

RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS. HACIA UNA SALUD

Dr. Fabio Grill (Médico infectólogo)

Unidad de Enfermedades Infecciosas
Hospital Maciel- ASSE

LA ERA ANTIBIÓTICA

Cuando en 1909 el científico Paul Ehrlich sintetizó el “salvarsán” para tratar la sífilis no se imaginaba el mundo que estaba por venir. Comenzaba la carrera de la quimioterapia en la asistencia sanitaria y, por tanto, la era antibiótica.

En los años siguientes se consolidó la esperanza milagrosa con el desarrollo de la sulfamida y unos años después, con la producción y uso clínico de la Penicilina (Fig. 1). Esto dio como resultado una clara reducción de la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas, una de las primeras causas de muerte en ese entonces. Como ejemplo, en 1910 la neumonía comunitaria bacteriémica por neumococo, tenía una mortalidad cercana al 80% mientras que hoy, es menor al 5%.

Los antibióticos dieron seguridad en los trasplantes de órganos, en la medicina crítica e invasiva, en las cirugías complejas con implantes de biomateriales y mejoró la prevención de infecciones en pacientes con tratamientos inmunosupresores.

A nivel de salud animal, también vino el desarrollo de la antibioticoterapia en el tratamiento de la patología infecciosa, utilizándose ade-

más en la cadena productiva como promotor de crecimiento, mejorando los rendimientos de producción.

Esta floreciente “era antibiótica” estuvo marcada por un intenso desarrollo y producción de nuevas moléculas y clases de familias de antimicrobianos, las “balas mágicas” con las que soñó Ehrlich.

Sin embargo, ante tanta bonanza de avances en el campo de la medicina humana y veterinaria, los efectos secundarios observados a partir de la década de los 50, puso en alerta a la comunidad científica: comienzan a identificar microorganismos resistentes a los ATB. Este fenómeno da nombre a una etapa crítica de actualidad, la resistencia a los antimicrobianos (RAM).

Con cada nuevo ATB desarrollado, rápidamente se reconocía un mecanismo de resistencia asociada. Hoy contamos con más de un centenar de moléculas activas y todas con algún mecanismo de resistencia identificado.

Este contexto clínico se tornó más crítico a finales del siglo XX, coincidiendo además con una franca disminución en el desarrollo de nuevos ATB. En los últimos 25 años, solo tres familias nuevas de ATB fueron desarrolladas.

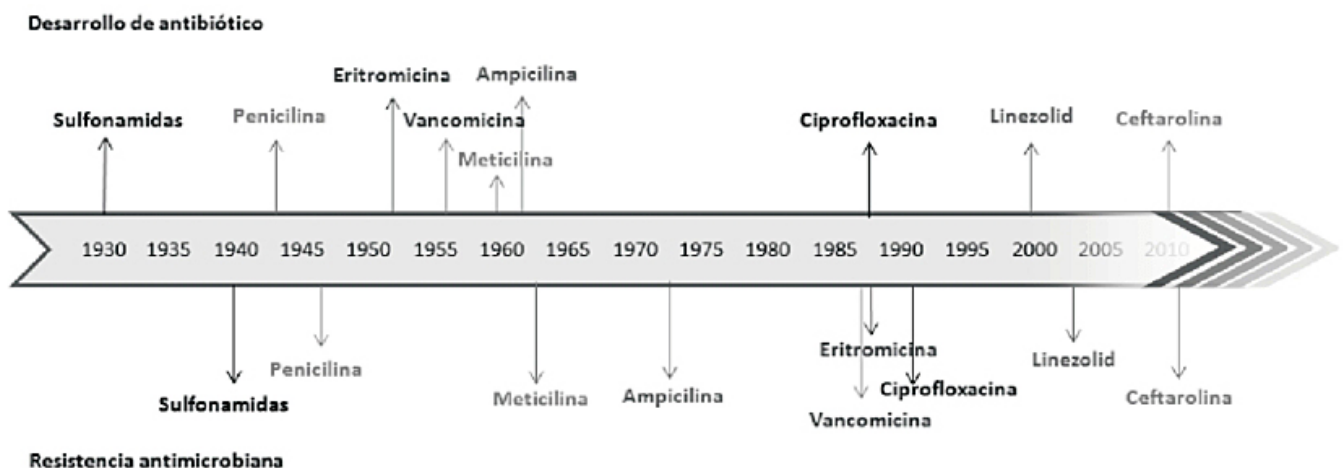


Figura 1. Desarrollo de antibióticos.

