

Reflexiones sobre la resistencia bacteriana a los antibióticos. Implicaciones en salud humana y animal*

Reflections on bacterial resistance to antibiotics. Implications in human and animal health

M.^a de los Ángeles Calvo Torras

Académica de Número de la Sección de Veterinaria de la Real Academia de Doctores de España
mariangels.calvo@uab.cat

RESUMEN

El día 16 de septiembre de 2016, en una reunión, sin precedentes, se abordó a nivel mundial el tema de la resistencia a los antibióticos y cómo detener la propagación de las infecciones causadas por microorganismos resistentes. Se trata de un grave problema de salud pública que se debe abordar desde el concepto: Un solo mundo. Una sola salud. Están implicados en ello, tanto el ámbito de la Salud como el de la alimentación. Los microorganismos resistentes a los antibióticos están presentes en las personas, en los animales y en el medio ambiente (agua, suelo, aire) y se pueden transmitir de persona a persona o de los animales a las personas y también en sentido contrario. Se abordan los aspectos indicados y su incidencia en la problemática actual, así como posibles estrategias de cara a futuro para minimizarla.

PALABRAS CLAVE: resistencia, antibióticos, propagación, alternativas.

ABSTRACT

On September 16, 2016, in an unprecedented meeting, the issue of antibiotic resistance and how to stop the spread of infections caused by resistant microorganisms was addressed worldwide. It is a serious public health problem that must be addressed from the concept: One world. One health. They are involved in this, both the field of Health and food. Antibiotic resistant microorganisms are present in people, animals, and the environment (water, soil, air) and can be transmitted from person to person or from animals to people and also in the opposite direction. The indicated aspects and their impact on the current problem are addressed as well as possible future strategies to minimize it.

KEYWORDS: resistance, antibiotics, spread, alternatives.

* Conferencia pronunciada en la sesión de fecha 18-11-2020 dentro de la actividad académica de la Real Academia de Doctores de España. <https://www.radoctores.es/pagina.php?item=944>

1.- INTRODUCCIÓN

Cuando Sir Alexander Fleming, descubrió la penicilina y se inició su administración en la práctica clínica la gran mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* eran sensibles. En la actualidad lo son menos del 5 al 10%.

Otros datos a tener en cuenta indican que, frente a la cefotaxima a principios de la década de los ochenta del siglo XX, todas las cepas de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* eran sensibles; hoy son resistentes el 13 y el 16%, respectivamente, de los aislamientos procedentes de hemocultivos en España. Y un último ejemplo, entre muchos que podríamos elegir, cuando en la segunda mitad de la década de los ochenta del siglo XX se comercializaron las fluoroquinolonas, prácticamente todas las cepas de *Escherichia coli* eran sensibles. En la actualidad son resistentes el 34% de las aisladas a partir de hemocultivos en España.

Estos antecedentes, sin duda nos deben hacer reflexionar sobre qué mecanismos se han desencadenado o que actividades han podido llevarse a cabo, para que la resistencia a los antibióticos adquiera tan altos niveles.

En una reunión sin precedentes, el día 16 de septiembre de 2016, los líderes mundiales, centraron su atención en estudiar y evaluar cómo frenar la propagación de las infecciones ocasionadas por microorganismos resistentes a los medicamentos antimicrobianos, y en especial a los antibióticos.

Los jefes de Estado de diferentes países se comprometieron a adoptar una estrategia coordinada con el fin de abordar las causas fundamentales de la resistencia a antibióticos en múltiples sectores: salud humana, salud animal y agricultura.

La resistencia a los antibióticos pone en peligro la eficacia de la prevención y el tratamiento de una serie cada vez mayor de infecciones de etiología bacteriana. Supone una amenaza para la salud pública mundial y requiere medidas por parte de todos los sectores del gobierno y de la sociedad.

Sin duda, se trata de un grave problema de salud pública que debe abordarse desde el concepto: “Un mundo. Una sola salud.”

Desde hace unos años, se están describiendo, nuevos mecanismos de resistencia que se propagan a nivel mundial y ponen en peligro la capacidad para tratar enfermedades infecciosas comunes, con el consiguiente aumento de discapacidades y muertes, y la prolongación de la enfermedad.

Sin antimicrobianos eficaces para prevenir y tratar las infecciones, intervenciones como el trasplante de órganos, o la cirugía mayor y la quimioterapia, entre otros, se convertirán en procedimientos de muy alto riesgo.

Sin duda, la resistencia a los antimicrobianos incrementa, el coste de la atención sanitaria, ya que comporta una mayor duración de las hospitalizaciones y la necesidad de una atención más intensiva de los pacientes.

