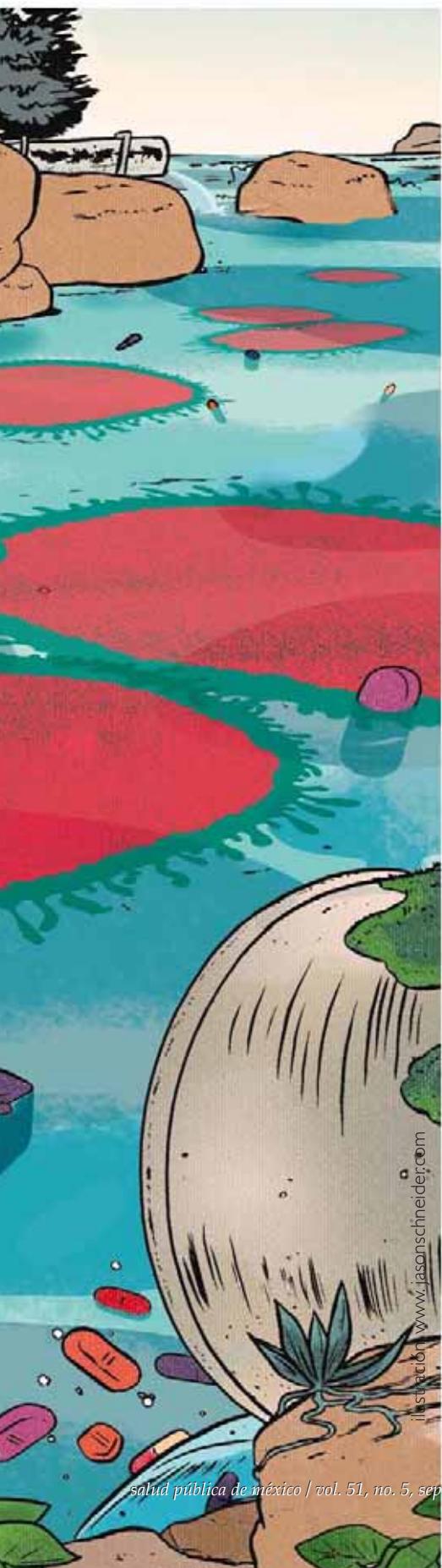




* Publicado originalmente en *Environmental Health Perspectives*, volumen 117, número 6, junio 2009, páginas A244-A250.



El paisaje de la resistencia a los antibióticos*

Noah Rosenblatt-Farrell

En una entrevista realizada por el diario *The New York Times* en 1945, Alexander Fleming, quien obtuvo ese año un Premio Nobel por su descubrimiento de la penicilina, advirtió que el abuso de dicho fármaco podría ocasionar que se seleccionen bacterias resistentes. Confirmando esta predicción, comenzó a surgir una resistencia a los 10 años de la introducción generalizada de la penicilina. De hecho, si bien los antibióticos han transformado la respuesta médica a las enfermedades bacterianas y han vuelto fácilmente tratables muchas enfermedades que antes eran mortales, el mal manejo y la dosificación inadecuada de estos fármacos han transformado a la población bacteriana de tal modo que muchos antibióticos han perdido parcial o totalmente su eficacia. El problema es suficientemente severo como para que muchos expertos consideren incierto el valor de las terapias antibióticas existentes a lo largo de los próximos 100 años. No obstante, algunos creen asimismo que con una respuesta adecuada a la tendencia actual de resistencia a los antibióticos, estos fármacos podrían volver a cumplir su función original.

La cura es el catalizador

Los antibióticos combaten a las bacterias mediante diversos mecanismos. Las penicilinas, las cefalosporinas, las carbapenemas y la vancomicina

matan a las bacterias dañando o inhibiendo la síntesis de las paredes celulares bacterianas. Otros antibióticos actúan mediante efectos sobre el ADN o el ARN bacteriano (quinolonas y rifampina), las proteínas (aminoglucoides, cloranfenicol, tetraciclinas y antibióticos macrólidos) o el metabolismo (trimetoprima y sulfonamidas).

Se dice que las bacterias tienen una "resistencia intrínseca" a un antibiótico cuando sus características normales las vuelven inmunes al mecanismo de efecto del antibiótico. La resistencia intrínseca no se ve afectada por el abuso de los antibióticos. De hecho, es valiosa para determinar cuál antibiótico será el más eficaz en contra de determinado microbio. Por ejemplo, la membrana exterior de las bacterias Gram negativas las vuelve relativamente impermeables a los compuestos hidrofóbicos tales como los antibióticos macrólidos, confiriendo así una resistencia intrínseca a estos fármacos. Algunas bacterias pueden también utilizar estrategias temporales en las que diferentes genes se expresan o se suprimen para permitir la supervivencia en presencia de los antibióticos, y los patrones de expresión regresan a la normalidad una vez que ha pasado la amenaza que representan esos fármacos en particular.

Por el contrario, las bacterias pueden adquirir resistencia a un antibiótico, adoptando una nueva característica a través de la mutación

de genes o de la transferencia de material genético entre las bacterias. Las características adquiridas que pueden volver a las bacterias resistentes a un antibiótico incluyen cambios en la membrana bacteriana que evitan que los antibióticos entren en la célula. Las bacterias también pueden utilizar enzimas para descomponer los antibióticos, o pueden emplear "bombas de eflujo" para eliminar los antibióticos por completo o reducir su concentración por debajo de los niveles de eficacia.

Si una bacteria es capaz de desempeñar más de una de estas funciones, puede ser resistente a más de un tipo de antibióticos, lo que da como resultado una resistencia multifármacos, según escribió P. M. Bennett en el número de marzo de 2008 del *British Journal of Pharmacology*. Al mismo tiempo, la posesión de incluso una sola forma de bomba de eflujo puede dar lugar a la exportación de -y protección contra- más de una forma de antibióticos, lo cual también confiere una resistencia multifármacos, añade David McDowell, profesor de ciencias alimentarias de la Universidad de Ulster.

Las mutaciones son relativamente raras; ocurren únicamente en 1 evento por cada $10^7\text{-}10^{10}$ bacterias, según una reseña de Michael R. Mulvey y Andrew E. Simor en el número del 17 de febrero de 2009 del *Canadian Medical Association Journal*. Como un ejemplo, Mulvey y Simor señalaron la resistencia a la isoniazida en *Mycobacterium tuberculosis*. "Esta forma de resistencia no es transferible a otros organismos", escribieron. "La posibilidad de que ocurran múltiples mutaciones de resistencia en un solo organismo es igual al producto de las probabilidades individuales de aquéllos. Estos son los motivos detrás del uso de la terapia combinada para el manejo de la tuberculosis."

