

Un cercano futuro sin antibióticos efectivos

Los antibióticos

Los antibióticos son compuestos químicamente complejos producidos por microorganismos generalmente cuando no están en reproducción y por lo tanto se denominan productos secundarios del metabolismo celular. La mayoría de los antibióticos conocidos los producen cierta clase de hongos y de bacterias, siendo uno de los importantes y exitosos productos de la industria biotecnológica. Éstos han sido extremadamente efectivos en el tratamiento de infecciones en el ser humano, sin embargo, se reconoce que luego de aceptar a un nuevo antibiótico en la práctica clínica, es un hecho obligado la paulatina evolución de microorganismos resistentes al mismo (Glazer y Nikaido, 1995).

La alarma

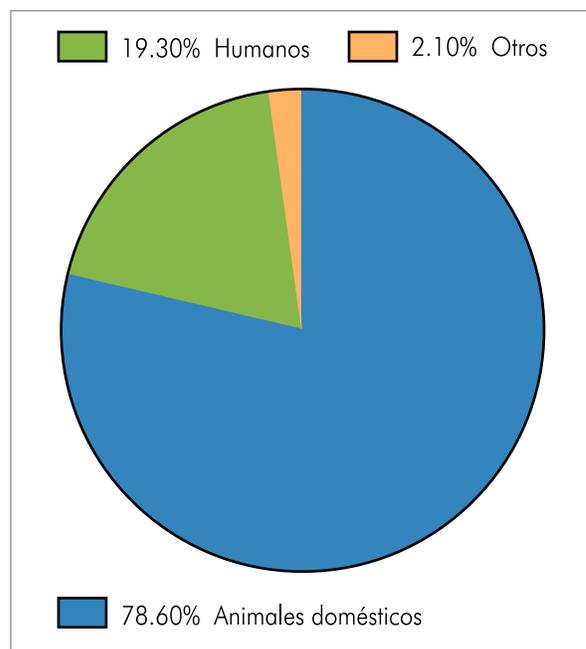
La Organización Mundial de la Salud ha publicado un documentado informe (WHO, 2014) sobre el problema de la resistencia antimicrobiana (AMR siglas en inglés) en el cual indica que la AMR existente en un amplio margen de agentes infecciosos es, no sólo, una amenaza inminente a la salud pública, sino que, pone en riesgo los logros de la medicina moderna. Una era post-antibióticos, en la cual las infecciones comunes y heridas menores se conviertan en eventos mortales, no es una fantasía apocalíptica, sino una posibilidad real en el siglo XXI.

¿Para qué se usan?