Otro aspecto a considerar es que con el incremento del comercio mundial y de los viajes Internacionales, los microorganismos resistentes pueden propagarse rápidamente a cualquier lugar del mundo, y a ello colabora, sin duda la globalización.

2.- ¿QUÉ FACTORES FAVORECEN EL INCREMENTO Y PROPAGACIÓN DE LAS RESISTENCIAS A LOS ANTIBIÓTICOS?

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno evolutivo natural que se pone en evidencia a lo largo del tiempo y que implica modificaciones genéticas. Cuando los microorganismos se exponen a un antimicrobiano, los más sensibles mueren, quedando sólo los resistentes, que son capaces de transmitir esta resistencia a lo largo de las siguientes generaciones.

Este fenómeno, generalmente, se manifiesta por modificaciones genéticas. Sin embargo, el proceso se puede ver acelerado por el mal uso y/o el abuso de los antimicrobianos.

Como ejemplos de abuso y/o de mal uso de los antibióticos tanto en las personas como en los animales, podemos mencionar: la administración para tratar infecciones víricas, como los resfriados o la gripe, o su uso como promotores del crecimiento del ganado y específicamente en muchos casos de los peces.

Los microorganismos resistentes a los antimicrobianos están presentes en las personas, en los animales y en el medio ambiente (agua, suelo y aire), y se pueden transmitir de persona a persona o de los animales a las personas y viceversa. Así como, con intervención del medio ambiente.

Debemos tener en cuenta que: el control incorrecto de las infecciones, unas condiciones sanitarias deficientes y una manipulación inadecuada de los alimentos, favorecen y fomentan la propagación de la resistencia a los antibióticos.

3.- SITUACIÓN ACTUAL DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Si revisamos algunos ejemplos, podremos apreciar esta problemática:

- La resistencia de *Klebsiella pneumoniae* al tratamiento con los antibióticos carbapenémicos (β -lactámicos), se ha propagado a todas las regiones del mundo. *Klebsiella pneumoniae* es causa de infecciones nosocomiales, provocando: neumonía, infecciones en recién nacidos y en pacientes ingresados en unidades de curas intensivas. A causa de la resistencia, los antibióticos carbapenémicos ya no son eficaces, en más de la mitad de los pacientes con infecciones causadas por este microorganismo.
- La resistencia de *Escherichia coli* a las fluoroquinolonas prescritas en el tratamiento de las infecciones urinarias está muy generalizada. Actualmente en determinados países su aplicación como tratamiento es ineficaz en más de la mitad de los pacientes.
- Se ha confirmado que al menos en diez países, el tratamiento de la gonorrea con cefalosporinas de tercera generación es un fracaso.
- La resistencia en el caso de *Staphylococcus aureus*, agente etiológico de infecciones graves, se ha generalizado en los centros hospitalarios. Se calcula que los pacientes con infecciones causadas por cepas resistentes a metacilina, poseen un 64% más alto de probabilidad de morir que aquellos de los que aíslan cepas no resistentes.
- Un grave problema, lo constituye y muy directamente en medicina veterinaria la resistencia a colistina. Este antibiótico se había considerado el último recurso en infecciones ocasionadas por *Enterobacteriaceae* resistentes a antibióticos carbapenémicos.
- En el caso de las cepas de *Enterococcus*, la resistencia a la vancomicina es el hecho más preocupante. Principalmente se debe a la producción de péptidos precursores del peptidoglicano con baja afinidad por este antibiótico por parte de las proteínas Van. La prevalencia de la resistencia varía en función del área geográfica, siendo endémica en algunos países y excepcional en otros. En nuestra zona la resistencia a glucopéptidos en *Enterococcus faecium* es inferior al 5%.
- Las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* presentan una marcada capacidad de manifestar resistencia a los antibióticos disponibles, por mutación en genes cromosómicos. Son capaces de adquirir resistencia per transferencia horizontal. En España, la primera cepa resistente fue aislada en Barcelona en el año 1996. Desde entonces la frecuencia de estos aislamientos ha ido incrementando progresivamente. También pueden adquirir enzimas que confieren resistencia a aminoglicósidos. Debemos destacar que la presencia de cepas multirresistentes está incrementando notablemente en los últimos años.
- Otro microorganismo en el que se detecta un notable incremento en la resistencia a antibióticos es *Acinetobacter baumannii*, capaz de desarrollarse en una amplia variedad de condiciones y que desde la década de los 70 ha ido incrementando su resistencia, detectándose en la actualidad y con frecuencia, cepas multirresistentes.