Resultan más preocupantes los sistemas de transferencia de genes "promiscuos" que permiten compartir el material genético entre las bacterias. Una estrategia de transferencia genética es el intercambio de plásmidos conjugativos. Estos círculos de ADN, que están separados del cromosoma bacteriano, pueden replicarse independientemente y desplazarse entre las bacterias portando genes con resistencia a los antibióticos, con lo cual se multiplica la resistencia a los antibióticos entre las generaciones sucesivas dentro de una colonia bacteriana. Las bacterias también pueden adquirir genes de resistencia a través de la propagación de transposones o integrones, grupos de elementos genéticamente vinculados.

En el número de julio de 2008 del *Journal of Bacteriology* Michael Gillings y colaboradores escribieron que los integrones de la clase 1 (el tipo de integrón más ampliamente estudiado) aparecen ahora en 40 a 70% de los patógenos Gram negativos en las muestras clínicas y agrícolas. "La rápida propagación de los integrones de la clase 1 a través de especies Gram negativas y, más recientemente, a especies Gram positivas se ha visto facilitada por su localización en elementos móviles del ADN, tales como los plásmidos y los transposones, unida a la ventaja selectiva que les dan sus genes asociados de resistencia a los antibióticos", escribieron. Los autores señalaron que aproximadamente 10% de los genomas bacterianos secuenciados son portadores de integrones.

En algunos casos, los mecanismos de resistencia son inducidos por la presencia de un antibiótico, dice José L. Martínez, un microbiólogo del Centro Nacional de Biotecnología de España, pero en la mayoría de los casos la resistencia surge cuando

el antibiótico mata a las bacterias susceptibles y únicamente las pocas que son resistentes prevalecen y se reproducen. En otras palabras, los antibióticos no causan resistencia. En cambio, ocasionan que se seleccionen las bacterias resistentes e incrementan la prevalencia proporcional.

Irónicamente, algunas veces el impulso de restregar el equipo y las superficies puede acabar empeorando esta situación, como lo señalaron M. Ann S. McMahon y colaboradores en el número de enero de 2007 de *Applied and Environmental Microbiology*: "Se ha demostrado que los detergentes y solventes, entre otros compuestos, inducen el operón [de resistencia múltiple a los antibióticos]", escribieron al describir procesos de conservación de alimentos. "Este operón regula la expresión de un gran número de genes, incluyendo los que codifican por lo menos para una bomba de eflujo de amplia especificidad (la bomba de eflujo arcAB), que se expresan con mucha mayor fuerza bajo condiciones de estrés ambiental. Esto sugiere un vínculo directo entre los estreses ambientales, como los que ocurren en los alimentos y en el ambiente doméstico, la expresión de bombas de eflujo y el desarrollo de resistencia a los antibióticos." Los autores sugieren que el incremento en el uso de métodos bacteriostáticos y subletales de conservación de alimentos (en contraposición con los métodos bactericidas) puede estar contribuyendo a la resistencia a los antibióticos en los patógenos relacionados con los alimentos.

Un buen ejemplo

El problema de la resistencia a los antibióticos se ha vuelto ampliamente conocido en gran parte debido al surgimiento del *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), un

agente bacteriano cada vez más común con consecuencias alarmantes. Inicialmente, la mayoría de las infecciones por MRSA eran contraídas por pacientes internos en hospitales con otros padecimientos subyacentes. A este tipo de infecciones se le llamó *MRSA adquirido en hospitales* (a veces denominado *MRSA asociado a la atención médica*, y abreviado en ambos casos como HA-MRSA). En 1974, 2% de las infecciones por *S. aureus* en Estados Unidos era HA-MRSA, según los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Para 1995, esta cifra se elevó a 22% y para 2004 había alcanzado el 64 por ciento. Más recientemente, se han reportado infecciones por MRSA entre miembros de la población general que por lo demás están aparentemente sanos y que no han sido hospitalizados ni sometidos a ningún procedimiento médico invasivo en el último año. Estas infecciones se conocen como MRSA adquirido en la comunidad (CA-MRSA).

En el número de septiembre de 2008 del *Journal of Clinical Microbiology*, Fred C. Tenover y colegas del CDC publicaron un informe sobre un estudio prolongado que se llevó a cabo para caracterizar cepas de MRSA aisladas como parte de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición entre 2001 y 2004. Se había recolectado un total de 19 412 muestras nasales de individuos no internados. Entre 2001-2002 y 2003-2004, la incidencia de *S. aureus* en las muestras nasales disminuyó. Sin embargo, durante el mismo periodo se incrementó la prevalencia del MRSA, alcanzando 1.5 por ciento.

Es más, la colonización con MRSA puede persistir aun después de varios años. En un estudio reportado en el número del 1 de abril de 2009 de *Clinical Infectious Diseases*, Ari Robicsek y colaboradores examinaron a 1 564 pacientes después de que

fueron identificados como MRSA-positivos y después se les realizaron nuevas pruebas durante un periodo de cuatro años. Después de un año, 48.8% de los pacientes todavía estaban colonizados con MRSA. Después de cuatro años, 21.2% seguían estando colonizados. La lección por aprender, según los autores, es que "incluso al cuarto año después de un resultado positivo de un cultivo clínico, el riesgo de colonización de MRSA no decrece al nivel del de la población general de pacientes."

Entre los factores de riesgo de adquirir HA-MRSA se incluyen hospitalización reciente, visitas a hospitales como paciente externo y admisión a clínicas o casas de reposo. Las infecciones por CA-MRSA también están asociadas con la exposición a antibióticos, enfermedades crónicas, uso de drogas inyectables, atletismo (en particular los deportes de contacto como la lucha libre o aquellos en los que se manipula un objeto común, como el volibol), o el contacto cercano con alguien que tiene una de estas características o exposiciones. Compartir cualquier tipo de equipo, ropa o instalaciones atléticas, o el contacto de piel a piel, también incrementan las probabilidades de adquirir el MRSA. Sin embargo, el HA-MRSA y el CA-MRSA han comenzado a fusionarse, y los factores de riesgo tradicionales predicen la infección con menor exactitud.

Hallado en la fauna

En el informe de 2001 *Hogging It! Estimates of antimicrobial abuse in livestock*, la Unión de Científicos Preocupados calculó que 70% de todos los antibióticos utilizados en Estados Unidos –más de 24 millones de libras al año– se añade cotidianamente a los alimentos y el agua del ganado sano. Los antibióticos son utilizados en los animales de engorda no sólo

para controlar las enfermedades sino también para mejorar su metabolismo y reducir los requerimientos alimentarios al estimular el crecimiento de los microbios que producen vitaminas y aminoácidos. En una reseña publicada en el número de mayo de 2007 de *EHP*, Amy R. Sapkota y colaboradores escribieron que "se ha demostrado que" la práctica de utilizar antibióticos a niveles no terapéuticos "produce una selección de resistencia a los antibióticos tanto en las bacterias comensales como en las patógenas en a) los animales mismos; b) los productos alimentarios posteriores a base de animales, y c) las muestras de agua, aire y suelo recolectadas alrededor de las operaciones de alimentación animal en gran escala."