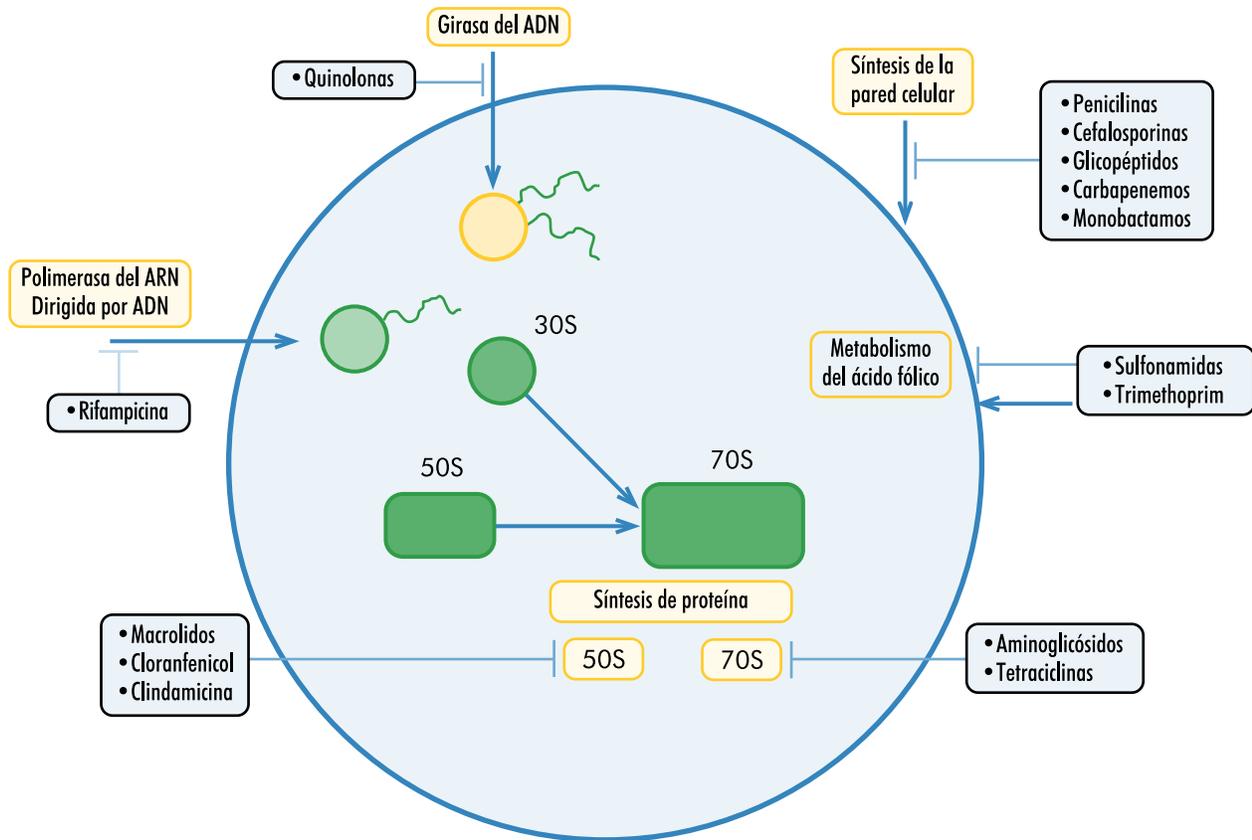
En Estados Unidos de América se emplea únicamente el 20 % de los antibióticos producidos aproximadamente en el tratamiento de enfermedades humanas. El mayor uso es en la alimentación y mantenimiento de animales productores de leche, carne, huevos y otros subproductos de los mismos, tal como se muestra en la Gráfica 1 (Hollis y Ahmed, 2013). En los animales se emplean como agentes terapéuticos pero lamentablemente también para mejorar la eficiencia en la alimentación y para promover el crecimiento, no sólo en ese país sino que ya como una práctica mundial generalizada (Sarmah et al, 2006; Cogliani et al, 2011; Mole, 2013).

¿Cómo funcionan los antibióticos?

Los antibióticos comerciales en uso actúan sobre relativamente pocos blancos en la célula del patógeno (Kohanski et al, 2010; Lewis, 2013). Por ejemplo, y tal como se ilustra en la Gráfica 2 (Lewis, 2013), la tetraciclina, la clindamicina, el cloranfenicol, los aminoglicósidos (estreptomina, gentamicina, tobramicina y kanamicina), los macrólidos (eritromicina, azitromicina), los lipopéptidos (daptomicina, polimixina B) y las oxazolidinonas interfieren en la síntesis de proteínas que se lleva a cabo en la ribosoma. Las sulfonamidas y el trimetoprim sobre el metabolismo del ácido fólico. Las penicilinas, las cefalosporinas, los glicopéptidos (vancomicina), los carbapenemos (imipenem) y los monobactams sobre la síntesis de la pared celular. La rifampicina sobre la enzima polimerasa del ARN. Y las quinolonas (ácido nalidixico, ciprofloxacina, levofloxacina, gemifloxacina) sobre la enzima girasa del ADN.



Gráfica 1. Uso de los antibióticos en Estados Unidos de América por consumidor final.



