



* Publicado originalmente en *Environmental Health Perspectives*, volumen 119, número 2, febrero de 2011, páginas A70-A74.

¿Alguna vez llega realmente a despejarse el humo?

La exposición al humo de tercera mano suscita nuevas preocupaciones

Tal vez usted nunca haya oído hablar de humo de tercera mano, o HTM, pero es probable que sí lo haya oido. El HTM es, según palabras de *The New York Times*, "la mezcla de gases y partículas que se pegan al cabello y a la ropa de los fumadores, por no mencionar a los cojines y tapetes, la cual permanece mucho después de que se ha despejado de una habitación el humo de segunda mano [HSM]."¹ La reciente investigación sobre los peligros potenciales del HTM ha recibido una oleada de cobertura en los medios internacionales de comunicación^{2,3,4}

y en la prensa científica.^{5,6,7} Y en Estados Unidos están comenzando a surgir juicios en los que los demandantes citan estos presuntos peligros,^{8,9} pese a la falta de estudios sobre los efectos a largo plazo de la exposición al HTM sobre la salud humana.

De cualquier modo, ¿qué tan peligroso es realmente el HTM? La respuesta está aún por pronunciarse y dependerá de muchos factores.

Breve historia del HTM

El HTM fue tema de interés mucho antes de recibir su nombre actual.

El humo de tercera mano está constituido por contaminantes residuales del humo del tabaco que 1) permanecen en las superficies y en el polvo después de que se ha fumado el tabaco, 2) son emitidos de regreso a la fase gaseosa, o 3) reaccionan con los oxidantes y otros compuestos en el medio ambiente y producen contaminantes secundarios.

La semilla de la idea de que las sustancias tóxicas del humo del cigarro pudieran permanecer en las superficies de las habitaciones y los autos muchos después de que se despejara el humo se plantó en 1953, cuando se reportó que el condensado de humo aplicado como pintura a ratones causaba cáncer.¹⁰

En 1991 se encontró por primera vez que el polvo de los hogares de los fumadores estaba contaminado con nicotina.¹¹ Más tarde, en 2004, se cuantificó la nicotina en el polvo de los hogares de los no fumadores y en hogares en los que las madres habían fumado en la casa en los 3 meses anteriores.¹² En los hogares con mayor exposición al HSM, en los cuales las madres fumaban en áreas donde estaban presentes sus hijos, la nicotina en el polvo alcanzaba un promedio de $64.0 \mu\text{g}/\text{m}^2$ en las salas de estar y de $15.8 \mu\text{g}/\text{m}^2$ en las habitaciones de los bebés. Las superficies de las salas de estar y de las habitaciones de los bebés presentaban capas de nicotina de un promedio de $73.05 \mu\text{g}/\text{m}^2$ y de $56.26 \mu\text{g}/\text{m}^2$, respectivamente. El mismo estudio demostró que el polvo y las superficies en los hogares en los que los fumadores habían intentado limitar la exposición de sus hijos (por ejemplo, fumando afuera en ocasiones) también estaban contaminados, aunque en menor grado. Sin embargo, no se encontró nicotina en el polvo ni en las superficies de los hogares que nunca habían estado expuestos al humo del tabaco.¹²

En 2008 se reportaron hallazgos similares en los autos.¹³ Se detectaron cantidades significativamente mayores en el polvo (media de $19.51 \mu\text{g}/\text{g}$) y en los tableros (media de $8.61 \mu\text{g}/\text{m}^2$) de 78 vehículos pertenecientes a personas que fumaban en sus vehículos que en el polvo (media de $3.37 \mu\text{g}/\text{g}$) y en los tableros (media de $0.06 \mu\text{g}/\text{m}^2$) de 20 vehículos de no fumadores. Ocho fumadores habían impuesto una prohibición de fumar

en sus vehículos durante por lo menos 12 meses. No obstante, sus vehículos estaban contaminados con nicotina (media de 11.61 µg/g en el polvo y de 5.09 µg/m² en el tablero). Los autores señalan, sin embargo, que los autos pueden haberse contaminado con humo que entró en los autos desde fuera y que quizás no se cumplió el 100% del tiempo con las prohibiciones de fumar.

Un estudio de 2010 demostró que el HTM también permanece después de que los fumadores se mudan de sus hogares, incluso cuando éstos han estado vacíos dos meses y están siendo preparados para los nuevos residentes, en ocasiones con nueva pintura y nuevas alfombras.¹⁴ Mientras tanto, otras investigaciones han confirmado que algunos compuestos del humo se adsorben en las superficies y después, con el tiempo, se desorben y se reincorporan al aire, constituyendo una fuente de sustancias tóxicas del tabaco que permanece mucho tiempo después de que se ha terminado de fumar.^{15,16}

Possiblemente el término *humo de tercera mano* apareció impreso por primera vez en 2006,¹⁷ pero se hizo más conocido en 2009 cuando Jonathan Winickoff, profesor adjunto de pediatría de la Escuela de Medicina de Harvard, y sus colegas lo utilizaron en un artículo publicado en *Pediatrics*.¹⁸ En ese trabajo, los investigadores reportaron que 65.2% de los no fumadores y 43.3% de los fumadores consideraban que el HTM podía dañar a los niños y que estas creencias se asociaban independientemente a la imposición de las prohibiciones de fumar dentro de la casa. Los autores también escribieron que el enfatizar los daños potenciales del HTM a la salud de los niños podría ser un factor importante para alentar a los padres a no fumar cerca de sus hijos.

Un nuevo desarrollo surgió cuando Mohamad Sleiman, químico de la

División de Tecnologías Energéticas Ambientales del Departamento del Medio Ambiente de Interiores del Laboratorio Nacional Lawrence Berkeley (en inglés, LBNL), y sus colegas reportaron que la nicotina adsorbida en las superficies reaccionaba con el ácido nitroso, un contaminante ambiental que se encontró en el escape del vehículo y que producen las estufas de gas sin ventilación adecuada y la combustión del tabaco, y formaban nitrosaminas (TSNA) específicas del tabaco, incluyendo 1-(N-metil-N-nitrosamina)-1-(3-piridinil)-4-butanol (NNA), 4-(N-nitrosometilamina)-

1-(3-piridilo)-1-butanona (NNK) y N-nitrosonornicotina (NNN).¹⁹ Hay algunas evidencias de que el NNA es mutagénico.²⁰ La NNK y el NNN están clasificados por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer como carcinógenos humanos,²¹ y el Programa Nacional de Toxicología considera que es razonable anticipar que efectivamente lo sean.²²

Posteriormente, en 2010, Sleiman et al. reportaron que el ozono, otro contaminante ambiental de interiores, reaccionó con unos 50 compuestos del HSM produciendo partículas ultrafinas de menos de 100 nm, cuya com-



Recuadro I

Cálculo de la exposición

NNA absorbido en el papel del filtro = 5 ng/cm⁻²

Área de la mano del pasajero = 160 cm²

Si se desliza la palma de una mano por el tablero presionando firmemente, podrían recogerse 5 × 160 = 800 ng de NNA, suponiendo que la mano lo recoja todo

Suponiendo que se deslice la mano por una franja de 1 m del tablero. Considerando una anchura promedio de la mano de 10 cm, esto equivale a 10 veces la palma de la mano presionada contra superficies similares al tablero. Un pasajero podría recoger 10 × 800 = 8 000 ng (o 8 µg) de NNA.

Para la NNK, divídase esta cifra entre 5 (únicamente se encontró 1 ng/cm⁻² de NNK en el tablero): 8/5 = 1.6 µg

Suponiendo que el pasajero pesa 80 kg, las dosis potenciales recibidas son:

NNA: 8 µg sobre 80 kg de peso corporal = 0.1 µg/kg por 3 días o 0.033 µg/kg/día

NNK: 1.6 µg sobre 80 kg de peso corporal = 0.02 µg/kg por 3 días, o 0.0066 µg/kg/día

posición está aún por determinarse.²³ Se cree que los efectos de las partículas ultrafinas varían dependiendo de su composición y sus características, pero es probable que su tamaño tan pequeño facilite su captación y distribución por todo el cuerpo a sitios objetivo potencialmente sensibles incluyendo la médula ósea, los nodos linfáticos, el bazo, el corazón y el sistema nervioso central.²⁴

Sleiman *et al.* también especularon que estas partículas ultrafinas pueden llegar a depositarse en las superficies y después volver a suspenderse en el aire.²³ En el mismo año, otro equipo de investigadores proporcionó los primeros datos cuantitativos preliminares que demuestran que justo eso hacían las partículas, si bien alcanzaban concentraciones en el aire apenas 100 veces menores que los niveles en el HSM.²⁵

Hacia finales del 2010, una vez establecida la denominación *humo de tercera mano*, los investigadores comenzaron a definir así el fenómeno: "El humo de tercera mano está constituido por los contaminantes residuales del humo de tabaco que permanecen en las superficies y en el polvo una vez que se ha fumado el tabaco y son emitidas de regreso a la fase gaseosa o reaccionan con los oxidantes y otros compuestos en el medio ambiente produciendo contaminantes secundarios", dice Sleiman.