- En procesos de tuberculosis y según las estimaciones de la OMS, en el año 2014 se diagnosticaron alrededor de 480.000 nuevos casos de tuberculosis multirresistente (TB-MR), es decir resistentes a los dos antituberculosos más potentes, aunque sólo se notificó un 25 % de ellos (123.000).

En otro orden de ideas, debe tenerse muy en cuenta que el constante vertido al medio ambiente de antibióticos a través de aguas residuales supone un riesgo que implica la selección de bacterias resistentes en ambientes como las depuradoras, en donde en un mismo hábitat podemos encontrar bacterias ambientales, y aquellas que son de origen humano y animal.

Los antibióticos actúan sobre las bacterias patógenas, pero también sobre las comensales, que son mayoritarias, seleccionando cepas resistentes y genes de resistencia que se pueden transferir por diversos mecanismos. En el intestino humano y en el de los animales, se detecta, una elevada densidad bacteriana, es por tanto un hábitat especialmente adecuado para el intercambio de genes inter e intra especies y para la selección de bacterias resistentes a tratamientos antibacterianos.

Los antibióticos se han utilizado como profilácticos en acuicultura y agricultura, y algunos de ellos no son biodegradables. En estos ambientes se han detectado bacterias resistentes que transfieren genes a bacterias que afectan al hombre y a otros animales.

4.- PRINCIPALES CAUSAS DE LA DIFUSIÓN DE LA RESISTENCIA

Las causas exactas de la amplia difusión de las cepas multirresistentes no se conocen, con exactitud, si bien se citan las siguientes entre las más probables:

- Uso de antibióticos como promotores de crecimiento en ganadería y adicionados a piensos. Está prohibido en Europa desde el año 2006, pero no está regulado a nivel mundial y ello puede determinar la selección de microorganismos resistentes que se transmiten al hombre. El comercio internacional de piensos contaminados por bacterias resistentes puede facilitar su diseminación en el medio agropecuario, pudiendo posteriormente llegar al hombre.
- Administración de antibióticos al hombre. El abuso de antibióticos en la práctica clínica humana ha contribuido a la diseminación de bacterias resistentes. Actualmente, en zonas cercanas a los hospitales se ha detectado la presencia de cepas resistentes, indicando que pueden actuar de reservorios de bacterias resistentes facilitando el paso de estos microorganismos a la comunidad. Este hecho está directamente relacionado con el concepto de portador que implica la presencia de individuos que pueden actuar de

reservorio de cepas que se mantienen de forma estable y durante largos períodos de tiempo, en su organismo a nivel orofaríngeo, de la piel, o del tubo digestivo. Son microorganismos que no desencadenan procesos de infección, pero que tienen gran capacidad de transmisión de genes de resistencia al ambiente, a los alimentos y a otras personas o a animales.

5.- ALTERNATIVAS A LOS ANIBIÓTICOS O PRODUCTOS QUE LOS COMPLEMENTAN

Las principales alternativas a los antibióticos son:

- Vacunas. Previenen infecciones y por tanto reducen tratamientos. Ejemplo: El uso generalizado de vacunas conjugadas frente al neumococo ha disminuido el número de infecciones invasivas y ha colaborado en mitigar el problema de la resistencia en este género.
- Bacteriófagos: La fagoterapia es una idea antigua con poca evidencia clínica de eficacia. Actúan de forma selectiva, destruyendo bacterias de forma selectiva. Actualmente, se habla de ellos nuevamente como herramienta para controlar el desarrollo de bacterias patógenas. Una propuesta alternativa es el empleo de endolisinas derivadas de los bacteriófagos. Actualmente se han seleccionado bacteriófagos frente a: *Salmonella* en potros y aves. *Escherichia coli* en ratones, potros, cerdos, corderos y ganado vacuno. *Clostridium difficile* en hamsters. *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* en ratones. *Staphylococcus aureus* en ratones y vacas.

Otras opciones: Cabe destacar el uso preventivo o como complemento de:

- Probióticos
- Prebióticos
- Bacteriocinas
- Enzimas
- Ácidos orgánicos y extractos naturales de plantas

6.-RESPUESTA DE LA OMS AL PROBLEMA PLANTEADO

A nivel mundial, diversos países han reafirmado su compromiso para desarrollar planes nacionales de acción frente a los microorganismos resistentes a los antibióticos.

Se basan en el Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos en colaboración con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE).

Estos planes son necesarios para comprender la magnitud del problema y finalizar con el mal uso de medicamentos antimicrobianos en salud humana, sanidad animal y agricultura.

