

Resistencia a los antimicrobianos: volver al pasado

Erina Petrera

Laboratorio de Virología: Agentes antivirales y citoprotectores, Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

Contacto: Erina Petrera - epetrera@qb.fcen.uba.ar

La resistencia antimicrobiana (RAM) es un problema urgente de salud pública global, que sólo en 2019, ha producido directamente al menos 1,27 millones de muertes y ha sido asociada a 5 millones de muertes más. Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en los Estados Unidos se reportan más de 2,8 millones de infecciones resistentes a antimicrobianos por año de las cuales 35000 terminan en muerte, representando un costo anual de 4600 millones de dólares.

Especialmente alarmante es la rápida propagación mundial de bacterias multirresistentes que causan infecciones que no se pueden tratar con ninguno de los antibióticos existentes. Pero, para las infecciones bacterianas comunes, también se han observado en todo el mundo altas tasas de resistencia a los antibióticos de uso, por ejemplo, la tasa de resistencia a la ciprofloxacina, un antibiótico utilizado para tratar infecciones del tracto urinario, llegó al 92,9 % para *Escherichia coli* y al 79,4 % para *Klebsiella pneumoniae*. La resistencia de *K. pneumoniae* al tratamiento de último recurso, los antibióticos carbapenémicos, se ha extendido a todas las regiones del mundo y en algunos países éstos ya no funcionan en más de la mitad de los pacientes.

La colistina es el único tratamiento de último recurso para infecciones potencialmente mortales causadas por enterobacterias resistentes a carbapenem, pero también se han detectado bacterias resistentes a este antibiótico en varios países y regiones por lo tanto no existe un tratamiento antibiótico eficaz para estas infecciones.

Asimismo, la resistencia generalizada en varias cepas de *Neisseria gonorrhoeae* ha comprometido el tratamiento y el control de la gonorrea. Rápidamente ha surgido resistencia a las sulfonamidas, penicilinas, tetraciclinas, macrólidos, fluoroquinolonas y cefalosporinas de primera generación. Actualmente, en la mayoría de los países, la ceftriaxona inyectable, una cefalosporina de amplio espectro es la única monoterapia empírica restante para la gonorrea.

Por otro lado, las cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a los antibióticos amenazan el progreso en la contención de la epidemia mundial de tuberculosis. La OMS estima que en 2018, se identificaron alrededor de medio millón de nuevos casos de tuberculosis resistente a la rifampicina en todo el mundo, de los cuales la gran mayoría es resistente a los dos medicamentos antituberculosos más potentes. Menos del 60 % de las personas tratadas por tuberculosis resistente se cura con éxito. En 2018, aproximadamente el 18 % de los casos tratados previamente presentaban resistencia a los nuevos medicamentos de "último recurso" lo que representa una gran amenaza.

Otra gran preocupación es la resistencia a los medicamentos antivirales en los pacientes inmunocomprometidos, donde la replicación viral en curso y la exposición prolongada a los medicamentos conducen a la selección de cepas resistentes. Se ha desarrollado resistencia a la mayoría de los antivirales, incluidos los medicamentos antirretrovirales nuevos, que corren el riesgo de volverse parcial o totalmente inactivos por la emergencia del HIV resistente. Los niveles de resistencia antes del tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos entre los adultos que iniciaron el tratamiento de primera línea superaron el 10 % en la mayoría de los países monitoreados de África, Asia y América Latina. En el África subsahariana, más del 50 % de los bebés recién diagnosticados con HIV son portadores de un virus resistente a los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos. Debido a esto la OMS recomienda el uso de dolutegravir como tratamiento de primera línea para evitar los efectos negativos de la resistencia.

El problema no está circunscripto a bacterias y virus, la aparición de parásitos resistentes a los medicamentos plantea una de las mayores amenazas para el control de la malaria. Las terapias combinadas basadas en artemisinina (TCA) son el tratamiento de primera línea recomendado para la malaria por *P. falciparum* y se utilizan en la mayoría de los países donde la malaria es endémica. Las TCA son una combinación de un componente de artemisinina y un fármaco asociado, pero ya se han registrado tanto resistencia parcial a la artemisinina como también a varios de los fármacos asociados.

Además, la prevalencia de infecciones fúngicas resistentes a los medicamentos está aumentando y complicando aún más la ya difícil situación del tratamiento. La *Candida auris* resistente a los medicamentos, una de las infecciones fúngicas invasivas más comunes, ya está muy extendida y se ha notificado una resistencia cada vez mayor al fluconazol, la anfotericina B y el voriconazol, así como resistencia emergente a la caspofungina.

Todos estos microorganismos resistentes conducen a infecciones más difíciles de tratar, fallas en el tratamiento, estadías hospitalarias más prolongadas y opciones de tratamiento mucho más costosas.