Cálculos

Si bien ha aumentado la preocupación en el sentido de que el HTM podría constituir un riesgo para la salud, aún queda por demostrarse formalmente que es dañino. Los artículos de Sleiman *et al.*^{19,23} se centraban en la química; no estudiaron las implicaciones para la salud. Sin embargo, las cifras reportadas en su artículo sobre el ácido nitroso y el TSNA¹⁹ permiten hacer un cálculo rápido que proporciona un punto de

partida para los debates sobre el potencial del HTM de provocar daños.

En este trabajo, Sleiman y sus colegas tomaron muestras del interior de un viejo camión de redillas cuyo propietario fumaba típicamente más de 10 cigarrillos al día dentro del vehículo. Colocaron un parche de papel filtro en el tablero; tres días después, cuando el propietario hubo fumado igual que siempre, quitaron el parche de papel filtro y también tomaron una muestra de la puerta de acero inoxidable de la guantera con un paño húmedo. Se analizaron tanto el papel filtro como las muestras en el paño húmedo y se demostró que los niveles de ácido nitroso en el ambiente eran capaces de producir TSNA mediante su reacción con la nicotina. No se detectó ninguna NNN, pero el filtro arrojó valores de alrededor de 1 ng/cm² para la NNK y de 5 ng/cm² para el NNA. La puerta de la guantera arrojó unos 0.2 ng/cm² de NNK y 1.0 ng/cm² de NNA.

Considerando los resultados del papel filtro para el camión y tomando en cuenta muchos supuestos, surge un cálculo de la exposición potencial (recuadro 1). En este momento, una estimación del riesgo de cáncer de esta exposición sería especulativa: no se dispone de ningún factor potencial de cáncer (en inglés, CPF) para el NNA,¹⁹ y el CPF para la NNK se refiere a una combinación de cánceres de pulmón, páncreas, hígado y nariz asociados a una exposición oral durante toda una vida, es decir, 70 años.²⁶ Sleiman y sus colegas advierten además que una importante limitación del cálculo del recuadro 1 es el supuesto de que el 100% de la NNK y del NNA en la superficie de la mano es absorbido en el cuerpo y/o ingerido.

Pero si bien las cifras predichas claramente podrían ser menores, Sleiman dice que por lo menos algunas de las cifras de insumo parecen ser razonables. Señala: "Las cantidades de TSNA en el papel fueron solamente las que se recogieron después de tres días

de que una persona fumó diez cigarrillos al día. ¿Cuánto más se podría haber acumulado después de meses de que posiblemente más de un fumador fuma más de diez cigarrillos al día?"

"Los distintos materiales absorben cantidades diferentes de nicotina [y por lo tanto producen cantidades diferentes de TSNA]", añade el coautor Hugo Destaillats, también del LBNL. "Únicamente examinamos el papel y el acero inoxidable; otros materiales en los autos y en los hogares absorben cantidades distintas." Por ejemplo, la lana, el algodón, la seda, el lino, el acetato y el poliéster absorben compuesto del HSM,^{27,28} y se ha reportado que la nicotina es absorbida por las alfombras y los paneles de yeso en cantidades 2 a 3 veces mayores que lo que podría serlo por la puerta de acero inoxidable de la guantera del camión de redillas.²⁹

Es más, si bien típicamente los niveles de ácido nitroso llegan a 5–15 ppb por volumen en los interiores y a 30 ppb por volumen en los vehículos, se han llegado a medir concentraciones de hasta 100 ppb por volumen en interiores.³⁰ Además, el ácido nitroso sufre una fotodescomposición durante el día, de modo que las concentraciones podrían ser especialmente altas en la noche en las ciudades contaminadas, según especula la coautora Lara Gundel, igualmente investigadora del LBNL; la producción de TSNA podría incrementarse con concentraciones más elevadas de ácido nitroso.

Gundel añade que el HSM contiene muchos más compuestos tóxicos y carcinógenos —como benzo[a]pireno, 1,3-butadieno, benceno, formaldehido, cadmio, arsénico y plomo— que los investigadores no tomaron en cuenta en sus estudios. "Junto con la NNK y otros TSNA, podrían incrementar los peligros de los residuos de humo de tercera mano", dice Gundel. Es más, comenta, el CPF dérmico para al menos un compuesto del HSM —el benzo[a]pireno— es

de hecho unas 15 veces más alto que para su equivalente oral.³¹

A Winickoff le preocupa que los niños pequeños puedan estar particularmente expuestos y sean más susceptibles a las sustancias tóxicas del HTM. "Los bebés gatean sobre las superficies contaminadas, las tocan y se meten cosas en la boca, y se sabe que consumen hasta un cuarto de gramo por día de polvo, el doble que los adultos", señala. Por lo tanto, podrían estar recibiendo dosis mucho más elevadas de sustancias tóxicas del humo de tercera mano que los niños mayores y los adultos." Gundel también sugiere que el personal de limpieza de los hoteles donde se permite fumar podría estar altamente expuesto al HTM, por ejemplo, al manipular la ropa de cama contaminada con HTM.

¿Se exagera?

Es claro que no necesariamente se dan los peores casos incluidos en el recuadro 1. Michael Siegel, profesor de ciencias de la salud comunitaria de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Boston, observa que no hay evidencias de que el 100% de la NNK recogida por la superficie de la mano se absorba en el cuerpo y/o sea ingerida. Argumenta además que "La fuente más probable de exposición humana significativa —la ingestión— solamente sería un problema importante en el caso de los bebés y el periodo durante el cual se presentan niveles altos de ingestión

de sustancias químicas en las manos es aproximadamente de sólo un año (si bien Gundel señala que el cónyuge de una persona que fuma ciertamente podría verse expuesto o expuesta durante 50 años de matrimonio).

Una consideración más importante, sugiere Siegel, es si la amenaza potencial que plantea el HTM incrementa o no en un grado significativo los peligros del tabaquismo y de la exposición al HSM. Aquellos fumadores que se ven expuestos al HTM en las superficies después de haber dejado de fumar ya se han visto expuestos muchas veces a las cantidades de las mismas sustancias químicas mediante el acto mismo de fumar, explica. De manera similar, los no fumadores expuestos al HSM —incluyendo a los hijos de fumadores— también reciben cantidades mucho mayores de NNK y de otras sustancias tóxicas al inhalar el humo que a través del HTM. "Esto hace que cualquier pequeño incremento de la exposición al NNK resulte insignificante", dice Siegel.

Siegel considera que un problema potencialmente significativo es el de si podría o no darse una exposición considerable a los componentes tóxicos del HTM como resultado del humo absorbido por la ropa de un fumador. "Es importante preguntarnos esto porque determina si los fumadores que únicamente fuman fuera de la casa ponen o no potencialmente en riesgo a sus hijos", dice. "La investigación que se requiere es un estudio para determinar el nivel

de exposición de los bebés a los carcinógenos en ambientes en que los padres fuman únicamente fuera de la casa."

No será muy difícil encontrar sujetos para esta investigación. Los datos obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2007–2008 indican que más de la mitad de los niños de Estados Unidos de 3 a 19 años de edad, es decir, unos 32 millones de niños, están expuestos al HSM.³² Globalmente hablando, se calcula que un 40% de los niños, un 35% de las mujeres no fumadoras y un 33% de los hombres no fumadores están expuestos regularmente al HSM.³³

Más allá del humo

Refiriéndose al artículo de Sleiman *et al.*,¹⁹ Catherine Armstrong, vocera de la compañía British American Tobacco, dice: "[Este trabajo] no estudió ningún resultado en materia de salud. Como los propios autores señalan, se requiere de más investigación antes de poder sacar conclusiones sobre posibles peligros para la salud." Esta investigación está a punto de iniciarse. El Programa de Investigación de Enfermedades Asociadas al Tabaco de California, financiado por los impuestos de California sobre el tabaco, proporcionó recientemente 3.75 millones de dólares para financiar estudios sobre el HTM y los desechos de colillas de cigarrillos.³⁴

Georg Matt, profesor de psicología de la Universidad de San Diego,



Georg Matt, de la Universidad Estatal de San Diego, señala que en ausencia de evidencias sólidas de que el HTM produzca efectos a largo plazo sobre la salud, muchos no fumadores —y ex fumadores— ya han sido sensibilizados a este fenómeno. "El impacto más importante de los esfuerzos para prevenir la exposición al humo de tercera mano puede ser ... la reducción de los riesgos para la salud derivados del tabaquismo activo y de la exposición al humo de segunda mano", observa.

señala que incluso en ausencia de evidencias sólidas de que el HTM produzca efectos a largo plazo sobre la salud, ya se ha sensibilizado a muchos no fumadores y ex fumadores respecto a este fenómeno. "Pedimos habitaciones de hotel para no fumadores, departamentos de no fumadores y preferimos autos de no fumadores cuando compramos un auto usado. Los hoteles y las arrendadoras de autos saben que es muy costoso limpiar los carros y las habitaciones [de fumadores], y los agentes de bienes raíces saben que el tabaquismo afecta el valor de las propiedades."