Los antibióticos veterinarios frecuentemente son excretados sin alteración. En el número de abril de 2001 de *Applied and Environmental Microbiology*, por ejemplo, J. C. Chee-Sanford y colaboradores informaron que hasta 75% de la tetraciclina administrada a los cerdos era excretada sin alteración. Los fármacos excretados pueden persistir en el ambiente, con lo cual se crea una oportunidad para una selección por resistencia dentro de las poblaciones bacterianas expuestas.

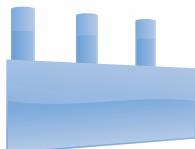
Las prácticas de manejo de desechos animales varían considerablemente de una granja a otra, pero en general incluyen la "aplicación en la tierra": el esparcimiento de los desechos sobre la superficie del suelo a manera de fertilizante, lo cual puede dar como resultado la contaminación del suelo y del agua superficial o subterránea. Muchas operaciones de crianza convencionales utilizan también lagunas de desechos, las cuales proporcionan una vía alternativa por la que las aves y los insectos pueden recoger bacterias resistentes a los antibióticos.

**LOS ANTIBIÓTICOS ENTRAN
EN EL AMBIENTE A TRAVÉS DE:**



LOS HOGARES

En un estudio, más de la mitad de los encuestados reportaron haber arrojado al inodoro antibióticos no utilizados.



**LAS FÁBRICAS DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS**

Las regulaciones actuales norman las descargas de las sustancias químicas utilizadas para producir los antibióticos, pero no las de los propios antibióticos, que acaban en los vertidos de la planta.



LAS GRANJAS

La aplicación de los desechos de la granja a la tierra puede poner antibióticos y bacterias resistentes en el suelo y el agua.



LOS HOSPITALES

Estudios realizados desde 1970 han demostrado que los vertidos de los hospitales contienen niveles más elevados de bacterias entéricas resistentes a los antibióticos que los desechos de otras fuentes.

Cómo funciona la resistencia

- 1 Las bombas de eflujo son proteínas de transporte que eliminan por completo un antibiótico o reducen su concentración por debajo de niveles efectivos.
- 2 Los antibióticos pueden ser desactivados por enzimas que los (a) modifican o (b) degradan. Típicamente estas enzimas son específicas para un antibiótico o una clase de antibióticos en particular.
- 3 Los puntos de fijación de las moléculas pueden ser modificados, por ejemplo, a través de la mutación del ARN ribosomal u otros elementos clave.

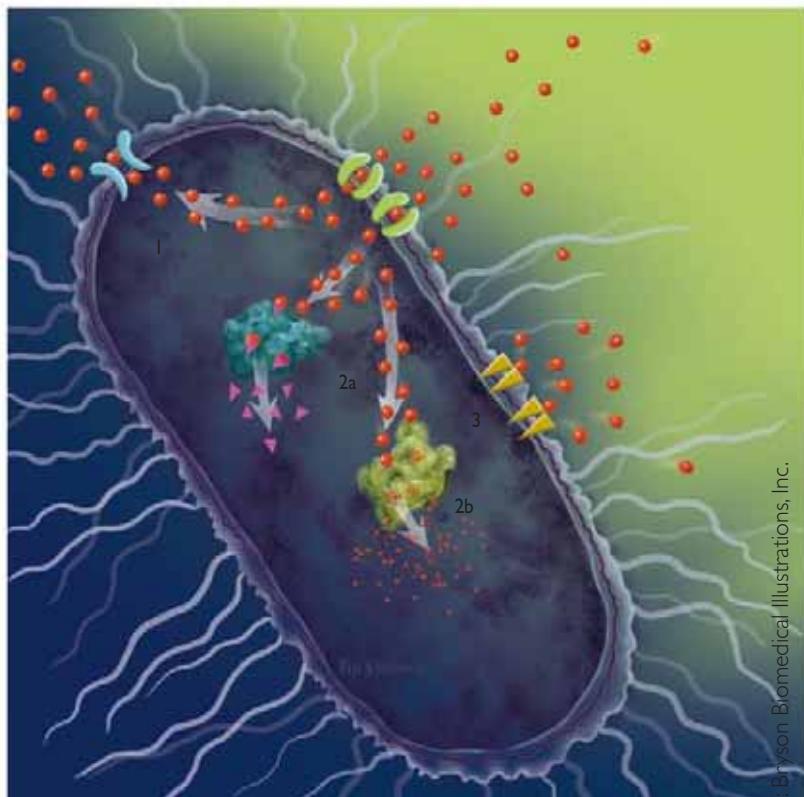


Ilustración: Bryson Biomedical Illustrations, Inc.

Cómo se propaga la resistencia

(Abajo) Es relativamente raro que las bacterias adquieran resistencia por mutación espontánea. Es más frecuente que adquieran la resistencia al intercambiar plásmidos conjugativos, unidades circulares de ADN (los genes de resistencia están indicados en color rojo). Las bacterias también pueden transferirse empaquetadas en los virus o adquierer segmentos de ADN liberados de células muertas.

(Derecha) La resistencia intrínseca a los antibióticos es un hecho de la vida bacteriana. Los antibióticos no inducen la resistencia. En cambio, seleccionan las pocas bacterias resistentes en cualquier población dada, las cuales se reproducen entonces y crean una población cada vez más resistente a través de generaciones sucesivas.

Sensible a los antibióticos	Muerta
Resistente a los antibióticos	Fármaco

Matt Ray/EHP. Adaptado de Cracraft J, Bybee RW, eds. *Evolutionary science and society: educating a new generation*. Washington, DC: AIBS/BSCS, 2005:146.