Esta nueva situación es lo que los expertos han dado en llamar “crisis antibiótica”.

¿CRISIS ANTIBIÓTICA O ERA POST-ANTIBIÓTICA?

En Uruguay ya tenemos infecciones producidas por microorganismos resistentes a todos los antimicrobianos disponibles y cepas de microorganismos con todos los mecanismos de resistencia descritos en el mundo.

Este fenómeno no tiene fronteras y afecta en forma transversal y universal a todos.

Por ejemplo, mecanismos de resistencia a la colistina descrito en 2015 en China, dos años después ya se encontraron en Uruguay. La RAM es sin dudas un fenómeno global. No solo por el impacto en la salud humana, sino en la economía, en el medio ambiente y en la producción alimentaria.

La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) alerta qué en España el aumento de las enfermedades causadas por bacterias multirresistentes a antibióticos causa alrededor de 2.500 muertes anuales muy por encima de las causadas por accidentes de tráfico. En Europa el número se sitúa en 25.000 muertes anuales y se estiman unas 700.000 personas en el mundo.

De seguir así, y de acuerdo con el informe O'Neill, en el 2050 fallecerán cada año por infecciones por bacterias multirresistentes a los antibióticos, 10 millones de personas, superando las muertes por cáncer (8,5 millones de personas) y accidentes de tránsito (1,2 millones de personas).

El informe del Banco Mundial titulado “*Drug Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future*” en sus conclusiones remarcan que las infecciones provocadas por microorganismos multirresistentes podrían causar daños económicos similares a los de la crisis financiera de 2008. Un escenario de alta resistencia a los antimicrobianos podría causar a los países de ingreso bajo una pérdida de más del 5 % del PBI y afectar a más de 28 millones de personas en el 2050. A diferencia de lo que sucedió en la crisis de 2008, no habría perspectivas de

una recuperación cíclica en el mediano plazo, dado que el costoso impacto de la RAM persistiría.

“La escala y la naturaleza de esta amenaza económica podrían echar por tierra logros en materia de desarrollo que costaron mucho esfuerzo y alejarnos de nuestros objetivos de poner fin a la extrema pobreza e impulsar la prosperidad compartida”, señaló Jim Yong Kim, presidente del Grupo Banco Mundial. “El costo de la inacción es demasiado alto, sobre todo para los países más pobres. Debemos cambiar urgentemente de rumbo para evitar esta posible crisis”.

MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES

Cuando una persona adquiere una infección o se coloniza por un microorganismo multirresistente (MMR), no solo afecta a su propia salud, sino que puede comprometer a otros individuos, como familiares, otros pacientes, personal de salud, etc.

La capacidad de transmisión entre personas de MMR es la piedra angular de la patogenia de las infecciones asociadas a la atención sanitaria (IAAS) y las infecciones intrahospitalarias.

Se han estudiado familiares que conviven con pacientes con infección comunitaria por MMR y se ha visto en ellos colonización digestiva por la misma bacteria. Lo mismo sucede con las personas en un hogar y las mascotas, compartiendo los mismos MMR.

Los determinantes de resistencia se diseminan entre bacterias, de la misma o diferente especie, entre personas, entre personas y animales, entre el medio ambiente y las personas, perpetuando así el ciclo de la RAM.

Múltiples ejemplos de cómo mecanismos de resistencia han pasado de patógenos en animales a personas y así a la patología humana luego.

Estrecha interrelación entre la salud humana, la salud animal y el medio ambiente, donde los microorganismos constitutivos del microbioma ambiental interactúan con los residuos

de antibióticos, y las bacterias que afectan al mundo animal y humano.

El mundo globalizado, la facilidad de los viajes y del intercambio comercial, ha llevado que la diseminación de RAM no tenga fronteras. La descripción de la carbapenemasas tipo NDM en Europa, se hizo de pacientes ingleses que realizaban turismo sanitario en la India.

Todo esto reafirma el complejísimo problema de la diseminación global de la RAM.

Surge así un concepto necesario para entender el fenómeno RAM y como combatirlo.