Independientemente de si hay o no evidencias contundentes de que el HTM provoca enfermedades, ya está modificando las actitudes, los comportamientos, las normas, las expectativas, los comportamientos adquisitivos y el valor económico de la propiedad personal y de los bienes raíces, dice Matt. Estos factores, combinados, resultan poderosos y tienen el potencial de reducir el uso del tabaco y los riesgos a la salud asociados al tabaquismo, así como la exposición al HSM y al HTM.

"El impacto más importante de los esfuerzos de prevenir la exposición al humo de tercera mano", señala Matt, "puede ser ... la reducción de los riesgos a la salud derivados del tabaquismo activo y la exposición al humo de segunda mano." La discusión sobre si al menos estas dos últimas formas de exposición al humo del tabaco resultan peligrosas ya está totalmente concluida.

Adrian Burton

es un biólogo que vive en España y que también escribe regularmente en las revistas *The Lancet Oncology*, *The Lancet Neurology* y *Frontiers in Ecology and the Environment*.

Referencias

1. Rabin RC. A New Cigarette Hazard: 'Third-Hand Smoke.' *New York Times*, Sección Salud, Subsección de Investigación (2 de enero de 2009). Disponible en: <http://tinyurl.com/9g9vrk> [consultado el 12 de enero de 2011].
2. Third-hand Smoke as Dangerous as Cigarette Fumes. *The Telegraph*, Lifestyle section, Health subsection, online edition (8 Feb 2010). Disponible en: <http://tinyurl.com/48ye2ob> [consultado el 12 de enero de 2011].
3. Fox M. Even Third-hand Smoke Carries Carcinogens: Study. *Reuters*, U.S. edition (8 Feb 2010). Disponible en: <http://tinyurl.com/ybqr6c6> [consultado el 12 de enero de 2011].
4. Watson T. New Tobacco Danger: 'Third-Hand Smoke.' AOL News, Nation section, Health subsection (8 Feb 2010). Disponible en: <http://tinyurl.com/4h47p6y> [consultado el 12 de enero de 2011].
5. Carcinogens Form from Third-Hand Smoke. *ScienceDaily*, Science News section (9 Feb 2010). Disponible en: <http://tinyurl.com/ybr7ek9> [consultado el 12 de enero de 2011].
6. Hamzelou J. Smoking May Pose 'Third-hand' Cancer Hazard. *New Scientist*, Health section, online edition (8 Feb 2010). Disponible en: <http://tinyurl.com/4hgdhja> [consultado el 12 de enero de 2011].
7. Harmon K. Third-hand Smoke Contains Carcinogens Too, Study Says [entrada de blog]. Sección "Scientific American, Observations", edición en línea (8 de febrero de 2010). Disponible en: <http://tinyurl.com/ybjzxea> [consultado el 12 de enero de 2011].
8. Ryan C. Judge to Allow Smoking Lawsuit against LVCVA. *Las Vegas Sun*, News section, online edition (20 May 2010). Disponible en: <http://tinyurl.com/4dazleg> [consultado el 12 de enero de 2011].
9. ASH. Four New Dangers to Nonsmokers [website]. Washington, DC: Action on Smoking and Health. Disponible en: <http://tinyurl.com/6dtt9cu> [consultado el 12 de enero de 2011].
10. Wynder EL, et al. Experimental production of carcinoma with cigarette tar. *Cancer Res* 13(12):855-864 (1953); PMID:13116124.
11. Hein HO, et al. Indoor dust exposure: an unnoticed aspect of involuntary smoking. *Arch Environ Health* 46(2):98-101 (1991); PMID:2006900.
12. Matt GE, et al. Households contaminated by environmental tobacco smoke: sources of infant exposures. *Tob Control* 13(1):29-37 (2004); doi:10.1136/tc.2003.003889.
13. Matt GE, et al. Residual tobacco smoke pollution in used cars for sale: air, dust, and surfaces. *Nicotine Tob Res* 10(9):1467-1475 (2008); doi:10.1080/1462200802279898.
14. Matt GE, et al. When smokers move out and non-smokers move in: residential thirdhand smoke pollution and exposure. *Tob Control*; doi:10.1136/tc.2010.037382 [online 30 Oct 2010].
15. Singer BC, et al. Gas-phase organics in environmental tobacco smoke. I. Effects of smoking rate, ventilation, and furnishing level on emission factors. *Environ Sci Technol* 36(5):846-853 (2002); doi:10.1021/es011058w.
16. Singer BC, et al. Gas-phase organics in environmental tobacco smoke: 2. Exposure-relevant emission factors and indirect exposures from habitual smoking. *Atmos Environ* 37(39-40):5551-5561 (2003); doi:10.1016/j.atmosenv.2003.07.015.
17. Szabo L. Babies May Absorb Smoke Residue in Home. *USA Today*, 6 Aug 2006, Health and Behavior section, online edition. Disponible en: <http://tinyurl.com/zhoke> [consultado el 12 de enero de 2011].
18. Winickoff JP, et al. Beliefs about the health effects of "thirdhand" smoke and home smoking bans. *Pediatrics* 123(1):e74-e79 (2009); doi:10.1542/peds.2008-2184.
19. Sleiman M, et al. Formation of carcinogens indoors by surface-mediated reactions of nicotine with nitrous acid, leading to potential thirdhand smoke hazards. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(15): 6576-6581 (2010); doi:10.1073/pnas.0912820107.
20. Crespi CL, et al. A tobacco smoke-derived nitrosamine, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butaneone, is activated by multiple human cytochrome P450s including the polymorphic human cytochrome P4502D6. *Carcinogenesis* 12(7):1197-1201 (1991); PMID:2070484.
21. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 89 (2007). Smokeless Tobacco and Some Tobacco-specific N-Nitrosamines. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (2007). Disponible en: <http://tinyurl.com/4ooen43> [consultado el 12 de enero de 2011].
22. NTP. Report on Carcinogens, 11th Edition. Research Triangle Park, NC: Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos, Servicio de Salud Pública, Programa Nacional de Toxicología (2009). Disponible en: <http://tinyurl.com/c7e3k> [consultado el 12 de enero de 2011].
23. Sleiman M, et al. Secondary organic aerosol formation from ozone-initiated reactions with nicotine and secondhand tobacco smoke. *Atmos Environ* 44(34):4191-4198 (2010); doi:10.1016/j.atmosenv.2010.07.023.
24. Oberdörster G, et al. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 113(7):823-839 (2005); doi:10.1289/ehp.7339.
25. Becquemin MH, et al. Third-hand smoking: indoor measurements of concentration and sizes of cigarette smoke particles after resuspension. *Tob Control* 19(4):347-348 (2010); doi:10.1136/tc.2009.034694.

26. CalEPA. Expedited Cancer Potency Values and No Significant Risk Levels (NSRLs) for Six Proposition 65 Carcinogens: Carbazole, Meiq, Meiqx, Methyl Carbamate, 4-N-Nitrosomethylamino)-1-(3-Pyridyl)-1-Butanone, Trimethyl Phosphate (2001). Sacramento: Reproductive and Cancer Hazard Assessment Section, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency. Disponible en: <http://tinyurl.com/4fy4jmv> [consultado el 12 de enero de 2011].
27. Cieslak M, Schmidt H. Contamination of wool fibre exposed to environmental tobacco smoke. *Fibres & Textiles in Eastern Europe* 12, No.1(45):81–83 (2004). Disponible en: <http://tinyurl.com/4pcng5b> [consultado el 12 de enero de 2011].
28. Ueta I, et al. Determination of volatile organic compounds for a systematic evaluation of third-hand smoking. *Anal Sci* 26(5):569–574 (2010); doi:10.2116/analsci.26.569.
29. Van Loy MD, et al. Dynamic behavior of semivolatile organic compounds in indoor air. 2. Nicotine and phenanthrene with carpet and wallboard. *Environ Sci Technol* 35(3):560–567 (2001); doi:10.1021/es001372a.
30. Beckett WS, et al. Effect of nitrous acid on lung function in asthmatics: a chamber study. *Environ Health Perspect* 103(4):372–375 (1995).
31. Knafla A, et al. Development and application of a skin cancer slope factor for exposures to benzo[a]pyrene in soil. *Regul Toxicol Pharmacol*; doi:10.1016/j.yrtph.2010.09.011 [prueba corregida en línea el 1º de octubre de 2010].
32. Kaufmann RB, et al. Vital signs: nonsmokers' exposure to secondhand smoke—United States, 1999–2008. *MMWR* 59(35):1141–1146 (2010). Disponible en: <http://tinyurl.com/6hglnhw> [consultado el 12 de enero de 2011].
33. Öberg M, et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 377(9760):139–146 (2011); doi:10.1016/S0140-6736(10)61388-8.
34. TRDRP. Call for Applications [webpage]. Oakland, CA: Programa de Investigación de Enfermedades Asociadas al Tabaco, Universidad de California [actualizado el 22 de junio de 2010]. Disponible en: <http://tinyurl.com/4apdho3> [consultado el 12 de enero de 2011].