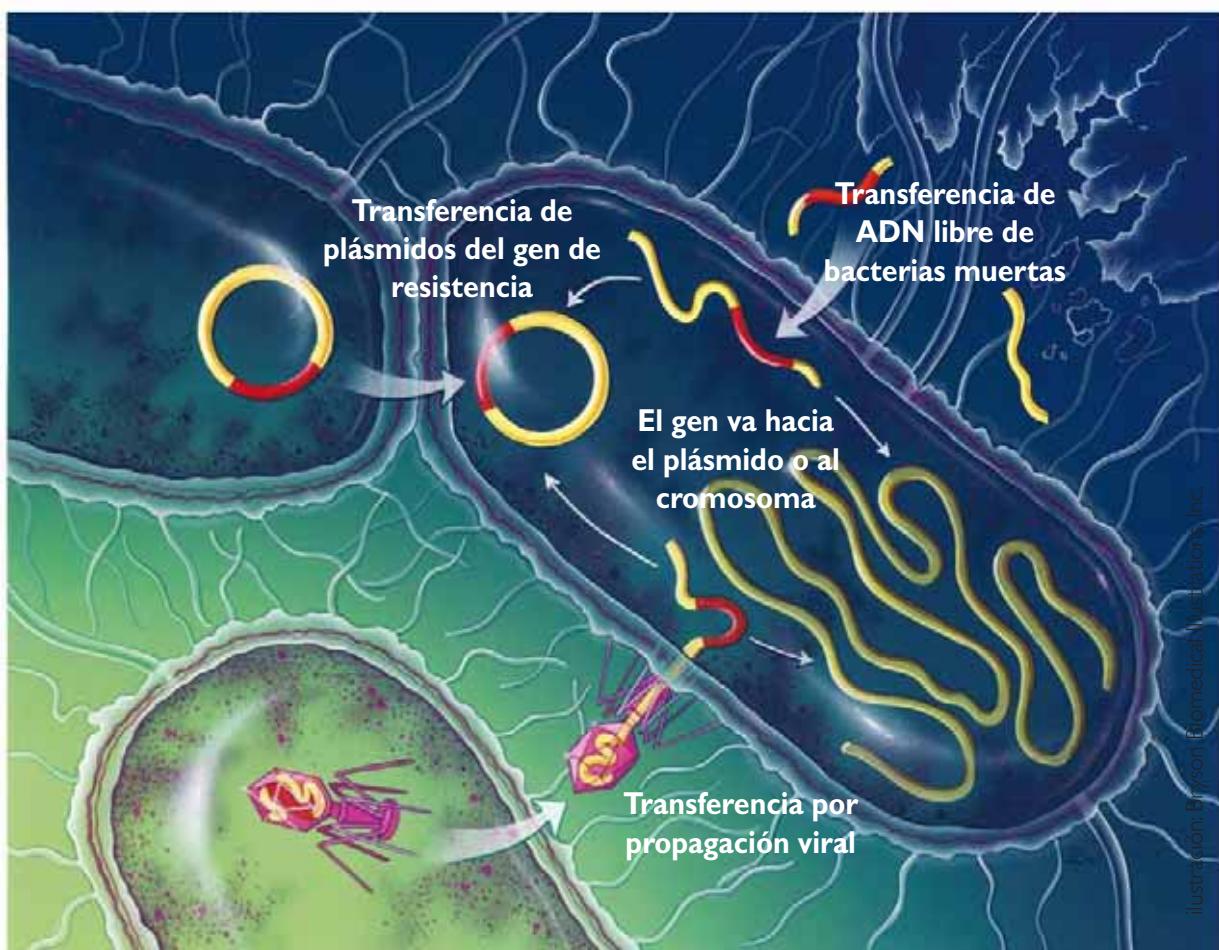


Ilustración: Bryson Biomedical Illustrations, Inc.

Un estudio publicado por J. P. Graham y colaboradores en el número del 1 de abril de 2009 de *Science of the Total Environment* informó que se demostró, en moscas recolectadas de las áreas que rodean una planta de producción de aves de corral, la presencia de una resistencia congruente con los tipos de antibióticos que se utilizan allí. Graham y colaboradores sugirieron que "el acarreo de bacterias entéricas resistentes a los antibióticos por las moscas en la producción de aves de corral incrementa el potencial de la exposición humana a las bacterias resistentes a los fármacos."

Y existe evidencia de que las bacterias resistentes a los antibióticos están viajando a grandes distancias. En el número de enero de 2008 de *Emerging Infectious Diseases*, Maria Sjöland y colaboradores documentaron una presencia inesperadamente elevada de *Escherichia coli* resistente a fármacos en la fauna del Ártico. En otro estudio reciente, publicado en el número de marzo de 2009 de *FEMS Microbiology Ecology*, Julie M. Rose y colaboradores tomaron 472 aislamientos bacterianos de vertebrados de las aguas costeras del noreste de Estados Unidos, incluyendo mamíferos marinos, tiburones y aves, y encontraron que 58% demostraron resistencia a por lo menos un antibiótico, mientras que 43% eran resistentes a múltiples fármacos.

En 1996, se formó el Sistema de Monitoreo de la Resistencia a los Antibióticos (en inglés NARMS) como un esfuerzo conjunto de la Administración Federal de Alimentos y Medicamentos de EU (FDA), los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades y el Departamento de Agricultura estadounidense para recolectar datos sobre las bacterias presentes en seres humanos y animales. En 2001, el NARMS se expandió para incluir un muestreo de carnes

vendidas al por menor recolectado mediante compras aleatorias en tiendas de abarrotes seleccionadas aleatoriamente. El NARMS comenzó a recolectar muestras en seis estados en 2002, después incrementó el número de estados a ocho en 2003, a 10 en 2004 y a 11 en 2008. El informe más reciente del NARMS, 2006 NARMS *Retail Meat Annual Report*, presenta algunas cifras perturbadoras. En pruebas realizadas en muestras de pechuga de pollo recolectadas entre 2002 y 2006, un promedio de 51.1% arrojaron resultados positivos de *Campylobacter*, 11.9% de *Salmonella*, 97.7% de *E. coli*, y 82.6% de *Enterococcus*. En muchos casos, estos aislamientos bacterianos también resultaron positivos en cuanto a resistencia a uno o más fármacos.

Uno de los primeros estudios en examinar detenidamente la presencia de MRSA en las granjas de EU examinó dos sistemas de producción de cerdo. Según reportaron Tara C. Smith y colaboradores en la edición de *PLoS ONE* del 23 de enero de 2009, una granja presentó niveles extremadamente elevados de la cepa ST398 de MRSA, tanto en su población animal (un total de 49%, el 100% de éste en animales de 9 a 12 semanas de edad) como en sus trabajadores (64%). Sin embargo, ninguno de los animales o de los trabajadores del segundo sistema de crianza presentó MRSA, lo cual puede estar relacionado con el origen de los animales. Smith explica: "Debido a que las granjas obtuvieron sus animales de diferentes fuentes, suponemos que el MRSA se está desplazando a través de la importación, en la que se traen cerdos ya colonizados."

Las propias fábricas farmacéuticas pueden ser otra fuente de antibióticos que entran en el ambiente. Como lo señala Meghan Hessenauer, científica ambiental de la Agencia de Protección Ambiental de EU, las

directrices para los desechos de la manufactura farmacéutica están dirigidas hacia la descarga de sustancias químicas utilizadas en el proceso de manufactura más que a la de ingredientes farmacéuticos activos. Esto, dice, significa que "no hay una regulación y no hay límites para los antibióticos en sí."

Otros insumos ambientales

Se han implementado prácticas de manejo óptimo para prevenir estas descargas industriales, dice Hessenauer. No obstante, los fármacos todavía están saliendo por lo menos de algunas plantas manufactureras. En una encuesta sobre una planta de tratamiento de aguas residuales, que recibieron vertidos de una planta productora de penicilina G, publicada en línea el 18 de febrero de 2009 antes de aparecer impresa en *Environmental Microbiology*, Dong Li y sus colegas demostraron que, en comparación con las muestras tomadas corriente arriba, las muestras tomadas corriente abajo y las muestras de vertidos presentaron niveles considerablemente elevados de resistencia a casi todos los antibióticos para los cuales se hicieron pruebas.