El plan de acción incluye cinco objetivos estratégicos:

- A.- Mejorar la sensibilización y los conocimientos en materia de resistencia a los antimicrobianos;
- B.- Reforzar la vigilancia y la investigación;
- C.- Reducir la incidencia de las infecciones;
- D.- Optimizar el uso de medicamentos antimicrobianos;
- E.- Asegurar que se realicen inversiones sostenibles en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos.

En palabras de José Graziano da Silva, director general de la FAO:

"La resistencia a los antimicrobianos, no es solo un problema en nuestros hospitales, lo es también en nuestras explotaciones agrícolas y en los alimentos.

La agricultura debe asumir su responsabilidad, utilizando los productos antimicrobianos de forma más responsable y reduciendo la necesidad de su empleo, manteniendo una buena higiene en las granjas".

Por su parte Monique Eloit de la OEI destaca:

"El empleo de antibióticos eficaces y accesibles es tan vital para la protección de la salud humana como de la salud y el bienestar animal. Debemos instar a las autoridades nacionales a dar soporte a todos los sectores involucrados, mediante la promoción del uso responsable y prudente, las buenas prácticas y la aplicación de las normas y directrices establecidas".

Es fundamental la puesta en marcha de sistemas para garantizar un uso más adecuado de los antibióticos nuevos y de los ya existentes.

Los profesionales de la salud debemos:

- Evitar las infecciones velando por la limpieza de las manos, el instrumental y el entorno.
- Prescribir y dispensar antibióticos solo cuando sean necesarios, de conformidad con las directrices en vigor.
- Notificar las infecciones resistentes a los antibióticos a los equipos de vigilancia.

- Informar a los pacientes sobre cómo tomar los antibióticos correctamente, la posible resistencia a estos fármacos y los peligros de su uso indebido.
- Informar a los pacientes sobre cómo se pueden prevenir las infecciones (por ejemplo, vacunándose, lavándose las manos, velando por la seguridad de las relaciones sexuales o cubriéndose la boca y la nariz al estornudar).

Y concretamente en el caso de la salud animal:

- Administrar antibióticos a los animales únicamente bajo supervisión veterinaria.
- No utilizar antibióticos para estimular el crecimiento ni para prevenir enfermedades en animales sanos.
- Vacunar a los animales para reducir la necesidad de antibióticos y utilizar alternativas a estos siempre que las haya.
- Fomentar y aplicar buenas prácticas en todos los eslabones de la producción de alimentos de origen animal y vegetal.
- Fomentar la seguridad biológica en las granjas para prevenir las infecciones mediante la mejora de la higiene y el bienestar de los animales.

7.-CONCLUSIONES

A modo de resumen, podemos aportar las siguientes conclusiones:

1.- La Organización Mundial de la Salud (OMS) insta a todos a participar en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos, dado que la amenaza es cada vez mayor y más urgente la adopción de medidas para controlar y contrarrestar el problema en la medida de lo posible. La OMS, está colaborando íntimamente con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) en un enfoque "Una sola salud" para fomentar las prácticas óptimas que eviten la aparición y propagación de la resistencia a los antimicrobianos, y en particular el uso adecuado de los antibióticos en el ser humano y en los animales.

2.- Las deficiencias de la prevención y el control de las infecciones pueden favorecer la propagación de las infecciones fármaco resistentes.

3.- Los pacientes hospitalizados son uno de los principales reservorios de microorganismos resistentes y los pacientes portadores de estos microorganismos pueden ser una fuente de infección para otros.

4.- Algunos países no disponen de laboratorios en los cuales se pueda identificar con exactitud la resistencia, hecho que dificulta la detección de su aparición y la adopción rápida de las medidas pertinentes.

5.- Si no se modifica la tendencia, las armas para luchar contra los microorganismos resistentes se agotarán pronto.

6.- Debemos concienciar a la población de la importancia de los antibióticos y de su empleo responsable, mediante campañas de educación y de implicación en el tema.

7.- El complejo problema de la resistencia a los antibióticos, requiere una acción colectiva de todos los profesionales de la salud, así como de todos los sectores implicados, con el fin de minimizar la problemática y conseguir una salud global, es decir una sola salud.

8.-BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- European Centre for Disease Prevention and Control. ANTIMICROBIAL RESISTANCE SURVEILLANCE IN Europe 2014. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm 2014.
- Comissió Científica de la RAFC. 2017. Les recomenacions de l'Academia. Els antibiòtics o l'exemple de com no s'han de fer servir els fàrmacs. Reial Academia de Farmàcia de Catalunya. 290 pp.
- WHO. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. 2001. Disponible en http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy-ht,/en/index.html.
- WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. Disponible en <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>.
- WHO. 2020. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%C3%B3ticos>