Contaminación ambiental

Herramientas para rastrear la resistencia a los antibióticos*

Cuando un equipo de investigadores de Suecia midieron por primera vez las sustancias químicas en un río cercano a Patancheru, India, encontraron concentraciones escandalosamente elevadas de fármacos que fluían río abajo: por ejemplo, los niveles del potente antibiótico ciprofloxacina eran mayores que los que se encuentran en la sangre de los seres humanos que lo toman. Una de las principales fuentes de estos fármacos era el agua residual tratada de las fábricas farmacéuticas que desagua en el río y sus alrededores, según informaron hace algunos años Joakim Larsson y sus colegas de la Universidad de Gotemburgo.¹ Ahora una actualización publicada en *PLoS*

ONE² vincula la presencia de estos fármacos con el desarrollo río abajo de microbios con resistencia genética a múltiples antibióticos que se utilizan típicamente para tratar enfermedades en los seres humanos.

Los investigadores encontraron fragmentos de material genético en las bacterias de los sedimentos del río debajo de la planta de tratamiento que conferían resistencia no sólo a la ciprofloxacina, que es una fluoroquinolona, sino también a los betalactámicos, aminoglucósidos, las sulfonamidas y otras clases de antibióticos. Varios de los genes que provocan resistencia a la ciprofloxacina y que tienen la capacidad de transferirse entre diferentes bacterias eran suma-



mente comunes en algunos de los sitios de muestreo.²

¿Qué ocurriría si las bacterias que hay en Patancheru desarrolla-

*Publicado originalmente en *Environmental Health Perspectives*, volumen 119, número 5, mayo de 2011, páginas A214-A217.

ran formas de sobrevivir la arremetida diaria de ciprofloxacina, lo cual muy probablemente ocurrirá con los años en su ambiente fluvial, y terminaran por pasar su resistencia genética recién adquirida a bacterias patógenas que pudieran constituir una amenaza para la salud humana? Si bien el equipo de Larsson aún no ha catalogado la resistencia a los antibióticos en la población local, la gente de la región se ve continuamente expuesta a microbios resistentes al utilizar el agua del río para la agricultura y para la vida cotidiana en el hogar. "Este es un experimento enorme y alarmante que se está llevando a cabo en la naturaleza", dice Larsson.

No se sabe todavía en qué medida están aislados este tipo de "zonas calientes", pese a que en las últimas décadas los investigadores han instado a la vigilancia global del uso de antibióticos y resistencia a éstos, a través de disciplinas tan diversas como la medicina clínica y la ecotoxicidad. El hecho de que se reúnan estos campos de conocimiento refleja la amplitud de los retos que presenta el rastreo de la resistencia a los antibióticos; sin embargo, las nuevas tecnologías e ideas resultan prometedoras para el futuro próximo.

Cómo superar la falta de coordinación

"Evidentemente, lo que crea los factores básicos que producen la resistencia a los fármacos es el abuso de los antibióticos", señala Mario Raviglione, director del departamento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que tiene a su cargo el control de la tuberculosis; así es tanto en los países desarrollados como en los que se encuentran en vías de desarrollo. Y a pesar de las campañas educativas de los Centros de Control y Prevención de

Enfermedades (en inglés, CDC)³ de Estados Unidos y de otras instituciones que tienen como finalidad mejorar el uso de los antibióticos por los médicos clínicos, la prescripción excesiva continúa siendo un problema por múltiples razones.⁴ Es más, la observancia por parte de los pacientes —por ejemplo, el tomar el tratamiento completo de los antibióticos prescritos— puede ser poco estricta, lo cual conduce a que se desarrollen más organismos patógenos resistentes a los antibióticos.

El uso agrícola de fármacos para consumo humano aumenta aun más la amenaza de la resistencia a los medicamentos. Después de la Segunda Guerra Mundial se comenzó a utilizar los antibióticos para fines tales como fomentar el crecimiento del ganado. A partir de entonces se han encontrado antibióticos —y en algunos casos los genes de resistencia a múltiples fármacos— en el ganado industrial, en los cerdos y en los criaderos de camarón,⁵⁻⁸ se los ha medido en la piel de los pollos que se expenden en los supermercados⁹ e incluso se los ha detectado en huertos de manzanas que son rociados con fármacos originalmente producidos para el consumo humano.¹⁰

En abril de 2011 la OMS eligió como tema del Día Mundial de la Salud la propagación global de la resistencia a los antibióticos, a poco más de una década desde que la organización comenzó a solicitar lineamientos para médicos y pacientes con el fin de evitar que los antibióticos se volvieran obsoletos.¹¹ Un documento publicado por la OMS en 2001 propuso una serie de recomendaciones para los pacientes y para la comunidad en general, los médicos y los farmacéuticos, los hospitales, las empresas agrícolas, los gobiernos nacionales y los sistemas de salud, así como para los productores y promotores de fármacos.¹² Sin embargo, en general "muy pocos países, si es que algunos lo han hecho, han realizado un esfuerzo exhaustivo para aplicar

cualquiera de las medidas incluidas en los lineamientos anteriores", señala Raviglione, quien dirigió los preparativos para el Día Mundial de la Salud de 2011. "¿Por qué los países no las están observando? ¿Por falta de recursos? ¿O es que sus sistemas de salud no son lo suficientemente sólidos? ¿O es debido al costo de los fármacos?"

El 7 de abril de 2011 las organizaciones publicaron una orientación actualizada en materia de políticas para que los países pongan freno a la propagación de la resistencia antibiótica en los entornos de la atención médica.¹³ Esta orientación está dirigida en parte a los médicos y a los hospitales, y en parte a los diseñadores de políticas y a los legisladores. La intención es que el paquete sencillo de recomendaciones de políticas sea fácil de adoptar por los países, dice Raviglione. El enfoque de cuatro niveles de la OMS sobre los problemas de resistencia a los antibióticos también les proporciona a los ministros o secretarios de salud de todo el mundo una plataforma desde la cual solicitar fondos y la atención de los investigadores en su país.

Sin embargo, los países individuales no pueden resolver este problema actuando por sí solos. Durante su presidencia de la Unión Europea, el gobierno sueco destacó la resistencia a los antibióticos, centrando las conversaciones en las soluciones para toda Europa.¹⁴ Por ejemplo, una reunión celebrada en septiembre de 2009 estuvo dirigida a la industria, a los diseñadores de políticas, y a otros sectores centrados en la búsqueda de incentivos para crear nuevos fármacos.¹⁵ Mientras tanto, en Estados Unidos, la Oficina de Medicamentos y Alimentos (FDA) publicó en 2010 el borrador de una guía en la que instaba al uso prudente de los antibióticos médicalemente importantes en el ganado.¹⁶ El Plan Estratégico del Sistema Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos

de 2011-2015 una colaboración entre la FDA, los CDC, el Departamento de Agricultura de Estados Unidos y los departamentos de salud estatales y locales, incluye esfuerzos para fortalecer el muestreo, la cobertura y los esfuerzos de colaboración a nivel tanto nacional como internacional.¹⁷

En 2009 se introdujeron en la Cámara de Representantes¹⁸ y en el Senado¹⁹ proyectos de ley con el fin de abordar el problema de la resistencia a los antibióticos, pero estos proyectos zozobraron. El 9 de marzo de este año la diputada de Nueva York Louise Slaughter hizo un nuevo intento en la Cámara al introducir la ley H.R. 965, la Ley de Preservación de los Antibióticos para el Tratamiento Médico de 2011.²⁰ Otro proyecto de ley introducido en la Cámara, H.R. 6331, la Ley de Generación de Incentivos para Antibióticos de 2010²¹ se proponía crear incentivos para la comercialización de nuevos antibióticos mediante el aceleramiento del proceso de aprobación. La discusión de estos proyectos de ley se prolonga mientras el problema continúa incrementándose a nivel global.