NUESTRO MOMENTO: "UNA SALUD"

En el año 2008, la OMS crea la agencia AGISAR (advisory group on integrated surveillance of antimicrobial resistant), un grupo de expertos en salud animal, alimentos y salud pública, para trabajar en relación con la RAM.

un plan de acción mundial, instando a los países miembros a desarrollar planes nacionales de acuerdo con los siguientes objetivos estratégicos:

Mejorar la conciencia y el entendimiento de la RAM a través de la comunicación y educación efectiva,

Fortalecer el conocimiento y la evidencia a través de la vigilancia de la RAM,

Reducir las infecciones a través de aplicación de medidas de prevención,

Optimizar el uso de antimicrobianos,

Preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países, y aumentar la inversión en nuevos medicamentos, medios diagnóstico, vacunas y otras intervenciones.

En 2015, la 68ª asamblea de la OMS aprobó

En el mismo sentido, en el año 2015 la Or-

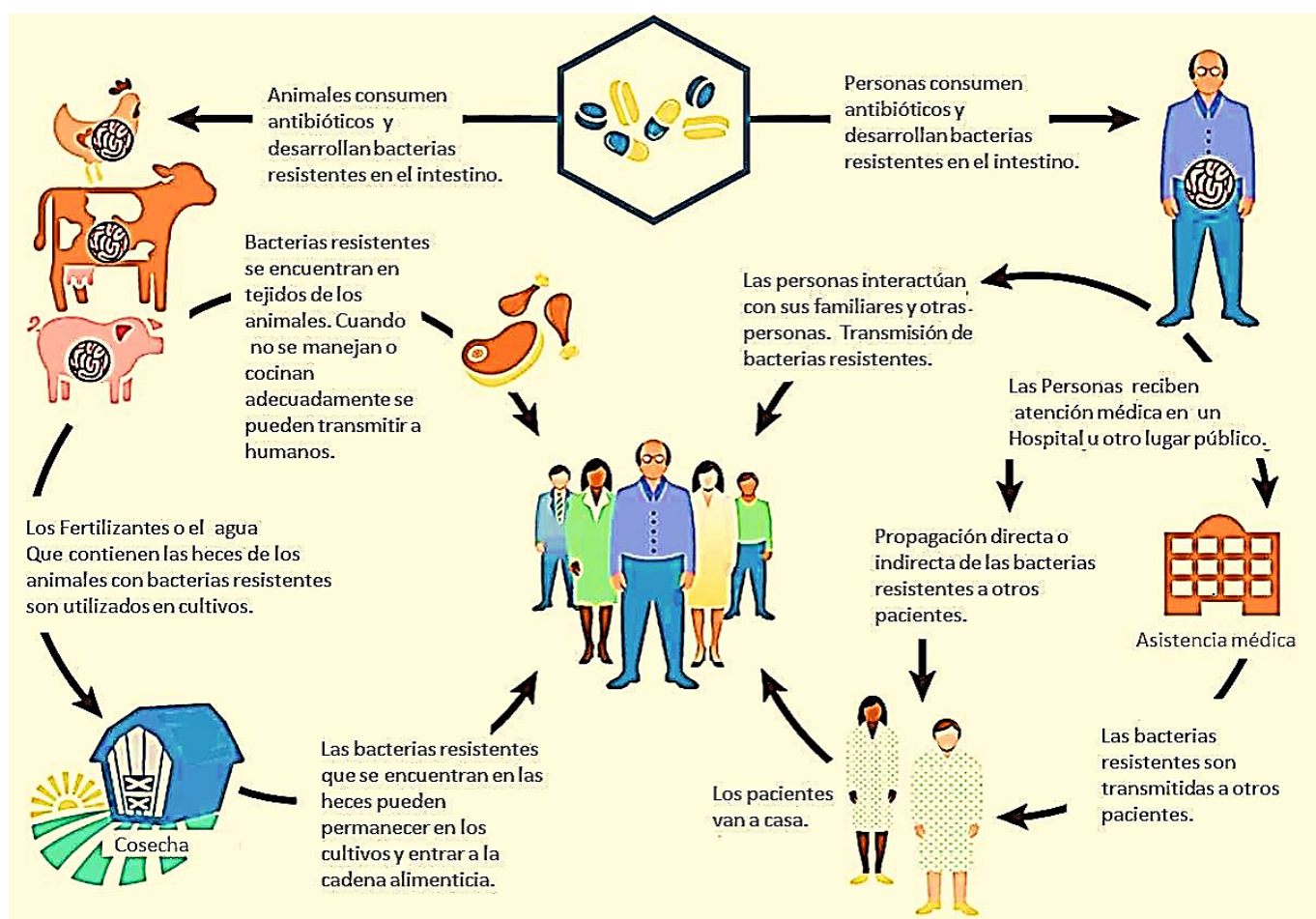


Figura 2. Relación en salud animal, salud humana y medioambiente en la génesis de la RAM. FUENTE: CDC (extraído del documento de RAM del MGAP)

ganización Mundial de Alimento y Agricultura, resolvió promover entre sus miembros asociados, “desarrollar y fortalecer planes nacionales en la vigilancia, monitorización y contención de la RAM en los alimentos, agricultura y medio ambiente”.

