

## COMUNICACIÓN

# Antibióticos en proporciones sísmicas y el tsunami de la resistencia

Dr. Fernando Aparicio Martínez, MSc. Dr. José Luis Aparicio Suárez, Dr. Jared A. Aguilar Soto

Hospital Asistencial “Celestino Hernández Robau”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

### RESUMEN

Se hace un breve análisis sobre el origen y el desarrollo de los antimicrobianos y se destaca su significativa contribución a la disminución de la morbilidad y la mortalidad por enfermedades infecciosas. En esta comunicación los autores centran la atención en los factores que determinan el reiterado incumplimiento en las indicaciones de estos fármacos y sus nefastas consecuencias e insisten en el fenómeno de la resistencia de los microorganismos. Se reflexiona sobre las causas que inciden en este medio y se proponen objetivos a cumplir para reducir el costo social y económico de este problema.

**Palabras clave:** farmacorresistencia microbiana

### SUMMARY

A brief analysis of the origin and development of antimicrobials is carried out highlighting its significant contribution to the reduction of morbidity and mortality from infectious diseases. In this paper, the authors focus attention on the factors that determine the repeated failure in the indications of these drugs and their harmful consequences, and insist on the phenomenon of resistance of microorganisms. It reflects on the causes that affect this milieu and sets goals to be met in order to reduce the social and economic costs of this problem.

**Key words:** drug resistance, microbial

El uso más remoto de los antibióticos se produjo en China hace más de 2500 años, cuando observaron los efectos beneficiosos de la aplicación de la cuajada mohosa de la soya sobre algunas infecciones. Los antiguos egipcios y griegos usaban moho y algunas plantas con ese fin debido a que producían sustancias antibióticas; un fenómeno conocido como antibiosis que fue descrito en 1877 por Louis Pasteur y Robert Koch.<sup>1</sup>

En 1897 Ernest Duchesne, un estudiante francés, descubrió el primer antibiótico: la penicilina; el mundo científico no le prestó atención entonces. En 1909 Paul Ehrlich desarrolló el salvarsan, un antibiótico de corto espectro que aportó mucho beneficio en el tratamiento de la sífilis, un flagelo en esa época. En 1928 Alexander Fleming observó cómo la contaminación accidental de un hongo (el penicillium) sobre un cultivo de bacterias (estafilococo aureus) inhibía el crecimiento de estas; informó su descubrimiento en la literatura científica y 10 años después Ernst Chain y Howard Walter Florey produjeron una forma

purificada de la penicilina y desarrollaron el método de producirla comercialmente para su uso en el humano. Los tres científicos recibieron el premio Nobel de Medicina en 1945.

En años sucesivos continuó el descubrimiento y la producción de estos fármacos, que se obtuvieron de bacterias y hongos filamentosos o de derivados sintéticos. Gran parte de las enfermedades infecciosas pudieron ser controladas con nuevos antibacterianos dotados de diversos mecanismos de acción: inhibición de la síntesis de la pared celular, activación de enzimas que destruyen esa pared, incremento de la permeabilidad de la membrana celular o por interferencia en la síntesis de proteínas o en el metabolismo de los ácidos nucleicos.<sup>2</sup>

Los antibióticos más modernos han reducido de manera significativa la morbilidad y la mortalidad de las infecciones y han contribuido al desarrollo de la Cirugía, al tratamiento de los traumatismos y al trasplante de órganos. Estos fármacos han venido a resolver importantes problemas de la salud pública en la humanidad y recibieron los calificativos de “drogas milagrosas” o “balas mágicas”, al decir de Ehrlich, por hacer blanco en los microorganismos sin perjudicar al huésped.<sup>1</sup> Pero lo que debió ser solo una solución ha derivado en otro gran problema: la resistencia de los microorganismos a estos antibióticos.