En terreno agreste

La zona caliente de los medicamentos antibióticos de la India no es la única: los investigadores han rastreado medicamentos que fluyen río abajo desde fábricas de China y de Cuba²² y desde plantas de tratamiento de aguas negras en Estados Unidos.^{23,24} También han identificado material genético de resistencia antimicrobiana identificada en las aguas negras tratadas y en el agua de la llave en Michigan y Ohio,^{25,26} y en Suecia los investigadores han documentado recientemente bacterias *Escherichia coli* resistentes a múltiples fármacos en los desechos de las aves migratorias en el Ártico.²⁷

Dada la presencia extendida de antibióticos en el medio ambiente natural,²⁸ no es de sorprender que la resistencia se esté incrementando en

las bacterias y microbios que habitan en él; pero esa resistencia ¿es transferible a los organismos patógenos que afectan a la salud humana? Lo más seguro es que a fin de cuentas la respuesta sea afirmativa: las bacterias, los microbios e incluso los hongos bajo el estrés de altas concentraciones de fármacos podrían tener la capacidad de replicar fragmentos de ADN y tal vez transmitirlos a otras especies de microbios en el ambiente, señala Dave Ussery, profesor adjunto de genómica microbiana de la Universidad Técnica de Dinamarca. Dichos fragmentos, transportados en los integrones, plásmidos y otros módulos genéticos que confieren resistencia, pueden intercambiarse como estampas coleccionables entre los microbios.²⁹

Las ubicaciones y los impactos de los depósitos reservorios de resistencia a los antibióticos en el medio natural siguen siendo enigmáticos,³⁰ no sólo para los seres humanos. Los medicamentos antibióticos y cualquier resistencia adquirida hacia ellos podrían afectar, por ejemplo, el modo en que los microbios se comunican entre sí a través de la "detección de quórum", un bucle de señalización de retroalimentación de proteínas que es clave para la dinámica de la población microbiana.³¹

Sin embargo, hasta hace poco los entornos verdaderamente agrestes han suscitado menos interés en los investigadores, los diseñadores de políticas y los medios de comunicación que la exposición del suelo agrícola: por ejemplo, los ganaderos que manipulan a cerdos tratados con múltiples medicamentos y que terminan presentando cepas resistentes en la piel,³² entre ellas la del *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Los investigadores del Servicio Geológico de Estados Unidos dirigidos por Dana Kolpin también están examinando los desechos animales para determinar de qué concentra-

ciones residuales de antibióticos podrían ser portadores, así como los impactos potenciales sobre la vida microbiana si se extiende el estiércol en los campos agrícolas o si es liberado accidentalmente. Aún no están disponibles los resultados de la investigación de Kolpin, pero un estudio en pequeña escala realizado por otro grupo en busca de los genes de la resistencia en los biosólidos y el estiércol en dos sitios de suelo ha demostrado que los genes, que son resistentes a la tetraciclina y a las sulfonamidas, se transfieren en proporciones diferentes dependiendo del tipo de suelo.³³

Un problema en los ductos de abasto

Otro motivo de preocupación respecto al problema de la resistencia es el hecho de que las compañías farmacéuticas no están descubriendo nuevos antibióticos. El flujo del abasto se encuentra vacío por tres motivos, señala Ingrid Petersson, directora de relaciones científicas de la compañía farmacéutica AstraZeneca. En primer lugar, es difícil encontrar nuevos caminos en materia de microbios e identificar las proteínas necesarias para crear nuevos antibióticos, debido en parte a lo que podría considerarse como un exceso de posibilidades con demasiados factores desconocidos. En segundo lugar, añade, el ambiente normativo es complejo: entre otras cosas, los procesos de aprobación para obtener un fármaco toman mucho tiempo y cuestan una gran cantidad de dinero. Y en tercer lugar, los precios bajos de los antibióticos existentes, muchos de los cuales son genéricos, no son un aliciente para que las compañías inviertan en nuevos medicamentos.

"Los antibióticos existentes, menos recientes son más baratos, y esto dificulta el poner precios realistas a los nuevos antibióticos que proporcionen rendimientos viables de la

inversión", explica Colin Mackay, director de comunicaciones y colaboraciones de la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas, una organización comercial. "Es más, los antibióticos se utilizan sólo de manera aguda, tal vez por una semana o diez días a la vez. Esto hace aun más difícil obtener rendimientos de la inversión; en cambio, los tratamientos para las enfermedades crónicas, por ejemplo, para los padecimientos cardiovasculares o músculo-esqueléticos, se utilizan por períodos prolongados, tal vez por el resto de la vida del paciente."

"El desarrollo de nuevos fármacos ... es una de las cuestiones más críticas que enfrentamos", dice Otto Cars, presidente de ReAct (Acción contra la Resistencia a los Antibióticos), un comité asesor independiente, y profesor de enfermedades infecciosas de la Universidad de Uppsala. Por lo que respecta a la flora intestinal que puede pasar fácilmente de un huésped animal a un huésped humano, y que incluye bacterias entéricas gram-negativas³⁴ tales como *Salmonella*, *Campylobacter*, *Klebsiella*, *E. coli* y *Shigella*, la transferencia horizontal de genes está "avanzando rápidamente ahora", dice. "Este tipo de infecciones provocadas por bacterias gram-negativas ya no son susceptibles de tratamiento; incluso en las partes ricas del mundo hay cepas totalmente resistentes", añade. "Los ductos de abasto de fármacos se encuentran particularmente vacíos para ese espacio."

No obstante, algunas compañías importantes están considerando nuevos antibióticos. Por ejemplo, AstraZeneca está buscando soluciones a la tuberculosis resistente a múltiples fármacos.^{35,36} Las compañías están invirtiendo dinero, algunas veces adquiriendo compañías más pequeñas que han iniciado la investigación o uniendo sus esfuerzos a los de instituciones no lucrativas³⁷ y a los de los investigadores académicos. Petersson señala que en la cumbre de este año

el Grupo Trasatlántico de Trabajo en Resistencia Antimicrobiana,³⁸ constituida por la Unión Europea y los Estados Unidos como parte de la Declaración Cumbre de la Unión Europea y Estados Unidos,³⁹ presentará sugerencias sobre las áreas de cooperación, incluyendo incentivos para que la industria desarrolle nuevos fármacos.

La OMS, los CDC y otras organizaciones nacionales, internacionales y no lucrativas están buscando modelos empresariales alternativos. Una opción, sugiere Cars, podría ser el financiamiento gubernamental, como cuando una dependencia federal invierte en investigación sobre vacunas. Otra opción son los llamados compromisos avanzados de mercado, en los que los gobiernos se comprometen a adquirir medicamentos, garantizando así un mercado. En su nueva orientación en materia de políticas,¹³ la OMS está pidiendo que se hagan compromisos globales y nacionales de desarrollar medicamentos y compartir información sobre los costos nacionales de la inacción y se implementen incentivos de "oferta" y "demanda" para reducir los riesgos inherentes en las fases iniciales de la investigación y el desarrollo y para compensar los riesgos de un mercado incierto, respectivamente.

Cruzando los límites

Para que los médicos atiendan los llamados⁴⁰⁻⁴² a una mejor administración de los medicamentos actualmente disponibles se requerirá que pongan mucha más atención a las tendencias de la resistencia. Lo que hace falta particularmente es vigilancia. "En todo caso, no sabemos lo suficiente sobre los países en vías de desarrollo para comprender la situación: ¿qué bacterias resistentes hay? En Europa y en los Estados Unidos los sistemas de vigilancia están a punto, no así en la mayor parte de África y de Asia," señala Raviglione,

refiriéndose a los sistemas de salud, aunque puede decirse lo mismo de la inspección del medio ambiente.

Europa y Estados Unidos utilizan volúmenes de antibióticos mucho mayores y antibióticos más recientes que los países menos prósperos, que típicamente emplean menos medicamentos, los cuales, además, son de generaciones anteriores, añade Raviglione. Esto indicaría que probablemente esos países no presenten la misma resistencia a los fármacos de la última generación que Europa y Estados Unidos. Sin embargo, persiste la preocupación por la externalización de la producción de fármacos a los países en vías de desarrollo, sobre todo a India y a China, donde la aplicación poco estricta de las regulaciones podría incrementar las probabilidades de que se liberen en el medio ambiente de manera irrestricta ingredientes farmacéuticos activos; de ahí que se lleven a cabo estudios como el de Larsson en Patancheru. Aún no se han estudiado los impactos potenciales de la fabricación de antibióticos más recientes en los países en desarrollo y la posible liberación de sustancias no deseadas en el medio ambiente, señalan los científicos con quienes hablamos para escribir este artículo.

El hacer accesibles los datos a nivel internacional de modo que los equipos estén rastreando los mismos genes y especies en diferentes países puede constituir una vía para atacar el problema de la resistencia a los antibióticos. Julian Davies, profesor emérito de microbiología e inmunología de la Universidad de Columbia Británica, y David Graham, ingeniero ambiental de la Universidad de Newcastle, han estado trabajando en una propuesta de reunir a miembros de las comunidades de investigadores médicos, ambientales y microbiólogos para resolver problemas de la resistencia a los antibióticos. Si reciben financiamiento, sus esfuerzos podrían llevar

a que los centros locales de todos los continentes trabajen en la vigilancia de la resistencia a los antibióticos, busquen soluciones sencillas para prevenir la propagación de los microbios resistentes a los antibióticos dentro de los hospitales y se comuniquen para abordar problemas de resistencia a los antibióticos a escala internacional.

La amplitud interdisciplinaria necesaria para enfrentar los múltiples problemas que nos ocupan ha dado lugar a errores de comunicación que tienen su origen en el vocabulario, señala Graham. Por ejemplo, explica, la palabra *transmisión*: "Para un médico o un ingeniero, transmisión significa migración entre individuos a gran escala, mientras que para un microbiólogo la transmisión es algo que ocurre a una microescala entre las bacterias mismas. Nos llevó [a los diversos miembros de un equipo que está trabajando en la propuesta] un buen rato ponernos de acuerdo sobre un lenguaje común."