En el nivel doméstico, los estudios recientes han encontrado una correlación entre el desecho de antibióticos y el surgimiento de la resistencia. En una investigación llevada a cabo por Dean A. Seehusen y John Edwards y descrita en el número de noviembre-diciembre del *Journal of the American Board of Family Medicine*, más de la mitad de los pacientes encuestados habían desecharido por el inodoro productos farmacéuticos caducados o no utilizados. Sólo 22.9% reportaron haber devuelto a una farmacia los medicamentos no utilizados, y aun menos de ellos habían recibido información de un proveedor de atención médica sobre

la manera adecuada de desechar los medicamentos. En el número de diciembre de 2005 de *EHP*, Johnathan Bound y Nikolaos Oulvoulis reportaron cifras similares tomadas de un estudio realizado en el Reino Unido en el que sólo 21.8% de los encuestados devolvieron a la farmacia los medicamentos no utilizados.

Como ocurre con los animales de granja, los antibióticos pueden ser excretados por los seres humanos en su forma activa original. Hasta 80% de la amoxicilina, por ejemplo, puede ser excretado sin alteración a través de la orina. En el número de octubre de 2000 de *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, por ejemplo, Niels Høiby y colaboradores reportaron que la excreción de ceftriaxona y cefazidima en el sudor "puede haber contribuido considerablemente a la actual selección y propagación del MRSA a nivel mundial." Cuando los antibióticos excretados llegan a las plantas de tratamiento de aguas negras, no necesariamente son eliminados del agua, como tampoco lo son las bacterias resistentes a los antibióticos. En el número de diciembre de 2005 de *The Journal of General and Applied Microbiology*, Xavier Violanova y Anicet R. Blanch reportaron haber hallado bacterias resistentes a la vancomicina y a la eritromicina en el fango líquido y seco proveniente de una planta de tratamiento.

Los investigadores aún están evaluando el impacto que pueden tener sobre la resistencia a los antibióticos los desinfectantes y productos antibacterianos como el jabón para las manos. En el número de abril de 2003 de *Clinical Microbiology Reviews*, Peter Gilbert y Andrew J. McBain escribieron: "Mientras que se ha señalado que la aplicación y el uso regulares de los productos antimicrobianos para lavarse las manos provocan un cambio en la flora de la piel, esto no ha sido asociado con

fluctuaciones en la resistencia." Al año siguiente, el Consejo del Foro Científico Internacional sobre Higiene Doméstica emitió una declaración de consenso: "no hay evidencia de que el uso de los biocidas haya sido hasta la fecha un factor significativo para el desarrollo de la resistencia a los antibióticos en la práctica clínica; el abuso de los antibióticos ha sido el factor causativo más significativo."

No obstante, el consejo señaló que "es importante asegurarse de que los biocidas se utilicen responsablemente como parte de una buena rutina de higiene en el ambiente doméstico a fin de evitar la posibilidad de cualquier impacto sobre la resistencia a los antimicrobianos en el futuro." De hecho, lo mismo se aplica a la higiene a nivel de la comunidad. En el número de junio de 2004 de *Ecotoxicology and Environmental Safety*, Richa Shrivastava informó que al parecer la cloración subóptima del agua tomada del río Gomti en la India provoca la selección de *Pseudomonas aeruginosa* (un organismo patógeno oportunista) con resistencia multifármacos.

Tras las huellas de la resistencia

David Patrick y James Hutchinson sugirieron en el número del *Canadian Medical Association Journal* del 17 de febrero de 2009 que una "huella de resistencia" puede ayudar a identificar y medir los riesgos de los antibióticos. Es decir, todos aquellos que están relacionados con los antibióticos a través de su producción, prescripción, consumo y desecho deben considerar sus propias aportaciones potenciales al problema (su "huella"), así como su papel en la prevención de la propagación de la resistencia a los antibióticos. Señala Patrick: "El precio del uso de un ciclo específico de antibióticos no necesariamente lo paga la persona que los toma. Además de los beneficios te-

rapéuticos potenciales del uso de los antibióticos, hay una aportación a la presión selectiva sobre la resistencia que afecta a otras personas."

Los programas de regulación y supervisión eficaz que promueven el concepto de la "huella de la resistencia" tienen que reconocer y hacer frente a los incentivos financieros para el uso de los antibióticos entre los granjeros, sobre quienes pesa la carga de mantener a sus rebaños y para quienes las limitaciones financieras suelen ser un gran motivo de preocupación. Patrick dice: "Cuando hablo con productores de alimentos sobre la presión para eliminar los antibióticos, responden que existe una complicación en América del Norte debido a que compartimos un mercado común de alimentos entre EU y Canadá, de modo que si alguien en uno de los dos países actúa y percibe una desventaja económica al hacerlo, le preocupa la posibilidad de verse obligado a cerrar su negocio. Necesitamos un apoyo conjunto de las regulaciones agrícolas de parte de Canadá y EU." Si se les pudiera demostrar a los granjeros los beneficios económicos a largo plazo de la regulación, supervisión y manejo de "huellas", añade, quizás se verían más inclinados a adoptar estrategias que limitaran el uso de los antibióticos y redujeran la resistencia a éstos.

Hasta ahora, la mayoría de los esfuerzos para prevenir y reducir la resistencia a los antibióticos se han realizado en el campo de la atención a la salud, y los médicos e investigadores especializados en las enfermedades infecciosas hacen un llamado a reducir el uso innecesario de antibióticos y adoptar otras estrategias de regulación y supervisión. Los hospitales han implementado programas de regulación y supervisión que reúnen a las partes interesadas para identificar problemas de fármacos, recuperar datos de las

historias clínicas de los pacientes y revisar las políticas vigentes de medicamentos para desarrollar estrategias de administración en cuanto al uso de los antimicrobianos y el monitoreo de los patrones de resistencia.

En 2007, la Sociedad para las Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos y la Sociedad Americana de Epidemiología para la Atención a la Salud publicaron sus "Guías para el desarrollo de un programa institucional para mejorar la regulación y supervisión de los antimicrobianos". Algunas de estas guías están bien validadas, como la optimización de las dosis antimicrobianas basadas en el paciente individual, el agente infeccioso y el punto de infección. Otras –como la sustitución de un antibiótico por otro– aún no han sido validadas.

Asimismo, se están realizando investigaciones para identificar nuevos antibióticos contra los cuales aún no se ha desarrollado resistencia. No obstante, el elevado costo de desarrollar nuevos fármacos, en combinación con los criterios de aprobación más estrictos adoptados en años recientes por la FDA, es prohibitivo para muchas empresas farmacéuticas grandes. El deseo de la FDA de prevenir el surgimiento de una resistencia ulterior también significa que "un nuevo compuesto que logre la aprobación regulatoria será puesto en una lista restringida para ser utilizado únicamente allí donde otros antibióticos hayan fallado, con lo cual se limita su mercado", escribió Julian Davies en el número 7, volumen 8 (2007) de *EMBO Reports*.