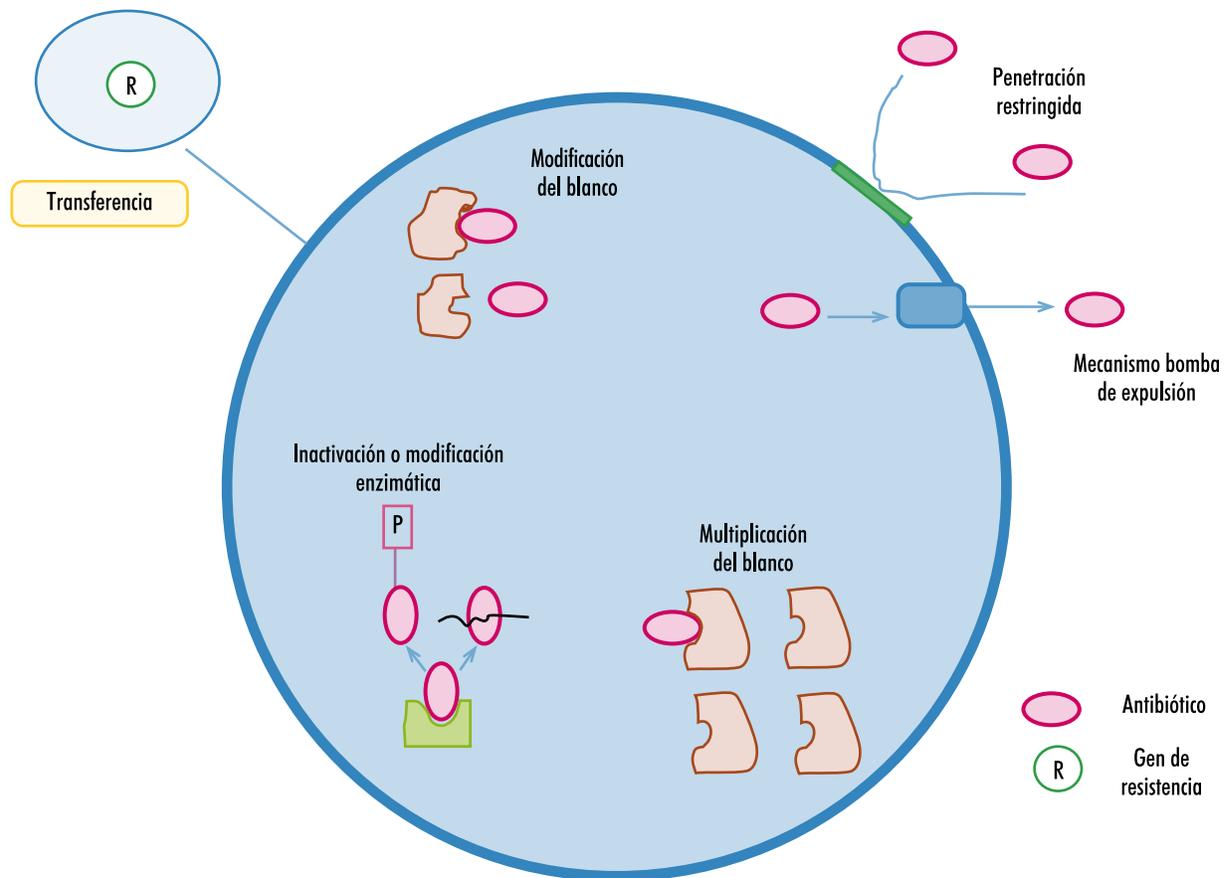
Gráfica 2. Blancos celulares de los antibióticos.

¿Cuál es el destino?