Sin embargo, los microbios no tienen muchas de estas barreras de comunicación, y encuentran rápidamente maneras de comunicar la resistencia a medida que el tránsito aéreo acerca a los países... y a las zonas calientes de resistencia a los antibióticos. Algunos de los aspectos globales del problema pueden ilustrarse con la descripción del año pasado de la bacteria NDM-1, una proteína presente en los plásmidos que confiere resistencia a múltiples antibióticos.⁴³ El mecanismo de resistencia viajó de los hospitales de India al Reino Unido a través de pacientes que habían visitado el subcontinente, suponemos, para obtener tratamientos médicos baratos, y regresado a casa. Es más, la bacteria NDM-1 ha aparecido en el agua de la llave y el agua residual fuera de los ambientes hospitalarios de Nueva Delhi, según otro reporte publicado recientemente en *The Lancet Infectious Diseases*,⁴⁴ lo que ha incrementado la preocupación

respecto a su transmisión local en un ambiente urbano.

Herramientas del oficio

Ussery y sus colegas no sólo trabajan para comprender la transferencia de la resistencia a los antibióticos a un nivel básico sino que también están desarrollando herramientas de campo para rastrear los genes de la resistencia a los antibióticos y los microbios que son sus portadores. El equipo incluye a científicos informáticos que buscan algoritmos sencillos que permitan a los investigadores identificar rápidamente las secuencias de genes de resistencia y las especies microbianas resistentes.

Ussery prevé que en el escritorio de todos los médicos haya un aparato que pueda tomar una muestra del paciente y secuenciar el ADN a partir de esa muestra. Dicho aparato, conectado a la Internet o con bases de datos cargadas previamente, podría utilizar la secuencia para identificar los microbios presentes a nivel de género o incluso de especie, y luego localizar los genes de resistencia a determinados fármacos de los cuales pudieran ser portadores. La prueba podría llegar asimismo a predecir la eficacia de medicamentos específicos en los pacientes individuales. Esto podría orientar a los médicos al prescribir el tratamiento o a los hospitales al determinar cuándo poner en cuarentena a un paciente con una cepa resistente particularmente virulenta de una enfermedad infecciosa.

"Algunas máquinas actualmente secuencian una sola molécula [de las bacterias] a partir de una célula. La tecnología ya casi llega allí", señala Ussery, y cita las máquinas de la empresa Oxford Nanopore, capaces de secuenciar un microbio a partir de una célula, que están a punto de ser lanzadas al mercado.

Estas técnicas podrían ser de enorme utilidad para rastrear la resistencia a los antibióticos en el campo, pero su

costo tendría que volverse mucho menor que los costos actuales de mercado de los aparatos, comenta Davies. Los aparatos más recientes, llamados de tercera generación, para identificar los códigos genéticos en un abrir y cerrar de ojos pueden reducir los costos de lectura de un genoma completo a una décima parte o menos de los costos actuales; pero las máquinas seguirán costando cientos de miles de dólares, dice, basándose en la etiqueta del precio de su primera entrada en el mercado por la empresa Pacific Biosciences a finales del año pasado.

En busca de respuestas sencillas

Incluso una herramienta de diagnóstico muy costosa podría salvar muchas vidas, dice Cars, y también salvaría a los antibióticos para su uso clínico: las pruebas rápidas utilizadas diariamente podrían dar lugar a prácticas hospitalarias que ahorrarían tiempo y dinero y a la vez conservaran los antibióticos para tratamiento.

Pero las nuevas tecnologías no son la única herramienta que se requerirá para abordar todos los hilos que se entrelazan en el problema de la propagación de la resistencia a los antibióticos, señalan Cars y otros. Rastrear los genes en los hospitales y en el medio ambiente natural, implementar políticas que limiten el uso de los antibióticos fuera de un ámbito clínico de absoluta necesidad... la lista de deseos sigue.

Y sin embargo, algunas soluciones sencillas parecen estar a la vista: algunos miembros del Congreso de Estados Unidos visitaron Dinamarca recientemente a fin de aprender más acerca de la transición exitosa de ese país para suspender el uso de los antibióticos y promover el crecimiento de los cerdos. Contrariamente a lo que se decía de que el sector agrícola de Dinamarca se había ido a pique después de que se suspendió total-

mente el uso de antibióticos hace cinco años, Frank Møller Aarestrup, de la Universidad Técnica de Dinamarca, y sus colegas reportaron que ese país continúa incrementando su exportación de cerdos sin ayuda de los antibióticos, empleando exclusivamente técnicas mejoradas para la cría de animales.⁴⁵

Esta anécdota subraya el poder de las decisiones de implementar políticas aparentemente sencillas para suscitar cambios inmediatos con consecuencias prometedoras. En ausencia de esos pasos valerosos, "es casi una mera cuestión de tiempo" para que la resistencia a los antibióticos se transfiera a un organismo patógeno que afecte de manera importante la salud humana, señala Ussery.

"Es una situación enormemente frustrante", dice Davies, quien considera que él y sus colegas hablan mucho acerca del problema, pero no hay avances a gran escala. En última instancia, dice, las soluciones sólo pueden derivarse de que se convenza al público general y a los legisladores de que ahora es el momento de actuar.

Naomi Lubick

es una escritora científica independiente que reside en Estocolmo, Suecia y en Folsom, CA. Ha escrito para las revistas *Environmental Science & Technology*, *Nature* y *Earth*.

Referencias y notas

1. Larsson DGJ, et al. Effluent from drug manufactures contains extremely high levels of pharmaceuticals. *J Hazard Mat* 148(3):751–755 (2007); doi:10.1016/j.jhazmat.2007.07.008.
2. Kristiansson E, et al. Pyrosequencing of antibiotic-contaminated river sediments reveals high levels of resistance and gene transfer elements. *PLoS ONE* 6(2):e17038 (2011); doi:10.1371/journal.pone.0017038.
3. CDC. Get Smart for Healthcare [website]. Atlanta, GA:U.S. Centers for Disease Control and Prevention [Centros de Control y Prevención de Enfermedades] (actualizado el 25 de marzo de 2011). Disponible en: <http://tinyurl.com/6jyh49q> [consultado el 6 de abril de 2011].
4. Kuehlein T, et al. Antibiotic prescribing in general practice—the rhythm of the week: a cross-sectional study. *J Antimicrob Chemother* 65(12):2666–2668 (2010); doi: 10.1093/jac/dkq364.
5. Smith TC, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Strain ST398 is present in Midwestern U.S. swine and swine workers. *PLoS ONE* 4(1):e4258; doi:10.1371/journal.pone.0004258.
6. Schmidt CW. Swine CAFOs & novel H1N1 flu: separating facts from fears. *Environ Health Perspect* 117(9):A394–A401 (2009); doi:10.1289/ehp.117-a394.
7. Chapin A, et al. Airborne multidrug-resistant bacteria isolated from a concentrated swine feeding operation. *Environ Health Perspect* 113(2):137–142; doi:10.1289/ehp.7473.
8. Xuan Le T, et al. Antibiotic resistance in bacteria from shrimp farming in mangrove areas. *Sci Total Environ* 349(1–3):95–105 (2005); doi:10.1016/j.scitotenv.2005.01.006.
9. Vincent C, et al. Food reservoir for *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Emerg Infect Dis* 16(1):88–95 (2010); doi:10.3201/eid1601.091118.
10. Re: U.S. EPA Specific Exemption to the Michigan Department of Agriculture for the Use of Gentamicin, Formulated as the Unregistered Product Agry-Gent 10W, on Apples to Control Fire Blight. Letter from Lois Rossi to Brian Verhousgrate, 24 de abril de 2008. Disponible en: <http://tinyurl.com/3e8pcw4> [consultado el 6 de abril de 2011].
11. WHO. World Health Organization Report on Infectious Diseases 2000. Overcoming Antimicrobial Resistance. Mensaje del Director-General, Organización Mundial de la Salud. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud (2000). Disponible en: <http://tinyurl.com/69ugd4k> [consultado el 6 de abril de 2011],
12. WHO. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. Resumen ejecutivo. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud (2001). Disponible en: <http://tinyurl.com/42xdzdx> [consultado el 6 de abril de 2011].
13. WHO. World Health Day 2011: Policy Briefs [página web]. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud (2011). Disponible en: <http://tinyurl.com/3oypb8> [consultado el 6 de abril de 2011].
14. Cars O. Antibiotic Resistance Is a Global Public Health Threat That Can Only Be Solved By a World Working Together. Health–EU Newsletter. Bruselas, Bélgica:Programa Comunitario de Salud Pública, Unión Europea (19 de noviembre de 2009). Disponible en: <http://tinyurl.com/44nnyrw> [consultado el 6 de abril de 2011].
15. The Swedish National Board of Health and Welfare. Antimicrobial Resistance—Inspiration and Exchange of Experience from EU Presidencies. Estocolmo, Suecia: Consejo Nacional para la Salud y el Bienestar de Suecia (Socialstyrelsen) (2010). Disponible en: <http://tinyurl.com/3bbmu5w> [consultado el 6 de abril de 2011].
16. FDA. Draft Guidance #209. The Judicious Use of Medically Important Antimicrobial Drugs in Food-Producing Animals. Rockville, MD: Center for Veterinary Medicine [Centro de Medicina Veterinaria], Oficina de Alimentos y Medicamentos, E.U. Departamento de Salud y Servicios Humanos (28 de junio de 2010). Disponible en: <http://tinyurl.com/352ks4e> [consultado el 6 de abril de 2011].
17. FDA. The National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS) Strategic Plan 2011–2015. FDA-2010-N-0620. Silver Spring, MD: Oficina de Alimentos y Medicamentos, E.U. Departamento de Salud y Servicios Humanos (actualizado el 25 de marzo de 2011).
18. H.R. 1549. Preservation of Antibiotics for Human Treatment Act of 2009. Disponible en: <http://tinyurl.com/dm8by3> [consultado el 6 de abril de 2011].
19. S. 619. Preservation of Antibiotics for Medical Treatment Act of 2009. Disponible en: <http://tinyurl.com/4yc2852> [consultado el 6 de abril de 2011].
20. H.R. 965. Preservation of Antibiotics for Human Treatment Act of 2011. Disponible en: <http://tinyurl.com/6hlwzkg> [consultado el 6 de abril de 2011].
21. H.R. 6331. Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) Act of 2010. Disponible en: <http://tinyurl.com/3cqfavy> [consultado el 6 de abril de 2011].
22. Graham DW, et al. Antibiotic resistance gene abundances associated with waste discharges to the Almendares River near Havana, Cuba. *Environ Sci Technol* 45(2):418–424 (2011); doi:10.1021/es102473z.
23. Phillips PJ, et al. Pharmaceutical formulation facilities as sources of opioids and other pharmaceuticals to wastewater treatment plant effluents. *Environ Sci Technol* 44(13):4910–4916 (2010); doi:10.1021/es100356f.
24. USGS. Manufacturing Facilities Release Pharmaceuticals to the Environment [website]. Washington, DC: Programa de Hidrología de Sustancias Tóxicas, Servicio Geológico de Estados Unidos, Departamento del Interior de Estados Unidos (actualizado el 12 de noviembre de 2010). Disponible en: <http://tinyurl.com/3lxkjg8x> [consultado el 6 de abril de 2011].
25. Xi C, et al. Prevalence of antibiotic resistance in drinking water treatment and distribution systems. *Appl Environ Microbiol* 75(17):5714–5718 (2009); doi:10.1128/AEM.00382-09.
26. Zhang Y, et al. Wastewater treatment contributes to selective increase of antibiotic resistance among *Acinetobacter* spp. *Sci Total Environ* 407(12):3702–3706 (2009); doi:10.1016/j.scitotenv.2009.02.013.
27. Sjölund M, et al. Dissemination of multidrug-resistant bacteria into the Arctic. *Emerg*