El desarrollo de nuevos fármacos, señala Stuart Levy, profesor de biología molecular y microbiología de la Universidad Tufts, puede por ende acabar en manos de la acade-

mia o de las empresas farmacéuticas pequeñas. "Las compañías pequeñas pueden enfocarse en un solo organismo o un solo producto, dedicando sus energías y sus recursos humanos a ese tema focal único", explica. "En las empresas grandes, particularmente cuando se llega al nivel de los estudios en animales, es necesario hacer cola para poder hacer el análisis."

Mientras tanto, es más fácil hablar de frenar el uso antibiótico que hacerlo. Dado que se está dando una resistencia a la cefalosporina a ritmos alarmantes, el 3 de julio de 2008 la FDA propuso retirar los usos no descritos en el prospecto de esta clase de antibióticos en los animales productores de alimentos, lo cual significa que los granjeros ya no podían dar legalmente a estos fármacos ningún otro uso que los indicados en el prospecto como aprobados por la FDA. Sin embargo, el 25 de noviembre de 2008 esta dependencia retiró la propuesta "para que la FDA considerara plenamente los comentarios" recibidos de grupos tales como la Asociación Americana de Veterinarios de Porcinos (en inglés, AASV), que argumentó que la prohibición estaba basada en datos no confirmados. Una noticia publicada en el número de enero/febrero de 2009 del *Journal of Swine Health and Production* de la AASV señala que "Parece ser que dado el hecho de que los antimicrobianos afectan a todas las bacterias susceptibles en el animal que está siendo tratado, independientemente de si esa bacteria está o no incluida en el prospecto aprobado, el enfoque más racional sería utilizar un producto aprobado para la especie [animal] que se está tratando y no un producto etiquetado para una especie [animal] diferente."

La presencia de genes resistentes a los antibióticos en el agua superficial, en el agua subterránea y en las plantas de tratamiento de aguas negras, en los vertederos y en diversos emplazamientos agrícolas y acuícolas significa que la contaminación del ambiente no ha sido únicamente química. Y si bien la restricción del uso de los antibióticos y la creación de programas que controlan la propagación de los antibióticos pueden prevenir el empeoramiento del problema de la resistencia e incluso reducirlo, no está claro si las cepas resistentes necesariamente se verán remplazadas por cepas susceptibles, señala Martínez. Es más, dice Gillings: "La desaparición natural de las cepas resistentes a los antibióticos es muy lenta, mucho más lenta que la velocidad a la cual aparecen."

Aun así, algunos estudios sugieren que la reducción del uso de los antibióticos al nivel de una práctica médica individual está asociada a la reducción de la resistencia local a los antibióticos. Por ejemplo, en el número de *The British Journal of General Practice* del 1 de octubre de 2007, Chris C. Butler y colaboradores demostraron que la resistencia a los antibióticos podía ser reducida eficazmente dentro de un periodo observable. Específicamente, observaron una reducción total de la resistencia a la ampicilina (1% por año) y a la trimetoprima (0.6% por año) en las prácticas que redujeron sus prescripciones de estos fármacos. Si bien estos hallazgos son modestos, sugieren la posibilidad de lograr una reducción sostenida de la resistencia, escribieron Butler y sus colegas, "preservando [así] la reserva internacional de susceptibilidad a los antibióticos."

Alteradores endocrinos

¿Estrógenos en una botella?*

Julia R. Barrett



Martin Wagner/Johann Wolfgang Goethe University

Los caracoles alojados en PET produjeron hasta el doble de los embriones producidos por los caracoles alojados en vidrio.

Buena parte de nuestra exposición a los alteradores endocrinos se da a través de lo que comemos y bebemos; en algunos casos, ciertas sustancias químicas como los plastificantes pueden haber migrado de los envases de los alimentos o bebidas. La posibilidad de que estas sustancias terminen en bebidas de consumo común fue el foco de atención de dos recientes estudios europeos que encontraron evidencias de actividad estrogénica en el agua mineral. Ambos estudios se enfocaron en el potencial estrogénico del agua mineral embotellada en el plástico polietileno tereftalato (en inglés, PET), material del cual están hechas la mayoría de las botellas para consumo personal que se venden hoy en día en los Estados Unidos.

En el primer estudio, publicado en el número de marzo de 2009 del *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, se utilizó un ensayo de recombinación *in vitro* con base de levaduras para evaluar la actividad estrogénica en 30 muestras de agua mineral envasada en botellas de PET. El 90% de las muestras sometidas a la prueba arrojaron resultados negativos de actividad estrogénica. La mayoría de las muestras restantes presentó medidas correspondientes a un rango de 14-23 ng/L de equivalentes de estradiol, rango similar a la carga de estrógeno que presenta el agua potable tratada derivada del agua subterránea y del agua de río (15 y 17 ng/L de equivalentes de estradiol, respectivamente).

En relación a las muestras que contenían estrógenos, las autoras Bárbara Pinto y Daniela Reali, investigadoras del Departamento de Patología Experimental de la Universidad de Pisa, afirman que el agua puede haberse contaminado en su origen, durante el procesamiento o después de haber sido embotellada. Citan varios estudios que muestran que las condiciones subóptimas de almacenamiento –tales como la exposición prolongada a la luz solar y a altas temperaturas– pueden ocasionar filtración de sustancias químicas de las botellas de PET al contenido líquido, y señalan que “se observó toxicidad celular en muestras de agua del mismo lote de tres marcas diferentes adquiridas del mismo minorista”.

Martin Wagner, estudiante de posgrado, y Jörg Oehlmann, presi-

dente del Departamento de Ecotoxicología Acuática de la Universidad Johann Wolfgang Goethe, también observaron actividad estrogénica en el agua mineral embotellada en PET. Utilizando una criba de estrógenos con base de levadura similar pero más sensible, los investigadores sometieron a prueba 20 marcas de agua mineral en envase de PET, vidrio o cartón con recubrimiento plástico. Se encontró actividad estrogénica elevada en 12 de 20 marcas de agua mineral, incluyendo 78% de las embotelladas en PET y 33% de las embotelladas en vidrio. Sin embargo, las envasadas en botellas de PET de uso múltiple (hechas para ser reutilizadas varias veces) muestran menores niveles de estrogenicidad que las envasadas en botellas hechas para ser utilizadas una sola vez, y sus niveles fueron aun más bajos que los de las envasadas en botellas de vidrio del mismo manantial de agua mineral.