Luego de ser administrados los fármacos sufren una serie de reacciones metabólicas que alteran su estructura química. En el caso de los antibióticos la alteración generalmente es leve y en la mayoría de los casos la molécula intacta saldrá del cuerpo humano en la orina y las heces. Por ejemplo, la amoxicilina y la tetraciclina permanecen inalteradas en un 80-90%, en cambio el cloramfenicol únicamente entre el 5-10 % (Hirsch et al, 1999). Las aguas negras que llevan estos residuos se vierten a cuerpos de agua superficiales y en la minoría de casos se conducen a plantas de tratamiento. Otra fuente de antibióticos residuales son los estiércoles de animales domésticos, sea que se disponga de ellos como complemento orgánico del suelo o se trate en forma anaeróbica en rellenos sanitarios o digestores de biogás, eventualmente los residuos llegan a las aguas superficiales. En la acuicultura sucede la misma situación en donde las aguas residuales se descargan directamente a los cuerpos de agua (Cabello, 2006).

¿Qué sucede en las plantas de tratamiento?

La mayoría de plantas de tratamiento de aguas negras son sistemas continuos consistentes en tanques aeróbicos en donde crece una población microbiana diversa aprovechando el carbono orgánico, el nitrógeno y el fósforo presentes. Estas descargan un efluente líquido y los sólidos, separados en sedimentadores, que se denominan lodos activados, los cuales comúnmente se depositan en campos o se estabilizan en digestores anaeróbicos produciendo biogás o en sistemas para producir compost. Los antibióticos, dependiendo de su estructura química, pueden sufrir una degradación biológica en la fase líquida o ser adsorbidos por los lodos activados. La degradación es parcial, en algunos casos en el orden del 60-80 %, en otros, 10-20 %, dependiendo de las condiciones de operación de la planta (Le-Minh et al, 2010; Michael et al, 2013). Recientemente se ha comprobado una correlación entre la presencia de bacterias que han adquirido resistencia a los antibióticos y la concentración de antibióticos entrando a una planta de tratamiento, y la diversidad de la



Gráfica 3. Mecanismos moleculares de la AMR.

población microbiana que conforma los lodos activados (Novo et al, 2013). También, se ha comprobado la existencia del gen plásmido que confiere resistencia a antibióticos en varias plantas de tratamiento en China (Luo et al, 2014).

¿Qué es la AMR?

La AMR es un fenómeno natural (Wright, 2013). Se refiere a la evolución de genes en bacterias que les confieren la capacidad de eliminar compuestos tóxicos del ambiente en que crecen. Este mecanismo ha existido y continuará por milenios. Además, existe la habilidad de las bacterias para intercambiar fácilmente estos genes plásmidos con otras bacterias, lo que ocasiona que la AMR sea común en las bacterias del ambiente (Martínez, 2008; Allen et al, 2010). Este hecho se traduce en una obsolescencia potencial de cualquier antibiótico y por lo tanto es necesario descubrir constantemente nuevos compuestos (Wright, 2013). Los mecanismos moleculares que definen la AMR se conocen, ver Gráfica 3 (Lewis, 2013) e incluyen: la

destrucción del antibiótico, la modificación de los blancos, la restricción de la penetración de la molécula a la célula del patógeno, y el desarrollo de mecanismos “bomba” para expulsar las moléculas fuera de la célula. También las bacterias pueden desarrollar una tolerancia al antibiótico (Lewis, 2013) pero al momento no se conoce el mecanismo que la confiere al patógeno dicha propiedad. Un listado de los principales problemas clínicos con bacterias que han desarrollado resistencia a varios antibióticos puede encontrarse en el artículo de Arias y Murray (2009). La diseminación global del AMR en los diferentes continentes ha causado alarma (Mckenna, 2013) y ha sido plenamente documentada (WHO, 2014).

¿Y los antibióticos nuevos?