El fenómeno de la resistencia se produce por el propio uso del antimicrobiano, e incluso se ha informado que es un hecho natural anterior al uso clínico de los antibióticos, al descubrirse genes resistentes en antiguas formas de vida. Lo cierto es que el fenómeno se intensifica en determinadas situaciones: el tratamiento de enfermedades no bacterianas, la elección de un antibiótico ineficaz, las dosis insuficientes o los ciclos largos y repetidos, la utilización de una vía inadecuada, la administración a pesar de presentarse reacciones adversas y las combinaciones incorrectas serían las principales causas del problema; estas variantes desencadenan los mecanismos genéticos inductores de resistencia que tienen como características que se traspasan entre las bacterias.<sup>2,3</sup> Revisar lo señalado por la literatura al respecto y reflexionar y analizar las causas del problema en este medio es el propósito de este trabajo.

El título dado a este trabajo pudiera parecer excesivo de no existir el informe sobre la resistencia a los antimicrobianos del Instituto de Medicina de los Estados Unidos, publicado en septiembre de 2010, en el que el problema se describe como “catástrofe mundial tanto sanitaria como ambiental”.<sup>4</sup> El plan estratégico de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicado en 2001, solicitaba a los gobiernos que velaran por el cumplimiento de las medidas dirigidas a frenar la resistencia a los antibióticos.

Los factores señalados fueron:

- 1) Prescripción de antibióticos por personas no calificadas para recetar
- 2) Prescripción indiscriminada o excesiva por profesionales calificados para recetar
- 3) Automedicación y percepción errónea por parte de pacientes mal informados
- 4) Incumplimiento por los pacientes de los regímenes o las dosis recetadas
- 5) Propaganda y promoción inadecuada o engañosa

- 6) Venta de antibióticos en un mercado paralelo no autorizado
- 7) Falta de legislación que regule el uso de los antibióticos y obligue a cumplir las normas vigentes

Una década después de este informe de la OMS se observa un reiterado incumplimiento de estas indicaciones y la resistencia a los antimicrobianos es mucho mayor que antes; gran parte de la culpa recae en el personal de salud. En Cuba no existe la prescripción por personas no calificadas para recetar, ni la propaganda y la promoción inadecuadas o engañosas sobre ningún fármaco; sin embargo, el profesional calificado para recetar con frecuencia emite recetas de antibióticos de forma incorrecta. Esto se agrava por la posibilidad de la población de acceder de forma fácil y gratuita a la atención médica. Es cierto que en la población existe la peligrosa tendencia a la automedicación de fármacos que adquieren por receta del profesional o de personas inescrupulosas que la expenden después de procurarlas por la misma vía, pero el fenómeno de la automedicación se refuerza por la mala práctica médica.

Es común el uso de los antibióticos para una enfermedad no infecciosa o ante una infección no bacteriana con fiebre, sobre todo en las de naturaleza viral.<sup>5</sup> ¿Quién no ha escuchado comentarios como estos: “Comencé a ponerme penicilina (u otro antibiótico) porque no se me quitaba la fiebre” o “tomé azitromicina para cortar el catarro”? Algunos llegan a señalar que mejoraron después de la administración de antibióticos y lo que ocurre es la mejoría propia del curso natural de estas afecciones. En otras ocasiones se observan pacientes que presentan tos de evolución prolongada, casi siempre nocturna y sin indicios de infección, que reciben repetidos cursos de antimicrobianos, sin que el facultativo haga una evaluación cuidadosa, en la que muchas veces se podrá determinar que la causa no es infecciosa sino alérgica. Si al médico hoy en día no le tiembla el bolígrafo para indicar antibióticos para el catarro, ¿qué vamos a esperar de la población?, ¿por qué no aplicar el método clínico y observar los elementos clínicos y epidemiológicos que apuntan hacia un cuadro viral?, ¿por qué no defender con firmeza el no uso de esos fármacos en estas afecciones? La indicación innecesaria de los antibióticos no solo propicia el fenómeno de la resistencia, también expone al individuo a las reacciones adversas. Ante el paciente y el familiar lo que hay que hacer es explicar la ineficacia de los antibióticos para los virus y no ceder a las presiones que parten de su percepción errónea del problema.

