

Algunas opiniones en torno a la resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana es, probablemente, un “problema de percepción”, como dicen que es la violencia desenfrenada que azota el país de unos años a la fecha; pero no porque creamos que se trata de un problema mayor de lo que realmente es, sino todo lo contrario. Para el médico (al menos para el médico general inglés),¹ la resistencia es un tema que abordan las revistas médicas, pero que no le ha tocado a él personalmente; como las cucarachas, que nunca son nuestras sino que vienen de la casa de junto. La resistencia es algo como subir de peso: es un ascenso gradual del que no nos percatamos salvo cuando la ropa ya no nos queda, y nos sorprende cuando un conocido al que no hemos visto en 10 años nos dice: “¡pero cómo has engordado!” No hay que dejarnos engañar: un solo organismo resistente, el estafilococo dorado resistente a meticilina (MRSA) causa más muertes que el SIDA en Estados Unidos —alrededor de 19,000 al año— y cuesta miles de millones de dólares en gastos hospitalarios mayores y en pérdida de productividad, al menos en los países en los que se miden estos aspectos.² La resistencia tiene otras dos facetas tristes: una, que hubiésemos podido prevenir, si tan sólo hubiéramos tomado a Darwin en serio; y otra, que no hay nuevos antibióticos en perspectiva ni existe interés en desarrollarlos por parte de las farmacéuticas, así que nos quedaremos sin arsenal antimicrobiano si la resistencia sigue creciendo al ritmo actual. Ya otro burócrata, William H. Stewart, cirujano de Estados Unidos, tenía problemas de percepción: en 1969, poco antes de abandonar el cargo, dijo que “era tiempo de cerrar el libro de las enfermedades infecciosas”, perdiendo una valiosa oportunidad para permanecer callado.

Los antibióticos son fármacos sociales. A diferencia de los demás medicamentos que sólo afectan al paciente, sea para bien o para mal, los antibióticos alteran las poblaciones bacterianas. Primero, la microbiota (o “flora” bacteriana, un término arcaico, porque las bacterias no son plantas) se modifica sustancialmente y se seleccionan de entre ella las variedades menos susceptibles. Éstas escapan del paciente, fundamentalmente al drenaje (junto con ciertas cantidades de antibiótico activo), pero también por contacto con superficies y con otras personas. Un antibiótico que se administre hoy a un paciente tiene el potencial de afectar a muchos otros pacientes mañana, en forma de bacterias resistentes. En esta “guerra contra las bacterias”, insensata como todas las guerras, cabría recordar a Georges Clemenceau, primer ministro francés durante la primera Guerra Mundial, quien dijo: “la guerra es muy importante para dejársela a los generales”. Parafraseándolo, la guerra contra las bacterias es muy importante para dejársela a los médicos. El médico está adiestrado para la relación uno a uno con su paciente, pero no para ver más allá, a las imbricadas consecuencias epidemiológicas que desata con el simple —y demasiado común— ejercicio de prescribir un antibiótico. No obstante, no es el propósito de este artículo desalentar la administración de antibióticos con el argumento de la resistencia: ya antes se dijo que, por ejemplo, hay que tratar con antibióticos a 4,000 pacientes con infección respiratoria para prevenir una sola complicación grave, pero hay una probabilidad de 5 a 25% de causar una diarrea (incluidas las del temido *Clostridium difficile*), y de 0.1% de terminar en el hospital por un efecto adverso del antibiótico.³ De ese modo, incluso con la estrategia de uno-a-uno y sin ver las consecuencias epidemiológicas indirectas, como la resistencia, la prescripción de antibióticos es un riesgo que no hay que correr más que cuando sea totalmente necesario.