El descubrimiento de la penicilina en 1928, marcó un hito en la historia de la ciencia y en especial en la salud humana. Este antibiótico tuvo un rol tan importante que se estima que ha salvado la vida a más de 200 millones de personas desde su producción industrial en 1942. Si bien producir el antibiótico a gran escala no fue ni rápido ni fácil, una vez logrado el objetivo se comenzó a usar para tratar la mayoría de las infecciones bacterianas con buenos resultados. Sin embargo, en 1945 cuando Fleming recibió el premio Nobel por su trabajo con la penicilina, en su discurso, advirtió que podía crear resistencia y que debía usarse con cuidado. Para ese año ya había cepas de *E. coli* y *S. aureus* resistentes. La aparición de resistencia llevó al desarrollo de diferentes clases de penicilinas las que con el transcurso del tiempo también generaron resistencia.

Lamentablemente, como ha pasado con otros adelantos científicos y tecnológicos, no se tuvieron en cuenta las recomendaciones y advertencias. La penicilina fue uno de los tantos desarrollos que han producido mejoras sustanciales en el bienestar de muchas personas a nivel mundial pero que lo han hecho a expensas de los ecosistemas, del medio ambiente y de los animales. El uso indebido y excesivo no solo de la penicilina sino de muchos antimicrobianos, la falta de prevención y el control deficiente de infecciones en los establecimientos de salud y las granjas, la falta de conciencia y conocimiento, y de la aplicación de la legislación, han llevado a este panorama casi desolador.

A diferencia de años anteriores, actualmente no hay suficiente investigación ni desarrollo de nuevos antimicrobianos. En 2019, la OMS identificó 32 antibióticos en desarrollo clínico de los cuales solo seis son innovadores. La pandemia por la emergencia del virus SARS-CoV-2 puso en evidencia también la falta de antivirales efectivos.

El costo de la RAM para las economías nacionales y sus sistemas de salud es significativo, ya que afecta la productividad de los pacientes o sus cuidadores a través de estadías hospitalarias prolongadas y la necesidad de cuidados intensivos y mas costosos. Lamentablemente, el avance en la medicina moderna podría verse afectado por la falta de antimicrobianos efectivos y muchos procedimientos médicos que hoy en día son de rutina, como las cirugías, se volverán más riesgosos.

Por lo tanto, 95 años después del auge de la penicilina estamos volviendo al pasado, a la lucha contra los mismos microorganismos que antes, con algunos emergentes, pero ahora resistentes.

Con el propósito de generar una política global sobre este tema, se ha generado el concepto de “Una salud” para fomentar la coordinación y la colaboración entre los diferentes programas de salud humana, animal, vegetal y medioambiental. Las preocupaciones prioritarias son los riesgos que afectan a los sistemas de los que depende la sociedad: salud, agricultura y ganadería, y medioambiente. Con inversiones significativas por parte de los socios financiadores, las iniciativas y redes de “Una salud” están surgiendo en todo el mundo, con muchos países y regiones fomentando la colaboración entre profesionales de diferentes disciplinas, trabajando desde la comunidad hasta niveles globales en todos los sectores y divisiones institucionales.

Hace unos días distintos “gurúes” de la inteligencia artificial se reunieron para pedir que se detenga su desarrollo porque avanza muy rápido y todavía no se sabe bien cómo proceder frente a estos adelantos. Sería interesante que se tengan en cuenta estas advertencias y que los cambios o mejoras introducidos por la ciencia y la tecnología tengan en cuenta la letra chica, que como bien lo vemos en el discurso de Fleming siempre está, aunque emocionados por la novedad no la leamos.

Bibliografía:

1. WHO. 2021. Antimicrobial resistance. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Accesado 11/04/2023.
2. WHO. 2015. Global action plan on antimicrobial resistance. <https://ahpsr.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-antimicrobial-resistance>. Accesado 11/04/2023.
3. 2019 Antibiotic Resistance (AR) Threats Report. <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>. Accesado 11/04/2023.
4. **Nelson RE, Hatfield KM, Wolford H, Samore MH, Scott RD, Reddy SC, Olubajo B, Paul P, Jernigan JA, Baggs J.** (2021) National Estimates of Healthcare Costs Associated With Multidrug-Resistant Bacterial Infections Among Hospitalized Patients in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 72: S17-26, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1581>
5. Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022) Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 399: 629-655. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
6. WHO. 2021 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis. <https://www.who.int/publications/i/item/97892400476553>. Accesado 11/04/2023.
7. WHO. Lack of innovation set to undermine antibiotic performance and health gains. <https://www.who.int/news/item/22-06-2022-22-06-2022-lack-of-innovation-set-to-undermine-antibiotic-performance-and-health-gains>. Accesado 11/04/2023.
8. **Abraham EP, Chain E.** (1988) An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Rev Infect Dis*. 10:677–678.
9. **Rammelkamp T.** (1942) Resistance of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. *Exp Biol Med*. 51:386–389