Este estudio, publicado en línea el 10 de marzo de 2009 en la revista *Environmental Science and Pollution Research*, incluyó también experimentos en los cuales se criaron caracoles de jardín (*Potamopyrgus antipodarum*), organismos altamente sensibles a los estrógenos, en botellas de vidrio y de PET. Los hallazgos reflejaron los que se obtuvieron en el ensayo con base de levaduras, pero con una excepción interesante: una muestra de PET que mostró una respuesta mínima en el ensayo de levadura arrojó uno o más resultados significativos en la prueba realizada con caracoles de lodo.

La disparidad implica que el agua embotellada puede contener una mezcla de compuestos. “Tal vez los caracoles estaban reaccionando, por ejemplo, a los antiandrógenos provenientes de estas botellas de plástico. Nos habrían pasado desapercibidos en el ensayo *in vitro* porque únicamente estábamos buscando

* Publicado originalmente en *Environmental Health Perspectives*, volumen 117, número 6, junio 2009, página A241.

ligandos [de receptor de estrógeno]”, apunta Wagner. Si bien él y Oehlmann también señalaron varios puntos en los cuales la contaminación pudo haber ocurrido durante el procesamiento del agua, Wagner dice que los datos sobre los caracoles los llevaron a concluir que por lo menos alguna contaminación surgió de las botellas de PET: “Dado que el experimento con caracoles no utilizó agua mineral sino un medio de cultivo definido para los caracoles, que fue el mismo en todas las botellas, el efecto estrogénico en los caracoles sólo pudo provenir del material de embalaje.”

Esta conclusión ha sido enérgicamente descontada por varios grupos industriales, incluyendo la Asociación de la Resina PET (en inglés, PETRA). “Se ha demostrado mediante estudios exhaustivos que el PET satisface todas las normas de seguridad establecidas para el uso en el envasado de alimentos y bebidas y ha sido utilizado de

manera segura para ese propósito durante décadas”, dice Ralph Vasami, director ejecutivo de PETRA. La organización también hace énfasis en que el PET destinado a los empaques de alimentos y bebidas no contiene bisfenol A ni ortoftalatos, los cuales han sido rigurosamente estudiados como alteradores endocrinos.

Aun así, deberíamos pensar en los componentes de los plásticos PET en términos de una filtración potencial de productos que tienen actividad biológica, dice Kris Thayer, un científico miembro del equipo del Centro de Evaluación de Riesgos para la Reproducción Humana del Programa Nacional de Toxicología, en respuesta a estudios realizados en Italia y Alemania. “Si la gente está dejando de utilizar plásticos policarbonados [debido a preocupaciones relacionadas con el bisfenol A], ¿qué utilizan en su lugar? Cuando consideramos plásticos alternativos, ne-

cesitamos asegurarnos de que éstos estén caracterizados”, dice. Parte del proceso de caracterización implica averiguar cuáles compuestos se filtran del plástico, si es que algunos lo hacen.

Ninguno de los estudios europeos puede ser utilizado para deducir nada sobre los efectos potenciales sobre la salud humana de ingerir bebidas embotelladas en PET. Sin embargo, si de las botellas de PET se filtran sustancias químicas que son alteradores endocrinos hacia las bebidas que contienen, esto podría representar una fuente significativa de exposición para muchas personas. Según las cifras de la Corporación de Mercadeo de Bebidas publicadas en el número de abril/mayo de 2009 de *Bottled Water Reporter*, los estadounidenses bebieron 108 L de agua embotellada por persona en el año 2007, mientras que el consumo *per capita* en Italia llegó a los 204 L.

¿A mayor peso más alergias?

Erin E. Dooley

Un estudio financiado conjuntamente por el NIEHS [Instituto Nacional de Ciencias de Salud Ambiental] y el NIAID [Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas], ambos de los Estados Unidos, sugiere una posible conexión entre el incremento de los índices de obesidad infantil y las alergias en las últimas décadas. Tras analizar los datos de la encuesta NHANES de los años 2005 y 2006, los investigadores reportaron en el número de mayo de 2009 del *Journal of Allergy and Clinical Immunology* que los niños obesos presentaban una tendencia mayor en 26% a padecer alergias que los niños de peso normal, y en 59% a sufrir de alergias a ciertos alimentos. Los investigadores sostienen que, si bien este incremento en el riesgo de alergias puede no ser el problema de salud más grave que enfrentan los niños con sobrepeso, ciertamente proporciona un incentivo adicional para redoblar los esfuerzos encaminados a prevenir la obesidad infantil.



* Publicado originalmente en *Environmental Health Perspectives*, volumen 117, número 6, junio 2009, página A242.

Salud infantil

Variantes genéticas pueden predecir la salud pulmonar*

Bob Weinhold

La investigación genética está comenzando a proporcionar percepciones potenciales sobre por qué ciertas personas son más vulnerables que otras a diversos contaminantes. Ahora pueden añadirse algunas cuantas piezas más a este rompecabezas extraordinariamente complejo. En el número de abril de 2009 del *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, investigadores de la Universidad del Sur de California reportan que varias variantes genéticas heredadas de glutatión S-transferasa (*GST*) estaban asociadas con el crecimiento de la función pulmonar durante la adolescencia, y una variante contribuía a predecir un funcionamiento pulmonar deficiente en niños cuyas madres habían fumado durante el embarazo.

Los genes *GST* se expresan en los pulmones, entre otros órganos, y pueden influir en el desarrollo de la función pulmonar normal. Este estudio se enfocó en una clase de genes *GST* llamados *GSTM*. El mejor estudiado es el *GSTM1*, que ha estado implicado en el cáncer pulmonar, el asma y otras enfermedades respiratorias en los niños y adultos. Para averiguar más sobre otras variantes, los autores examinaron los genes *GSTM2*, *GSTM3*, *GSTM4* y *GSTM5*. Analizaron los genotipos junto con datos recabados a lo largo de ocho años sobre la función pulmonar y los

genotipos de 2 108 niños del sur de California en edad escolar, a partir de la edad aproximada de 10 años.

Se observaron dos haplotipos (patrones de variación genética) comunes para el *GSTM2*. Se asoció un haplotipo encontrado en 28% de los sujetos blancos no hispánicos y en 44% de los sujetos blancos hispánicos con un mejor desarrollo pulmonar que los otros haplotipos; mientras que un segundo haplotipo encontrado en 35% de los sujetos blancos no hispánicos y en 30% de los blancos hispánicos ha sido asociado con un crecimiento considerablemente menor de la función pulmonar a través del tiempo. Los déficits en las medidas de crecimiento de la función pulmonar fueron dos veces mayores en aquellos niños que presentaron dos copias del haplotipo que en aquellos que presentaron una sola copia, y los déficits asociados con este haplotipo fueron mayores entre los hijos de madres que fumaron durante el embarazo.