Pero, ¿de dónde sale la resistencia? Hay varias posibles respuestas a la pregunta. Primero, hay que considerar que la mayor parte de los antibióticos son productos de origen bacteriano: aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol, glucopéptidos e incluso los betalactámicos han sido producidos y liberados al medio ambiente por las bacterias del suelo mucho antes de que el ser humano perdiera el rabo y se bajara de los árboles. Estas bacterias productoras, y sus vecinas cercanas, son necesariamente resistentes, y los mecanismos subyacentes los encontramos, idénticos en muchos casos, en las bacterias que hoy nos causan infecciones.⁴ También hay que considerar que las bacterias son abundantísimas: cada uno de nosotros trae consigo alrededor de un kilogramo de bacterias, algo en el orden de entre 20 y 100 millones de millones de bacterias; y en el planeta se calcula que hay 5×10^{30} (que es un cinco seguido de 30 ceros, o sea, cinco millones de trillones). Así, no es difícil imaginar que unas cuantas muten y se hagan resistentes a algún antibiótico. Y aquí es donde entra Darwin: con una presión selectiva dramática, prescribimos antibióticos por toneladas, tanto en la clínica como para la avicultura, la ganadería y hasta para los campos de golf; así, diezmamos primero a las bacterias sensibles, dejando sólo a las resistentes; y con su rapidez para multiplicarse, en pocos días la población diezmada es reemplazada por una totalmente resistente. Pero las bacterias tienen otras habilidades que sorprenderían al mismo Darwin. Aunque se ha corroborado incluso en mamíferos, la llamada transferencia genética horizontal es cotidiana entre las bacterias.⁵ Es imposible describir en detalle este fenómeno biológico en tan corto espacio, por lo que un ejemplo burdo deberá ser suficiente: imagine el lector que, por el solo hecho de estar junto a otras personas, digamos en un cine o en una conferencia, al término de ese evento hubiese adquirido la estatura o el color de ojos de su vecino de asiento. Eso hacen cotidianamente las bacterias: al compartir espacios, por ejemplo el intestino de una persona, pueden intercambiar información genética, adquiriendo en muchas ocasiones los determinantes de resistencia o virulencia que tantos problemas clínicos causan. Esta transferencia permite a las bacterias evolucionar a ritmos muy acelerados, y es un buen sustituto de la reproducción sexual para estos efectos. Es así como los genes de resistencia de bacte-

rias productoras de antibióticos, como *Streptomyces*, se encuentran en *Pseudomonas*; o de bacterias comensales, como *Streptococcus mitis*, hallan su camino hasta el neumococo.

La resistencia es un problema mundial de salud pública; pero lo es más en los países “en vías de desarrollo”.⁶ Al abuso de los antibióticos (al que, por cierto, contribuye mínimamente la satanizada autoprescripción) que es prevalente en todas partes, se suma la falta de servicios médicos (un informe oficial reciente señalaba que 45 millones de mexicanos no tienen acceso a los servicios de salud, lo que el secretario del ramo corrigió diciendo que “sólo eran 15 millones”) y sanitarios, la mala urbanización, los antibióticos de mala calidad, el hacinamiento y la carencia de recursos en los hospitales públicos, y muchísimos otros factores. Además, en México se tomaron, hasta hace tres o cuatro años, más antibióticos *per cápita* (dosis diarias definidas por cada 1,000 habitantes por día) que en cualquier otro país de Latinoamérica.⁷ La suma de todos estos factores hace que en México, la prevalencia de resistencia de los principales patógenos, comunitarios y nosocomiales, sea la mayor de la región y, muy probablemente, se encuentre entre las más altas del mundo.⁸ El costo en morbilidad, mortalidad y en pesos no se ha calculado, pero no hay razón para suponer que sea menor al de otros países con el mismo número de habitantes, lo que lo pondría en decenas de miles de muertos y centenas de millones de dólares por año. Y es necesario puntualizar: esas cifras NO descenderán con el consumo prudente de los antibióticos; lo más que podemos hacer a estas alturas es atenuar el rápido crecimiento de la resistencia y de sus costos.

El alarmismo y la mala información, como quedó claro con el brote de influenza del año pasado, no conducen a nada útil. Este breve artículo no pretende insinuar que debido a la resistencia, regresaremos a las grandes pandemias que diezmaron a la población humana en la Edad Media. Retomemos el ejemplo inicial del aumento de peso: las probabilidades de caer fulminado por la obesidad son minúsculas, pero los riesgos de contraer una enfermedad peligrosa se elevan, la esperanza y la calidad de vida disminuyen, y los costos, desde la adquisición de ropa más holgada hasta muebles más resistentes, crecen. Así es la resistencia: las infecciones comunitarias se prolongan, y en consecuencia aumenta la posibilidad

de contagio, lo mismo que el riesgo de complicaciones y el costo de los tratamientos; esto, llevado al ambiente nosocomial, incrementa sensiblemente la probabilidad de morir (en 30%, según los europeos), extiende el tiempo de hospitalización (y con ello eleva el riesgo de una nueva infección nosocomial), y multiplica el costo y la toxicidad de los antibióticos necesarios. Nada de esto es una cuestión de percepción, y todos tenemos que hacer algo para evitarlo.