La mayoría de clases de antibióticos se desarrollaron hasta los años 70s. Las clases nuevas de agentes antimicrobianos en los 80s (WHO, 2014). La industria ha sido efectiva en el pasado en la búsqueda de compuestos nuevos y también de sufragar

Los gastos para cumplir con las estrictas exigencias de seguridad impuestas por las agencias de control, que requieren una cantidad apreciable de información de pruebas clínicas con pacientes que demuestren claramente la efectividad del fármaco y la definición de un riesgo clínico mínimo de toxicidad. Sin embargo, al considerar todo el espectro de compuestos con una actividad biológica, existen otros nichos más lucrativos para la industria, por ejemplo las enfermedades crónicas, las cuales requieren el uso del fármaco por el paciente por tiempos largos. Es por eso que las compañías han reducido su esfuerzo de investigación en el área de los antibióticos (Wright, 2013). Sin embargo, la investigación no ha cesado, existen ejemplos de nuevos antibióticos en prueba, en combinación de antibióticos entre sí y con otras drogas, que se espera puedan llegar a la práctica clínica pronto (Wright, 2013).

¿Cuáles medidas se han tomado?

Varios países de la Unión Europea han puesto restricciones para el empleo de los antibióticos en la agroindustria animal con fines que no sean estrictamente terapéuticos, y simultáneamente han reforzado el sistema de control y monitoreo para asegurar que las normas se cumplan. Lo interesante es que dicha industria ha continuado creciendo al verse obligada a efectuar ajustes logrando asegurar la salud animal (Cogliani et al, 2011).

¿Cuál es la situación en Guatemala?

En nuestro país los antibióticos pueden adquirirse libremente y sin receta médica en cualquier farmacia. De manera similar, los antibióticos empleados en la industria ganadera, porcina, avicultura o en la acuicultura pueden ser adquiridos sin haber sido debidamente recetados. Aún más, tenemos entendido que han sido empleados en procesos industriales para reducir la posible contaminación bacteriana. Por otro lado, y debido a la facilidad con que se adquieren estos compuestos, los guatemaltecos, potenciales pacientes, hemos adoptado prácticas que promueven la AMR, por ejemplo, la omisión de terminar la dosis prescrita cuando se siente bien a mitad del tratamiento, usar el antibiótico de confianza para cualquier síntoma, o peor aún, recomendarlo a terceros. Seguramente los médicos en hospitales estatales y privados del país han encontrado casos de AMR.

En un estudio reciente cepas de *Campylobacter* resistentes a cuatro clases de antibióticos fueron detectadas en pacientes de los hospitales regionales y centros de salud aledaños en los Departamentos de Quetzaltenango y Santa Rosa (Benoit et, 2014). Por ejemplo, la resistencia a la quinolona ciprofloxacina fue de 59.4 %, cifra mayor que las reportadas en el continente americano y otros continentes. En los sitios centinela aproximadamente un 75 % de los pacientes eran tratados con metronidazol o trimetoprim-sulfametoxazol, ninguno de los cuales es efectivo contra *Campylobacter* (Benoit et al, 2014).

Es aconsejable que las autoridades competentes de gobierno, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, los colegios profesionales involucrados, las universidades y la industria conformen grupos de trabajo para que estudien con un mayor detalle este problema y la prevalencia del mismo en el país, ya que incluye, en una forma integral, aspectos relacionados con la salud humana, la salud animal y el medio ambiente.

