

La RAM no solo se ha convertido en un tema de interés en medicina humana; adicionalmente, ha generado una gran preocupación en sanidad animal. Los antimicrobianos en medicina veterinaria son empleados para el tratamiento de enfermedades infecciosas; sin embargo, también se han utilizado en dosis subterapéuticas, en ausencia de patologías, para fomentar el crecimiento de los animales de producción o para prevenir la presentación

Figura 4. Transferencia de genes de resistencia antimicrobiana en la microbiota





de infecciones. Muchos de estos antibióticos son idénticos o están estrechamente relacionados con los utilizados en medicina humana, incluso para la atención de infecciones complicadas en poblaciones a riesgo. Los organismos de control internacionales y nacionales han realizado diversos llamados para buscar alternativas a estas prácticas, incluyendo la restricción en el uso de algunos antibióticos en el alimento de los animales y sus subproductos destinados al consumo humano.

De esta forma, instituciones como la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) ha tomado el liderazgo en la consolidación de

acciones concretas para mitigar la resistencia a los antimicrobianos en el sector veterinario a través de la Estrategia de la OIE sobre la resistencia y el uso prudente de los antimicrobianos, la cual, asociada con el Plan Mundial de la OMS y las acciones de la FAO, realiza un abordaje del problema desde el enfoque de Una Salud. En Colombia no se conocen cifras exactas de RAM en el sector agropecuario, pero existe una alerta del Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) sobre unos puntos críticos que se deben corregir para mitigar el impacto. Entre estos se destaca la necesidad de la confirmación de diagnósticos en animales

acompañados de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, la prescripción de antibióticos únicamente por el médico veterinario tratante, la supervisión estricta de las dosis administradas vía agua de bebida y el reforzamiento de medidas de bioseguridad para evitar la circulación de bacterias resistentes. Siendo la RAM un problema de salud pública, la OMS recomienda que las profesiones del área de la salud (humana y animal) consideren dentro de sus planes de estudios la preparación y el entrenamiento sobre el abordaje de este tema. Igualmente, mediante los sistemas de monitoreo y vigilancia de cada país, la OMS ha establecido los niveles de entrenamiento del personal de salud, con el objetivo de identificar aquellos países donde estas estrategias deben ser fortalecidas.

El enfoque mundial de Una Salud hace hincapié en la necesidad de abordar la problemática de RAM desde la perspectiva interdisciplinar e intersectorial, abarcando el área de investigación para aportar al diagnóstico de los patrones de resistencia de bacterias, mediante la consolidación de información que identifique las falencias o los puntos críticos que se deben intervenir en cada país. Basado en este enfoque, en 2016 se conformó un grupo con docentes y estudiantes de diferentes disciplinas de las facultades de Ciencias de la Salud y Ciencias Agropecuarias de la Universidad de La Salle, docentes y estudiantes de la Facultad de Enfermería y de la

Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia de la Universidad Nacional de Colombia, para el estudio de la RAM en diferentes ambientes compartidos entre humanos y animales. De estos trabajos se destaca lo reportado por Espejo et al. (2019), en cuya investigación se identificó el genotipo multirresistente de *Staphylococcus* sp. de forma mayoritaria en superficies de hospitales veterinarios al compararlos con los resultados obtenidos en hisopados de nariz de personal veterinario.

En estudios posteriores del grupo con investigadores de la Universidad Antonio Nariño se identificó *S. pseudointermidius* como la bacteria con la mayor tasa de RAM en clínicas veterinarias de referencia en Bogotá (datos no publicados). Actualmente, se están desarrollando investigaciones en otras bacterias causantes de enfermedades en animales de producción, como la mastitis subclínica en hatos lecheros de la sabana de Bogotá, al igual que la identificación de genotipos de resistencia en salmonela aisladas de la industria avícola colombiana.

Conclusiones

Es necesario seguir explorando en la ecología de las bacterias y en sus mecanismos de resistencia en cada uno de los países, debido a que la prevalencia y diversidad depende del contexto ecológico de los microorganismos. En este sentido, se requiere un trabajo interdisciplinar e intersectorial que promueva el uso

racional de los antimicrobianos en la salud humana y animal, así como coordinar esfuerzos para conocer la circulación y transmisión de bacterias resistentes, y de esta forma generar mecanismos eficientes de control. Se destaca el llamado de los entes de vigilancia y control a incluir en el plan de estudios de los profesionales de la salud los conocimientos que les permitan realizar el abordaje integral de la RAM desde el enfoque de Una Salud.