¿Qué se puede hacer, desde la trinchera médica, para disminuir la velocidad con la que crece la resistencia? Van, a continuación, 10 propuestas, ninguna original del autor, y muchas demasiado obvias: 1) administrar antibióticos sólo cuando sea necesario, no en enfermedades no infecciosas, no en infecciones no bacterianas, no en infecciones bacterianas de alivio espontáneo, no en profilaxis (con excepción de las situaciones mayoritariamente quirúrgicas, donde se ha demostrado beneficio). 2) Elegir el antibiótico adecuado, cuidando que el espectro, las concentraciones plasmáticas y tisulares y el equilibrio costo-beneficio (que incluye la seguridad) sean exactamente lo necesario. 3) Elegir la dosis idónea, tanto en periodicidad como en duración del tratamiento, además de hacer lo posible por ajustarla al peso del paciente y a otras condiciones que modifiquen la farmacocinética. 4) Evitar antibióticos de mala calidad, hay que recordar que los “genéricos intercambiables” tienen tolerancias que, idealmente, van de 85 a 115% de las concentraciones máximas plasmáticas, y áreas bajo la curva del producto “original” (la llamada “bioequivalencia”), suponiendo que Cofepris y los “terceros” hayan hecho, inesperadamente, su trabajo. 5) Evitar combinaciones de antibióticos, recordemos que éstas son adecuadas sólo cuando se enfrenta una infección polimicrobiana o cuando hay sinergia comprobada, que son situaciones poco frecuentes, y donde si no es el caso, uno de los antibióticos sale enteramente sobrando e incrementa innecesariamente la exposición de las bacterias a los antibióticos (y al paciente a interacciones medicamentosas diversas); la excepción notable es el manejo de la tuberculosis. 6) Propiciar el apego del paciente al tratamiento, ya que el mejor antibiótico fallará y seleccionará resistencia si no es tomado adecuadamente por el paciente, lo que demanda una labor de educación y convencimiento del médico, mucho más allá de firmar

una receta. 7) Desanimar la autoprescripción, pero no con la irresponsable idea de hacer obligatoria la presentación de una receta, lo que deja en el desamparo a los millones de mexicanos que no tienen acceso al médico, sino convenciendo al paciente del riesgo que corre él, su familia, sus amigos y compañeros de trabajo y su bolsillo, si toma antibióticos sin que sea necesario (y que la persona más capacitada para determinar esa necesidad, aunque aún muy lejos de lo ideal, es el médico). 8) Preferir el criterio clínico educado a las “guías”; en esta propuesta es necesario decir que el uso de (buenas) guías ha demostrado incrementar el éxito terapéutico o, en otras palabras, es bueno para el paciente; pero en términos de resistencia, exponer a los patógenos de una determinada condición clínica una y otra vez al mismo grupo reducido de fármacos, es la mejor receta para propiciar un incremento rápido de la resistencia a esos fármacos; por ello, si se individualiza la terapia, echando mano de todos los recursos disponibles, la resistencia emerge más lentamente; de este modo, hay que equilibrar el bien individual, que privilegia las guías, con el bien social, que no se favorece con ellas. 9) Hacer uso inteligente del laboratorio de microbiología, esperando que dé respuesta a preguntas auténticas, y no a situaciones esencialmente imposibles (como el origen de la sinusitis —que requiere de una punción del seno— o de la neumonía —en la que el mejor laboratorio apenas puede responder acertadamente en 50% de los casos—) o enteramente obvias (como la sensibilidad del causal de faringoamigdalitis a la penicilina, que es casi siempre *Streptococcus pyogenes*, que a su vez es 100% sensible a la penicilina). 10) Conocer la prevalencia local de orígenes y resistencias, de modo que el tratamiento sea empírico porque se “basa en la experiencia” y no, como es la otra definición, porque lo hagamos repetidamente sin sustento científico. No es tarea fácil, pero peor será enfrentar más resistencia con menos antibióticos.

REFERENCIAS

1. Simpson SA, Wood F, Butler CC. General practitioners' perceptions of antimicrobial resistance: a qualitative study. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:292-296.
2. ECDC, EMEA. The bacterial challenge: time to react. Stockholm: European Center for Disease Prevention and Control, 2009.

3. Linder JA. Antibiotics for treatment of acute respiratory tract infections: decreasing benefit, increasing risk, and the irrelevance of antimicrobial resistance. *Clin Infect Dis* 2008;47:744-746.
4. Amábile-Cuevas CF. Origin, evolution and spread of antibiotic resistance genes. Austin: RG Landes, 1993.
5. Amábile-Cuevas CF, Chicurel ME. Bacterial plasmids and gene flux. *Cell* 1992;70:189-199.
6. Amábile-Cuevas CF. Global perspectives of the resistance problem. In: Sosa A, Byarugada DK, Amábile-Cuevas CF, et al, editors. *Antimicrobial resistance in developing countries*. New York: Springer, 2010;p:3-13.
7. Wirtz VJ, Dreser A, Gonzales R. Trends in antibiotic utilization in eight Latin American countries, 1997-2007. *Rev Panam Salud Publica* 2010;27:219-225.
8. Amábile-Cuevas CF. Antibiotic resistance in Mexico: a brief overview of the current status and its causes. *J Infect Dev Ctries* 2010;4:126-131.

Carlos F Amábile Cuevas

Fundación Lusara para la Investigación Científica, AC

Apartado Postal 8-895, 08231, México, DF.

Tel./fax: (55) 5219-5855.

Correo electrónico: carlos.amabile@lusara.org