Se asoció la presencia de un haplotipo del *GSTM4* encontrado en 22% de los sujetos blancos no hispánicos y en 16% de los blancos hispánicos con una reducción considerable del crecimiento de la función pulmonar en comparación con los niños que presentaron otros haplotipos. Al igual que en el caso de la variante *GSTM2* mencionada arriba, los déficits de crecimiento del funcionamiento

pulmonar se duplicaron en aquellos niños que presentaron dos copias del haplotipo. Se asoció un haplotipo del *GSTM3* encontrado en alrededor de 7% de los niños con un déficit en una de tres medidas de crecimiento de la función pulmonar.

Los autores consideran que éste es el primer estudio que ha reportado evidencias de una interacción entre las variantes de *GSTM2* y la exposición prenatal al humo del tabaco en el crecimiento de la función pulmonar. Señalaron que los genes *GSTM* se expresan en el tejido fetal en niveles relativamente bajos, y que los genes *GST* y otras enzimas de la fase II (desintoxicación) están relativamente inactivos en el tejido fetal si se comparan con las enzimas de la fase I (que activan los metabolitos tóxicos y carcinógenos). “Esto sugiere que los fetos son mucho más susceptibles a las exposiciones ambientales que los adultos”, escriben. “Los polimorfismos en las enzimas de la fase II que inhiben aun más la actividad enzimática pueden exacerbar esta susceptibilidad.” Además, se sabe que la salud y el desarrollo respiratorios en la niñez desempeñan un papel importante en la salud respiratoria durante la edad adulta.

Este estudio “indica una vez más que la constitución genética de una población puede ser muy importante cuando se consideran los riesgos a la salud por exposición ambiental”,

* Publicado originalmente en *Environmental Health Perspectives*, volumen 117, número 6, junio 2009, página A243.

señala el investigador principal Frank Gilliland, quien dirige el Centro de Ciencias de la Salud Ambiental del Sur de California, respaldado por el NIEHS, de la Universidad del Sur de California. Su equipo especula que la incapacidad para desintoxicar especies reactivas de oxígeno debida a la influencia de los genes *GSTM* reduce la protección a los pulmones y provoca una cascada inflamatoria, constricción de los bronquios e hiperreceptividad de las vías res-

piratorias, produciendo síntomas similares a los del asma y a los de un desarrollo pulmonar reducido. No obstante, los funcionarios de salud pública necesitarían contar con más información para poder establecer o ajustar normas reguladoras basadas en las variaciones de la vulnerabilidad entre las subpoblaciones. Y aun si se dispone de estos datos adicionales, Medea Imboden, una epidemióloga molecular de la Universidad de Zúrich, advierte que no debe hacerse

un énfasis excesivo en la familia de los genes *GST*. "Siempre se tienen dudas sobre la relevancia funcional de las variantes", dice Imboden. "Si uno piensa en todos los genes aún desconocidos que contribuyen a la salud respiratoria y a los sistemas de defensa del cuerpo contra los contaminantes ambientales, puede ser que los genes *GST* desempeñen un papel menor." Sin embargo, por ahora —añade— "son buenos candidatos."

Un legado para los jóvenes de sexo masculino*

Los PFAA y el esperma humano

Cynthia Washam

Estudios recientes sugieren que la capacidad de los hombres para producir esperma puede verse dañada por la exposición a sustancias tóxicas tanto en las etapas

fetales como en etapas posteriores de la vida. Entre las sustancias químicas potencialmente culpables se encuentran los ácidos perfluroalquilos (en inglés, PFAA), los productos altamen-

te persistentes de la degradación de los compuestos polifluorados que se utilizan en algunos productos, incluyendo los sartenes y cacerolas con recubrimiento antiadherente y los revestimientos resistentes al agua para alfombras, ropa y otros textiles. Los hallazgos de un reciente estudio realizado en Dinamarca sugieren que la exposición a los ácidos PFAA puede contribuir a explicar la mala calidad del semen observado en muchos jóvenes hoy en día, para la cual no se ha encontrado otra explicación [EHP 117:923–927; Joensen *et al.*].

En estudios realizados en los años noventa se encontró en ratas macho una reducción de los niveles de testosterona y un incremento en los niveles de estradiol como consecuencia de la exposición a los PFAA. En los estudios realizados en seres humanos, los hombres parecen tener concentraciones más elevadas de PFAA en la sangre que las mujeres, y



Los hombres con los puntajes más elevados de PFAA también tuvieron los más altos porcentajes y números de espermatozoides morfológicamente anormales.

* Publicado originalmente en *Environmental Health Perspectives*, volumen 117, número 6, junio 2009, página A256.

los jóvenes de sexo masculino pueden presentar niveles incluso más altos que los hombres mayores. Por ende los jóvenes de sexo masculino pueden estar en mayor riesgo de sufrir efectos adversos potenciales por estas sustancias químicas.

Inspirado en estas observaciones, un equipo danés diseñó el que considera el primer estudio de los efectos de los PFAA sobre la calidad del esperma en los seres humanos. Enfocaron su investigación en el ácido perfluoro-octanoico (PFOA) y en el ácido sulfónico perfluoro-octanoico (PFOS) debido a la prevalencia de estos compuestos, a su prolongada vida media y a la existencia de evidencias de que actúan como alteradores endocrinos. Entre los sujetos se incluyó a 105 jóvenes de sexo masculino provenientes de la población general que habían proporcionado muestras de semen en el año 2003 como parte de un examen obligatorio para el reclutamiento militar en Dinamarca. Estos

hombres presentaban los recuentos de testosterona más elevados y más bajos de los 546 sujetos potenciales considerados. Se combinaron los niveles de PFOA y PFOS en la sangre para dar a cada hombre un puntaje de PFAA. Estos puntajes se utilizaron para clasificar a los sujetos en grupos de niveles bajo, intermedio y elevado de PFAA.

La calidad del esperma variaba notablemente entre estos tres grupos. En comparación con los grupos con niveles bajos e intermedios de PFAA, los hombres del grupo con niveles elevados de PFAA presentaron una calidad del esperma considerablemente inferior en términos tanto de porcentajes como de cifras totales de esperma morfológicamente normal. La eyaculación de los hombres del grupo con niveles bajos de PFAA tuvo un recuento medio de 15.5 millones de espermatozoides normales, en comparación con 10 millones y 6.2 millones de espermatozoides

normales en los grupos con niveles intermedios y elevados de PFAA, respectivamente. La concentración y motilidad promedio de los espermatozoides también fueron inferiores en el grupo con niveles elevados de PFAA, pero la diferencia no fue significativa. No se encontró una asociación inversa entre los PFAA y los niveles de testosterona; este hallazgo se contrapone a las expectativas basadas en investigaciones previas en animales.

Los investigadores señalan que los seres humanos y la fauna se verán expuestos a niveles persistentes de PFAA en los años venideros. Especulan que los niveles elevados de exposición a los PFAA pueden estar contribuyendo a una baja calidad del semen y a la subfertilidad reportadas en otros estudios. Sin embargo, advierten que habría que corroborar los resultados de este estudio preliminar mediante otros más amplios.