Así mismo, se debe poner en marcha en todos los países los planes y estrategias dictadas por la OMS, la OIE y la FAO, con el fin de mitigar el impacto en la salud humana, animal y del ambiente. Vale la pena destacar la necesidad de apoyar las investigaciones que aporten de manera significativa al diagnóstico real de la situación en cada país, al igual que en la búsqueda de alternativas al uso de antibióticos como promotores de crecimiento en el sector pecuario.

Bibliografía

- Adu-oppong, B., Gasparini, A. J. y Dantas, G. (2017). Genomic and functional techniques to mine the microbiome for novel antimicrobials and antimicrobial resistance genes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1388(1), 42-58. DOI: 10.1111/nyas.13257.
- Asbell, P. A., Colby, K. A., Deng, S., McDonnell, P., Meisler, D. M., Raizman, M. B., et al. (2008). Ocular TRUST: Nationwide antimicrobial susceptibility patterns in ocular isolates. *American Journal of Ophthalmology*, 145(6), 951-958. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.01.025
- Barie, P. S. (2012). Multidrug-resistant organisms and antibiotic management. *Surgical Clinics of North America*, 92(2), 345-391. DOI: 10.1016/j.suc.2012.01.015
- Espejo, L. J., Rodríguez, K. L., Rodríguez, M. F. A. y Gómez Ramírez, A. P. (2019). Identificación genotípica de Staphylococcus con fenotipo meticilino resistente aislados de muestras de humanos, animales y ambiente. *La Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 30(1), 364-376. DOI: 10.15381/rivep.v30i1.14614
- Food and Drug Administration (2011). *Consumer updates-Combating antibiotic resistance*. Recuperado de <https://bit.ly/2GIL58Y>
- French, G. L. (2005). Clinical impact and relevance of antibiotic resistance. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(10), 1514-1527. DOI: 10.1016/j.addr.2005.04.005
- Laxminarayan, R., Duse, A., Wattal, C., Zaidi, A. K. M., Wertheim, H. F. L., Sumpradit, N., et al. (2013). The lancet infectious diseases commission antibiotic resistance—The need for global solutions. *The Lancet Infectious Diseases*, 3099(13), 1-42. doi: 13-01071
- Leeming, J.P. (1999). Treatment of ocular infections with topical antibacterials. *Clinical Pharmacokinetics*, 37(5), 351-360. DOI: 10.2165/00003088-199937050-00001
- Masterton, R. (2008). The importance and future of antimicrobial surveillance studies. *Clinical Infectious Diseases*, 47(S1), S21-S31. DOI: 10.1086/590063
- Ministerio de Salud y Protección Social. (2018). *Plan nacional de respuesta a la resistencia a los antimicrobianos*. Recuperado de <https://bit.ly/2tyBATB>
- Morrissey, I., Hackel, M., Badal, R., Bouchillon, S., Hawser, S. y Biedenbach, D. (2013). A review of ten years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals*, 6(11), 1335-1346. DOI: 10.3390/ph6111335
- Organización Mundial de la Salud. (2001). *Antibiotic resistance: synthesis of recommendations by expert policy groups. Alliance for the prudent use of antibiotics*. Recuperado de <https://bit.ly/2UOnmsH>

- Organización Mundial de la Salud. (2014). Antimicrobial resistance. Reporte global on surveillance. *Bulletin of the World Health Organization*, 61.
- Organización Mundial de la Salud. (2015). *Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance*. Ginebra: autor.
- Organización Mundial de Salud, Organización Panamericana de la Salud y FIU. (2017). *Monitoring and evaluation of the global action plan on antimicrobial resistance (AMR): regional expert consultation on monitoring and evaluation of AMR Interventions*. Washington. Recuperado de <https://bit.ly/2VCSq36>
- Organización Mundial de Salud Animal (2016). *Estrategia de la OIE sobre la resistencia a los agentes antimicrobianos y su uso prudente*. Recuperado de <https://bit.ly/2nAuygH>
- Taylor, L. H., Latham, S. M. y Woolhouse, M. E. (2001). Risk factors for human disease emergence. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 356(1411), 983-989. DOI: 10.1098/rstb.2001.0888
- van Duin, D. y Paterson, D. L. (2016). Multi-drug-resistant bacteria in the community. *Infectious Disease Clinics of North America*, 30(2), 377-390. DOI: 10.1016/j.idc.2016.02.004