Finalmente, en una reunión monográfica de la Naciones Unidas, se insta a abordar la RAM dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible, en particular relacionado con la salud, así como la búsqueda de respuestas integrales a sus consecuencias.

En este contexto, se desarrolló la visión de la RAM integrada, como “una salud”- “One Health” ya que el análisis, las propuestas de contención y las medidas de acción, deben comprometer tanto la salud humana, la salud animal, y el medio ambiente (Fig. 2). Estas medidas deben asumirse en forma simultánea y coordinadas siendo necesarias las acciones en conjunto para lograr resultados efectivos.

SITUACIÓN ACTUAL EN URUGUAY

En los últimos 25 años se ha venido observando un cambio epidemiológico de microorganismos multirresistentes (MMR) en Uruguay.

Progresivamente se han aislado cepas de MMR con resistencias cada vez más complejas y, sobre todo, frente a los antimicrobianos más efectivos en la clínica médica actual, como lo son los betalactámicos y específicamente el grupo de carbapémicos.

En los años ´90 comienzan a identificarse en nuestro país, al igual que en el resto del mundo, las bacterias con producción de una betalactamasas de espectro extendido (BLEE),

confiriéndole resistencia la mayoría de los ATB que pertenecen a las clases penicilinas y cefalosporinas. Esta situación llevó a un mayor uso de carbapenems (CARB), nuestros ATB más potentes y versátiles de uso clínico, comenzándose a identificar posteriormente bacterias resistentes por enzimas del tipo carbapenemasas.

Los primeros aislamientos en Europa de carbapenemasas, fueron en el año 1996 y en Uruguay a partir del 2010. Desde entonces, se han notificado varios brotes de éstos MMR productores de carbapenemasas (ver tabla 1).

El problema siguió magnificándose. Frente a la imposibilidad de utilizar cefalosporinas de amplio espectro y carbapenems, se comenzaron a reutilizar viejas moléculas como la colistina.

Colistina al igual que fosfomicina, son antibióticos en desuso clínico y que, en el contexto actual, ha sido necesario reintroducir en la práctica asistencial. Se los consideran antibióticos críticos, por ser la última oportunidad terapéutica en muchísimas situaciones clínicas.

En Uruguay desde 2017 hemos detectado cepas de enterobacterias con resistencia plasmídica a colistina, llamada mcr-1. La gravedad de este hecho es que no solo confiere resistencia a uno de los ATB críticos, sino que este tipo de resistencia puede diseminarse entre bacterias.

Es decir, Uruguay padece lo mismo que otras regiones del mundo, con cepas de microorganismos extremadamente resistentes o incluso PAN resistentes (sin opciones de tratamiento efectivo).

TABLA 1: Brotes de microorganismos extremadamente resistentes acontecidos en Uruguay 2010-2017. Fuente: Sistema nacional de vigilancia en infecciones hospitalarias-MSP

Número de brotes	Microorganismos y patrón de resistencia
26	Enterobacterias productoras de carbapenemasas
40	Bacilos Gram-negativo No fermentadores <ul style="list-style-type: none"> • 6 por Pseudomonas aeruginosa y otras especies de Pseudomonas resistentes por carbapenemasas • 2 por Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenems (no por carbapenemasas) • 32 por Acinetobacter baumannii y Acinetobacter spp.
17	Enterobacterias productoras de BLEE y otras multiresistencia
2	Staphylococcus aureus resistente a meticilina
1	Escherichia coli resistente a colistina (mcr1)

En el año 2017, la OMS lanza una lista de microorganismos que clasifica como prioridad crítica, prioridad elevada y prioridad media e insta al desarrollo de nuevos antimicrobianos para combatir la RAM.

Todos los microorganismos de prioridad crítica se han identificado en Uruguay (Tabla 2).

Uruguay ha trabajado en sintonía con las propuestas emanadas desde la OMS y la OIE, tal es así, que el MGAP publicó su “Plan Nacional de contención de la RAM de Uruguay, con enfoque en salud animal y cadenas productoras de alimentos” en el año 2017 y el MSP su propio “Plan Nacional de acción contra la RAM, abordaje desde la Salud Pública” en el año 2018.