El médico algunas veces se desespera ante la presencia de fiebre en pacientes que no tienen evidencias clínicas de infección bacteriana y que incluso conservan un buen estado general.<sup>6</sup> Una correcta evaluación del enfermo permite sospechar la naturaleza viral y, en caso de dudas, la observación durante 24-48 horas y, si es necesario, algunos exámenes complementarios nos orientaran en el diagnóstico. Hace algunos años una paciente con fiebre prolongada había recibido varios ciclos de antimicrobianos antes de diagnosticársele un linfoma de Hodgkin. Sí se debe considerar un tratamiento urgente ante un paciente neutropénico o esplenectomizado con fiebre, o en pacientes febriles con un exantema que sugiere una infección de riesgo vital, como por ejemplo, la meningococemia.

En estudios sobre prescripción de antibióticos en infecciones del tracto respiratorio se encuentra que solo uno de cada cuatro pacientes lo requieren. El uso innecesario o el sobre uso de antibióticos en el hospital favorecen la selección y la proliferación de cepas resistentes y su diseminación mediante infecciones cruzadas.<sup>2,3</sup> La resistencia que adquiere un microorganismo se transmite a través de los genes a su progenie, o a otra bacteria que no es su progenie, por medio de fragmentos de cromosoma que se denominan plásmidos. Hay que pensar ahora en la angustia que muchos doctores han vivido en la práctica médica cuando un niño o adulto con una infección grave no mejora con antimicrobianos que se consideran potentes y bien seleccionados.

Se debe recordar que el estafilococo era muy susceptible a la penicilina en 1940 y, hoy en día, casi todas sus cepas son resistentes, y también muchas de ellas ya lo son a la nafcilina; desde hace algunos años se informa, incluso, la resistencia de los estafilococos a la vancomicina y que los enterococos se han hecho resistentes a muchos de los fármacos existentes; se conoce que un 40% de las cepas de *Streptococcus pneumoniae*, responsable de neumonías, meningitis y otitis, son total o parcialmente resistentes a la penicilina.<sup>1</sup> Son datos que alarman a la comunidad científica y que obligan a la reflexión. El tratamiento empírico se inicia cuando se estima qué microorganismo causa una determinada infección, pero debe considerarse en la selección del antimicrobiano la historia de resistencia según los antibiogramas del país, la región o la institución médica; con este conocimiento previo se establecen las pautas del tratamiento empírico.<sup>2,7</sup>

El crecimiento de las poblaciones de alto riesgo que requieren con frecuencia de terapia antimicrobiana, como los pacientes inmunocomprometidos, ha contribuido al incremento de microorganismos resistentes. El fenómeno de la resistencia también se ha agravado por la tendencia a incorporar antibióticos como "promotores de crecimiento" en la acuicultura, la ganadería y la avicultura, lo que origina proliferación en el animal y liberación al medio ambiente de bacterias resistentes.<sup>1,4,5</sup> Se ha señalado por los científicos que si se produce una reducción significativa en el uso de los antibióticos, producto de una indicación más precisa, no podrá revertirse el problema pero si mejoraría mucho el panorama de la resistencia. Esto se debe a que cuando las bacterias no "topan" regularmente con los antibióticos, empiezan a "olvidar" cómo resistirse a ellos. Otro agravante del problema es el surgimiento de un nuevo tipo de resistencia vinculada a una enzima, la NDM1, que le confiere resistencia a uno de los grupos de antibióticos más potentes: los carbapenémicos;<sup>4</sup> en algunos casos esta enzima produce panresistencia.

El problema de la resistencia a los antimicrobianos ha incentivado la búsqueda de soluciones alternativas.<sup>1,8</sup> Entre los modificadores de resistencia se encuentran los inhibidores de betalactamasas que se utilizan desde hace algunos años como el ácido clavulánico, el sulbactam y los bacteriófagos, una terapia que utiliza virus que invaden bacterias y alteran la programación genética de la resistencia; no obstante, la principal estrategia descansa en informar y educar al personal de salud y a la población en general sobre el costo social y económico de este problema.