- Infect Dis 14(1):70–72 (2008); doi:10.3201/eid1401.070704.
28. Rosenblatt-Farrell N. The landscape of antibiotic resistance. Environ Health Perspect 117(6):A244–A250 (2009); doi:10.1289/ehp.117-a244.
29. Aarestrup FM, ed. Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin. Washington, DC:ASM Press (2006).
30. Allen HK, et al. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. Nature Rev Microbiol 8(4):251–259 (2010); doi:10.1038/nrmicro2312.
31. Yim G, et al. The truth about antibiotics. Int J Med Microbiol 296(2–3):163–170 (2006); doi:10.1016/j.ijmm.2006.01.039.
32. Silbergeld EK, et al. Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health. Annu Rev Public Health 29:151–169 (2008); doi:10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090904.
33. Munir M, Xagorarakis I. Levels of antibiotic resistance genes in manure, biosolids, and fertilized soil. J Environ Qual 40(1):248–255 (2011); doi:10.2134/jeq2010.0209.
34. Las bacterias gram negativas, cuyas membranas son más delgadas, tienden más a desarrollar resistencia que las bacterias gram positivas, de membranas más gruesas.
35. AstraZeneca. Dedicated TB Research [website]. Södertälje, Sweden:AstraZeneca Global (2011). Disponible en: <http://tinyurl.com/679gx84> [consultado el 6 de abril de 2011].
36. AstraZeneca. Bacterial Resistance to Antibiotics is a Global Health Threat. Creative Collaboration is the Key to Successfully Meeting the Challenge [página web]. Södertälje, Sweden:AstraZeneca Global (updated 1 Nov 2010). Disponible en: <http://tinyurl.com/3hr9tp4> [consultado el 6 de abril de 2011].
37. Resources for the Future Launches Global Antibiotic Resistance Initiative [press release]. Seattle, WA: Fundación Bill y Melinda Gates (7 de enero de 2009). Disponible en: <http://tinyurl.com/6cvood4> [consultado el 6 de abril de 2011].
38. ECDC. Trans Atlantic Task Force on Antimicrobial Resistance—TATFAR [website]. Estocolmo, Suecia: Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (2005–2011). Disponible en: <http://tinyurl.com/5sdxlpm> [consultado el 6 de abril de 2011].
39. Swedish Presidency of the European Union [website]. 2009 EU-U.S. Summit Declaration. Estocolmo, Suecia: Secretaría de Comunicaciones de la Presidencia de la Unión Europea de Suecia, Oficina del Primer Ministro de Suecia (2009). Disponible en: <http://tinyurl.com/3u9ndv5> [consultado el 6 de abril de 2011].
40. ECDC. European Antibiotic Awareness Day [website]. Estocolmo, Suecia: Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (2005–2011). Disponible en: <http://tinyurl.com/5to66ko> [consultado el 6 de abril de 2011].
41. ReAct. Antibiotic Awareness Day—Not Only in Europe [press release]. Uppsala, Suecia:ReAct, Universidad de Uppsala (22 de diciembre de 2010). Disponible en: <http://tinyurl.com/6zmjau9> [consultado el 6 de abril de 2011].
42. ECDC. ECDC Marks World Health Day 2011 with Situation Update on Antimicrobial Resistance in Europe [press release]. Estocolmo, Suecia: Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (19 de abril de 2011). Disponible en: <http://tinyurl.com/ykpjtlz> [consultado el 19 de abril de 2011].
43. Kumarasamy KK, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. Lancet Infect Dis 10(9):597–602 (2010); doi:10.1016/S1473-3099(10)70143-2.
44. Walsh TR, et al. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. Lancet Infect Dis; doi:10.1016/S1473-3099(11)70059-7 [publicado en línea el 7 de abril de 2011].
45. Aarestrup FM, et al. Changes in the use of antimicrobials and the effects on productivity of swine farms in Denmark. J Am Vet Med Assoc 217(7):726–733 (2010); doi:10.2460/ajvr.217.7.726.

El fracaso no es fatal, pero la incapacidad de cambiar puede serlo.

John R. Wooden, entrenador de baloncesto (1910-2010)

El tabaquismo y el humo de segunda mano Estimación global de la carga de HSM*

No importa cómo se le llame en las diversas partes del mundo —tabaquismo pasivo, humo ambiental de tabaco o humo de segunda mano (HSM)—, la exposición a las emisiones de

humo de tabaco de los fumadores fue causa de muerte prematura de aproximadamente 603,000 personas en el año 2004, según un equipo de investigadores académicos y de la Organización Mundial de la Salud

(OMS).¹ Mattias Öberg, del Instituto Karolinska, dirigió la primera evaluación global de la carga de HSM, que fue patrocinada por el Consejo Nacional de Salud y Bienestar de Suecia y Filantropías Bloomberg.

A mediados de los 1980 se confirmó por primera vez que el HSM tiene efectos adversos sobre la salud.² Actualmente, entre los efectos asociados se incluyen enfermedades del corazón, cáncer de pulmón, empeoramiento del asma, síndrome de muerte súbita infantil, etc. Sin embargo, hasta ahora no se han recopilado en

*Publicado originalmente en *Environmental Health Perspectives*, volumen 119, número 2, febrero de 2011, página A66

gran escala datos sobre las muertes y enfermedades de los no fumadores.

"Se han hecho antes cálculos del impacto del HSM en países específicos", señala el epidemiólogo Jonathan Samet, de la Universidad del Sur de California, quien no participó en el nuevo estudio. "El nuevo artículo de Öberg y sus colegas es importante porque presenta un panorama global."

Los investigadores buscaron datos confiables sobre el hábito de fumar por sexo y edad en la literatura científica, en los reportes sobre salud pública y en las bases de datos gubernamentales. En los casos en que no existían los datos necesarios, creaban modelos para extrapolar de regiones bien estudiadas a países con poca disponibilidad de datos. Una importante fuente de datos sobre la exposición de los niños al humo de tabaco fue la Encuesta Global de Tabaquismo Juvenil,³ copatrocinada

por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos en más de 120 países. Esta encuesta escolar se administra anualmente a niños y adolescentes de 13 a 15 años de edad para evaluar el uso de productos de tabaco y exposición al HSM en los niños.