En noviembre del 2018, en el marco de celebración de la semana mundial de concientización de la RAM, Uruguay se comprometió a trabajar en un PLAN nacional integrado bajo el concepto “Una SALUD” a través de una Comisión de expertos interministerial.

CONCLUSIONES:

Tras un periodo de bonanza clínica en la llamada era antibiótica, donde los antimicrobianos fueron claves en el avance de la medicina, pasamos a un periodo denominado crisis antibiótica donde se conjuga el aumento crítico de la resistencia a los antibióticos y un escaso desarrollo de nuevas moléculas. Para muchos expertos internacionales, ya estamos en la era post antibiótica.

La globalización, las migraciones, el turismo

sanitario, los mecanismos de resistencia que se transmiten entre bacterias, la interrelación entre el medio ambiente (bacterias medio-ambientales y los patógenos humanos), la íntima relación entre la microbiología veterinaria y la cadena alimenticia, la complejidad de los centros asistenciales, las conductas humanas y el deterioro del medio ambiente, hacen que hoy vivamos en la era postantibiótica, ya que tenemos pacientes que padecen infecciones por bacterias PAN-resistentes y sin tratamiento antimicrobiano alguno o de escasa eficacia.

BIBLIOGRAFÍA REFERIDA

Alarma por la resistencia a los antimicrobianos: situación actual y desafíos. Camou T Hortal M, Zunino P. Rev Med Urug 2017; 33: 277-284

Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf

<https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/>

<http://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future>

High rate of intestinal colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing organisms in household contacts of infected community patients. Valverde A, Grill F, Coque TM, Pintado V, Baquero F, Cantón R, Cobo J. J Clin Microbiol. 2008 46:2796-9

Tabla 2. Lista de la OMS de patógenos prioritarios para la I+D de nuevos antibióticos

Nivel de prioridad	Microorganismos
Prioridad 1: CRÍTICA	Acinetobacter baumannii, resistente a los carbapenémicos Pseudomonas aeruginosa, resistente a los carbapenémicos Enterobacteriaceae, resistentes a los carbapenémicos, productoras de BLEE
Prioridad 2: ELEVADA	Enterococcus faecium, resistente a la vancomicina Staphylococcus aureus, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina Helicobacter pylori, resistente a la claritromicina Campylobacter spp., resistente a las fluoroquinolonas Salmonellae, resistentes a las fluoroquinolonas Neisseria gonorrhoeae, resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas
Prioridad 3: MEDIA	Streptococcus pneumoniae, resistencia a la penicilina Haemophilus influenzae, resistente a la ampicilina Shigella spp., resistente a las fluoroquinolonas

Use of antimicrobial growth promoters in food animals and *Enterococcus faecium* resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe. Wegener HC, Aarestrup FM, Jensen LB, Hammerum AM, Bager F. Emerg Infect Dis 1999; 5: 329-35.

Presence of vancomycin-resistant enterococci in farm and pet animals. Devriese L, Ieven M, Goossens H, Vandamme P, Pot B, Hommez J, et al. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2285-7.

http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_19-sp.pdf

http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/A_RESO_A_MR_2015.pdf

http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/70/L.58&referer=/english/&Lang=S

First three *Escherichia coli* isolates harboring *mcr-1* in Uruguay, a brief report. Romina Papa, Fabio Grill Diaz, Mariela Vieytes, Virginia

García-Fulgueiras, Leticia Caiata, Pablo Ávila, María Brasesco, Inés Christophersen, Nicolás F. Cordeiro, Gabriela Algorta, Antonio Galiana, Rafael Vignoli. 2018:In press.

<https://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

http://www.mgap.gub.uy/sites/default/files/plan_nacional_de_contencion_de_la_resistencia_antimicrobiana_de_uruguay.pdf

<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/plan-nacional-de-accion-contra-la-resistencia-antimicrobiana>

<http://www.presidencia.gub.uy/Comunicacion/comunicacionNoticias/salud-resistencia-antimicrobiana-plan-nacional-msp-raquel-rosa-gobierno>



“Llegará un momento en que la penicilina podrá ser comprada por cualquiera en los negocios. Existe el peligro que el hombre ignorante pueda fácilmente aplicarse una dosis insuficiente de antibiótico y al exponer a los microbios a una cantidad no letal del medicamento, los haga resistentes” Alexander Fleming 1945