En 1945 Fleming sentenció: “El uso indiscriminado de la penicilina acabará provocando el desarrollo inevitable de bacterias resistentes”;<sup>9</sup> el fenómeno fue previsto y advertido desde el inicio mismo en la utilización de las “balas mágicas” de Ehrlich. Lamentablemente la magia se perdió y hoy en día se continúa con el uso indiscriminado de los antibióticos, lo que condicionará la progresiva vulnerabilidad de las actuales y futuras generaciones ante la infección. En 1985 la OMS estableció: “El uso racional de los medicamentos requiere que los pacientes reciban la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y su comunidad”.<sup>10</sup> Para lograr esos objetivos se propone:

- 1) Fomentar estilos de vida saludables que fortalecen, de forma natural, el sistema inmunitario y desarrollar acciones preventivas para evitar la transmisión de enfermedades infecciosas.
- 2) Ofrecer un espacio relevante al tema del uso y la resistencia a los antimicrobianos en los programas docentes de la Universidad Médica.
- 3) Promover en los diferentes niveles de atención del Sistema de Salud de Cuba una política de uso racional de antimicrobianos que considere la capacitación en su uso y en el desarrollo de una adecuada práctica médica mediante la aplicación del método clínico y la ética médica.
- 4) Lograr que se cumplan de manera sistemática las funciones del Comité de Antibióticos en las unidades de salud.
- 5) Desarrollar una campaña informativa-educativa en la atención primaria y secundaria dirigida a la población mediante charlas o conversatorios y la presentación de materiales impresos y enfatizar en la responsabilidad individual de los padres y la familia en general, principalmente con sus hijos, para elevar en ellos la percepción del riesgo, así como una sistemática información por los medios de difusión sobre el uso apropiado de los antimicrobianos y del fenómeno de la resistencia de los microorganismos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antibióticos [Internet]. MedlinePlus [actualizado 3 de febrero de 2011; acceso 28 de mayo de 2012]: [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/antibiotics.html>
2. Beers M, Porter R, Jones T, Kaplan J, Berkwits M. Bacterias y fármacos antibacterianos. En: El Manual Merck. Vol III. 11na ed. Madrid: Elsevier; 2007. p. 1537-71.
3. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D. En: Fundamentos de la terapéutica de las enfermedades bacterianas. En: Harrison Principios de Medicina Interna. 16a ed. México: Mc Graw-Hill; 2006. p. 108-21.
4. Organización mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos: el drama del abuso. Bol Organ Mund Salud. 2010 nov; 88: 797-876.
5. Levy G, Sosa A. Uso y abuso de los antibióticos. ¿Donde estamos y adónde queremos llegar? Montevideo, Uruguay: Editorial Arena; 2006.
6. Ong S, Nakase J, Moran GJ, Karras DJ, Kuehnert MJ, Talan DA. Antibiotic use for emergency department patients with upper respiratory infections: prescribing

- practices, patient expectations, and patient satisfaction. *Ann Emerg Med.* 2007; 50(3):213–20.
7. Uso y abuso de antibióticos. Momento de su evaluación, más allá del ser humano. *Rev Med Chile.* 2004; 132: 909-11.
  8. Schuetz P, Chiapp V, Brie M, Greenwald L. Tratamiento Antibiótico. Algoritmos basados en Procalcitonina. *Arch Intern Med.* 2011; 171(15): 1322-31.
  9. Cabrera Cao Y, Fadrugas Fernández A, Guerrero Guerrero LG. Antibióticos naturales: Mito o realidad. *Rev Cubana Med Gen Integr [revista en Internet].* 2005 ago [acceso 24 de septiembre de 2012]; 21(3-4): [aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252005000300025&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252005000300025&lng=es)
  10. World Health Organization. Emerging and other communicable diseases, antimicrobial resistance. [Internet] 51<sup>st</sup> World Health Assembly. Res WHA 51.17; 16 de mayo de 1998. [acceso 24 de septiembre de 2012]. Disponible en: <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/amr-eer-wha51-17-eng.pdf>