Bibliografía

- Allen HK, Donato J, Wang HH, Cloud-Hansen KA, Davies J, Handelsman J (2010) *Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments* Nature Rev Microbiol **8**: 251-259
- Arias CA, Murray BE (2009) *Antibiotic resistance bugs in the 21st century. A clinical super-challenge* NEJM **360**: 439-443
- Benoit SR, López B, Arvelo W, Henao O, Parsons MB, Reyes L, Moir JC, Lindblade K (2014) *Burden of laboratory-confirmed Campylobacter infections in Guatemala 2008-2012: Results from a facility-based surveillance system* J Epidemiol Global Health **4**: 51-59
- Cabello FC (2006) *Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment* Environ Microbiol **8**: 1137-1144
- Cogliani C, Goossens H, Grek C (2011) *Restricting antimicrobial use in food animals: lessons from Europe* Microbe **6**: 274-279
- Glazer AN, Nikaido H (1995) *Microbial Biotechnology. Fundamentals of Applied Microbiology* WH Freeman & Co pp 431-515
- Hirsch R, Ternes T, Haberer K, Kratz KL (1999) *Occurrence of antibiotics in aquatic environment* Sci Total Environ **225**: 109-118
- Hollis A, Ahmed Z (2013) *Preserving antibiotics, rationally* NEJM **369**: 2474-2476
- Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ (2010) *How antibiotics kill bacteria: from targets to networks* Nature Rev Microbiol **8**: 423-435
- Le-Minh N, Khan SJ, Drewes JE, Stuetz M (2010) *Fate of antibiotics during municipal water recycling treatment processes* Water Res **44**: 4295-4323
- Lewis K (2013) *Platforms for antibiotic discovery* SCIBX Collections Nature doi:10.1038/NRD3975
- Luo Y, Yang F, Mathieu J, Mao D, Wang Q, Alvarez PJJ (2014) *Proliferation of Multidrug-Resistant New Delhi Metallo-β-lactamase Genes in Municipal Wastewater Treatment Plants in Northern China* Environ Sci Technol Lett **1**: 26-30
- Martínez JL (2008) *Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments* Science **321**: 365-367
- Mckenna M (2013) *The last resort* Nature **499**: 394-396
- Michael I, Rizzo L, McArdell CS, Manaia CM, Merlin C, Schwartz T, Dagot C, Fatta-Kassinos D (2013) *Urban wastewater treatment plants as hotspots for the release of antibiotics in the environment: A review* Water Res **47**: 957-995
- Mole B (2013) *Farming up trouble* Nature **499**: 398-400
- Novo A, Andre S, Viana P, Nunes OC, Manaia CM (2013) *Antibiotic resistance, antimicrobial residues and bacterial community composition in urban wastewater* Water Res **47**: 1875-1887

Sarmah AK, Meyer MT, Boxall ABA (2006) Review. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate, and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment *Chemosphere* **65**: 725-759

WHO (2014) World Health Organization. *Antimicrobial Resistance. Global Report on surveillance* NLM classification: QV250 <http://www.who.int/drugresistance/en/>

Wright GD (2013) Q&A: Antibiotic resistance: what more do we know and what more can we do? *BMC Biol* **11**: 51

Carlos Rolz
Editor

COMENTARIO DE PERSPECTIVA

Adib Rodríguez

Médico y Cirujano Colegiado No. 3705

adib.rodriguez@gmail.com

Pienso que el artículo es de suma importancia ya que representa una realidad y no necesariamente un futuro, especialmente para las instituciones gubernamentales, léase hospitales de III nivel. Las infecciones nosocomiales (infecciones adquiridas luego de 72 horas de ingreso a un hospital) son una verdadera amenaza para los pacientes, ya que las bacterias responsables de estas, ie: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Acinetobacter baumannii*, usualmente muestran un patrón multi-resistente a los antibióticos que solíamos utilizar. ¿Por qué llegamos a este punto de multi-resistencia?, muchas causas, entre ellas: uso excesivo de antibióticos de forma empírica, periodos de administración de antibiótico prolongados, potencial mala calidad de los antibióticos utilizados, desarrollo de nuevos mecanismos de resistencia de las bacterias, falta de antibióticos apropiados para el tratamiento de estas bacterias multi-resistentes, etc. Por otro lado también parece existir una tendencia al aumento de la resistencia a los antibióticos de la infecciones adquiridas en la comunidad por bacterias como el *Streptococco pneumoniae*, *Stapylococcus aureus* y *Escharichia coli*. Nuestra misión como médicos es educarnos en el uso de los antibióticos, hacer uso racional de los mismos y limitar el uso de antibióticos en la medida de lo justificado. No está por demás mencionar que el tratamiento de las bacterias multi-resistentes ha encarecido la práctica de la medicina ya que requiere de procedimientos y antibióticos mucho más caros de los tradicionales, mencionando los potenciales eventos adversos relacionados en el paciente y el incremento de la morbi-mortalidad al adquirir una infección por bacterias multi-resistentes.