Öberg señala que el equipo adoptó un enfoque conservador en su evaluación. Por ejemplo, los investigadores optaron por no incluir muertes o enfermedades para las cuales no hubiera evidencias claras y contundentes de una relación causal con la exposición al HSM (una de estas enfermedades es el derrame cerebral). Excluyeron aquellas enfermedades que han sido vinculadas causalmente al HSM cuando no se contaba con estadísticas internacionales de salud comparables (un ejemplo fue el del síndrome de muerte infantil súbita). El equipo tampoco incluyó el cáncer de

mama premenopáusico, puesto que la relación entre esta enfermedad y el HSM sigue suscitando controversias en la comunidad científica.⁴

"Es difícil encontrar datos verdaderamente exactos [para algunos de estos resultados]," dice Öberg. Es más, añade, algunos de los efectos apenas pueden relacionarse directamente con la exposición al HSM. Por ejemplo, a pesar de que hay evidencias de peso que sugieren vínculos entre el derrame cerebral, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el HSM, no se han confirmado estos vínculos mediante metaanálisis epidemiológicos convincentes.¹

También ha sido difícil encontrar datos sobre la exposición al HSM en revisiones por pares de alta calidad; se cuenta con muchos más datos sobre el número de fumadores activos, señala Öberg. Añade que, si bien es probable



El HSM alrededor del Mundo¹

Proporción de muertes atribuidas al HSM*

Mujeres 47%
Niños 28%
Hombres 26%

Proporción de AVAD (es decir, carga de la enfermedad)*

Niños 61%
Mujeres 24%
Hombres 16%

Porcentaje de no fumadores expuestos al HSM

Niños 40%
Mujeres 35%
Hombres 33%

*Los porcentajes están redondeados y no suman un total de 100.

que los fumadores se vean afectados por el tabaquismo pasivo, no se los incluyó en la evaluación principal realizada por el equipo. Si se los hubiera incluido, el índice de mortalidad estimado se habría incrementado en un 30% aproximadamente; se incluyó a ex fumadores; sin ellos, el número total de muertes habría disminuido en un 17 por ciento.¹

Al final, el equipo estimó que la proporción global de personas expuestas al HSM en diversos entornos en el año 2004 fue del 40% del total de los niños (definidos como de entre 0 y 14 años de edad), el 33% de los hombres no fumadores y el 35% de las mujeres no fumadoras en todo el mundo. Pero esas proporciones variaban en las diversas regiones según los hábitos de fumar, según si la población era urbana o rural, según las regulaciones del país y según otros factores. Por ejemplo, se estimó que en la región que incluye a Bielorrusia, Estonia, Hungría, Kazajistán, Letonia, Lituania, la República de Moldavia, la Federación Rusa y Ucrania, alrededor de dos tercios de los fumadores de todos los grupos de edad y sexo se hallaban expuestos. En el sur y el noreste de África se estimó que sólo 12% de los niños estaban expuestos, y el porcentaje de hombres y mujeres expuestos era aun menor.¹

La carga de morbilidad por exposición al HSM, medida en años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), también variaba según la región, y se estimó que era más elevada en los países de bajos ingresos en el sureste de Asia y en el este del Mediterráneo, en comparación con Europa. En la mayoría de los adultos las enfermedades eran sobre todo asma e isquemia del corazón.¹

Lo que más llama la atención es que los niños de 5 años de edad resultaron ser quienes más padecen infecciones respiratorias en los países más pobres, donde la desnutrición y la falta de atención médica adecuada

No importa qué supuestos se utilicen, el impacto [del HSM] sobre la salud de niños y adultos sigue siendo de gran importancia para la salud pública.

Bart Ostro

Centro de Investigación
de Epidemiología Ambiental

puede conducir a índices de morbilidad y mortalidad más elevados en niños con otros problemas de salud que se exacerbaban con la exposición al HSM. El equipo calculó que en general los niños padecen 61% de la carga total de enfermedades causadas por el HSM.¹

“Los niños siguen estando expuestos en casa”, aun en aquellos países que cuentan con leyes que prohíben fumar en lugares públicos, dice Heather Wipfli, experta en políticas de la Universidad de California del Sur y coautora, junto con Samet, de un comentario sobre las nuevas investigaciones publicado en *The Lancet*.⁵ Sin embargo, Wipfli considera que la exposición al HSM es en gran medida un problema de las mujeres: únicamente 10% de las mujeres de todo el mundo fuma, explica, pero de los 603 000 no fumadores que murieron en 2004 por el HSM, 47% fueron mujeres (mientras que 26% fueron hombres, y 28%, niños de ambos sexos).¹

Una buena noticia, dice Wipfli, es que el porcentaje de mujeres fumadoras en China ha permanecido bajo, pese a la preocupación de la comunidad de salud pública en el sentido de que la industria del tabaco pudiera buscar un mercado entre las mujeres: tradicionalmente las mujeres allí no han sido fumadoras, y esto es algo que la creciente riqueza y el creciente comercialismo podría haber cambiado. No obstante, en Europa y Asia, y en particular en los países de bajos ingresos situados en esas regiones y en los países donde casi

todos los padres de familia fuman en casa, los niveles de exposición al HSM entre los no fumadores generalmente son sumamente elevados, dice Wipfli. Ella y Samet instan a que se implementen plenamente los diversos componentes del Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaquismo de la OMS (un tratado internacional que opera tanto sobre el abasto como sobre la demanda de tabaco), así como políticas y programas educativos relacionados.

La OMS presentará el año próximo un reporte sobre el número de naciones que han establecido la prohibición de fumar en los espacios públicos, incluyendo los lugares de trabajo y restaurantes, señala Armando Peruga, director del programa de la Iniciativa por un Mundo Libre de Tabaco de la OMS y coautor del reporte publicado en *The Lancet*.¹ Peruga dice que el equipo necesita trabajar más para refinar sus cálculos y reunir más datos sobre los países individuales, en particular sobre aquellos para los cuales no se cuenta en absoluto con datos reportados sobre el tabaquismo; espera que el equipo pueda completar estos cálculos en un año más o menos.

Mientras tanto, el nuevo estudio es “un impresionante esfuerzo por producir un cálculo de los efectos globales del humo de segunda mano”, dice Bart Ostro, científico investigador del Centro de Investigación en Epidemiología Ambiental (CREAL) de Barcelona, en licencia temporal de la Agencia de Protección al Medio Ambiente de California. Ostro

comenta que las conclusiones del equipo están basadas en el empleo de un método epidemiológico bien establecido y que se "utilizaron muchos estudios que han sido objeto de numerosas revisiones por pares en el pasado", incluyendo el reporte de 2006 de la Inspectoría General de Salud (Surgeon General) de Estados Unidos, que tuvo gran influencia, y un reporte similar de la Agencia de Protección al Medio Ambiente de California publicado en 2005. El análisis de sensibilidad realizado por los investigadores "demuestra que, no importa qué supuestos se utilicen, el impacto sobre niños y adultos sigue siendo de gran importancia para la salud pública", añade Ostro.

Pese a las lagunas en los datos, el número estimado es "una cifra relevante para las políticas y que debiera motivar a la acción", dice Samet. "El propósito de estos ejercicios es proporcionar una orientación general

y una comprensión de la magnitud de la carga de enfermedad... y de en qué medida podría evitarse mediante estrategias preventivas."

Naomi Lubick

es una escritora científica independiente que reside en Estocolmo, Suecia, y en Folsom, CA. Ha escrito para las revistas *Environmental Science & Technology*, *Nature* y *Earth*.

Referencias y notas

1. Öberg M, et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 377(9760):139–146 (2011); doi:10.1016/S0140-6736(10)61388-8.
2. DHHS. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke. A report of the Surgeon General. Atlanta, GA:US Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service, US Department of Health and Human Services (2006). Disponible en: <http://tinyurl.com/o9d8r> [consultado el 6 de enero de 2011].
3. CDC/WHO. Global Youth Tobacco Survey (GYTS). Atlanta, GA:US Centers for Disease Control and Prevention; Geneva, Switzerland:World Health Organization. Disponible en: <http://tinyurl.com/27qvy2q> [consultado el 6 de enero de 2011].
4. El informe de 2006 de la Inspectoría General de Salud de EU concluyó que la literatura científica no había podido establecer hasta el momento una conexión firme entre el cáncer de mama y el humo de segunda mano. Sin embargo, en una evaluación sobre efectos de salud en apoyo de una propuesta para identificar el HSM como un contaminante tóxico ambiental, la Agencia de Protección Ambiental de California concluyó que el peso de la evidencia soportaba una relación causal entre la exposición al HSM y el cáncer de mama en mujeres jóvenes (State of California Air Resources Board. Appendix III. Proposed Identification of Environmental Tobacco Smoke as a Toxic Air Contaminant. Part B—Health Effects. Sacramento, CA:California Environmental Protection Agency [2005].) Disponible en: <http://tinyurl.com/2wdv2mp> [consultado el 6 de enero de 2011].
5. Wipfli HL, Samet JM. Second-hand smoke's worldwide disease toll. *Lancet* 377(9760):101–102 (2011); doi:10.1016/S0140-6736(10)61922-8.