

EDITORIAL

IMPACTO DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS EN EL DESARROLLO DE LA MEDICINA CONTEMPORÁNEA

GUILLERMO PRADA, MD, MACP, FIDSA

*Jefe de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá
Universidad de los Andes, Bogotá D.C., Colombia*

En los albores del siglo XXI, las enfermedades infecciosas constituyen la segunda causa de muerte, la primera de años perdidos de vida saludable por discapacidad en el mundo y la tercera de muerte en los Estados Unidos. Entre las infecciones que causan mayor mortalidad a nivel mundial, predominan las del tracto respiratorio inferior, el VIH/Sida, las enfermedades diarreicas, la tuberculosis y la malaria (1,2). Esta situación tan dramática contrasta con las predicciones de algunos como el "Cirujano General de los Estados Unidos", William H. Stewart, quien en diciembre de 1967, al contemplar los beneficios logrados por los antibióticos y las vacunas, declaró la victoria contra la amenaza de las enfermedades infecciosas. Sugirió por tanto, que su nación debía cambiar su atención y sus recursos hacia el manejo de un reto mucho más importante como el de las enfermedades crónicas (3,4).

La historia reciente de las enfermedades infecciosas se remonta a principios del siglo XX, cuando su diagnóstico y manejo requerían por vez primera de una identificación rápida de los microorganismos, acompañada del uso frecuente de la serotipificación y de otras pruebas especializadas. La administración de antiseros para el tratamiento de las complicaciones de la infección y de las que sucedían en cirugía, requerían habilidad, integración de los servicios de laboratorio y supervisión clínica muy estrecha. Todos los médicos, para propósitos prácticos, tenían que conocer con detalle este tipo de tratamientos. Sin embargo, con el desarrollo de herramientas complejas como el uso de numerosos antiseros contra el neumococo, de la necesidad de aislar y de subtipificar cada cepa, del uso más amplio del neumotórax y de la toracoplastia para la tuberculosis, además de la terapia febril contra la sífilis, se comenzaron a crear centros clínicos especializados que se apartaban del curso de la medicina clínica general (5).

La era de la quimioterapia específica se inicia en el amanecer del siglo XX con el desarrollo, por parte de

Erlich, de los arsenicales para el tratamiento de la sífilis y de otras sustancias para el tratamiento de enfermedades causadas por protozoarios. Debido a que muchos de estos compuestos orgánicos eran pigmentos que se unían a metales pesados, que luego se liberaban contra los microorganismos invasores, Erlich y sus sucesores continuaron con el estudio de la acción antimicrobiana de estos elementos (5). Posteriormente, en 1935, Gerhard Domagk encontró que un pigmento denominado Prontosil curaba las infecciones estreptocócicas en animales de experimentación. Resultados similares se encontraron en infecciones en humanos (6). Luego se demostró que el Prontosil se metabolizaba en el organismo dando lugar a un derivado llamado sulfanilamida.

Durante la segunda guerra mundial, un grupo de Oxford, liderado por Howard Florey, reexaminó un número de productos potencialmente útiles como antibióticos, incluyendo un derivado del moho *Penicillium* que había sido descubierto por Alexander Fleming. Este hallazgo no había sido explotado, en parte porque la visión de Fleming sobre su valor parece haber sido limitada y en parte, porque el material mismo era lábil y difícil de aislar y de purificar (5). Ernst B. Chain, Edward Abraham y sus asociados se dedicaron a estudiar detalladamente este material, llamado penicilina por Fleming. En la medida en que las propiedades químicas y terapéuticas de la penicilina comenzaron a discernirse, su desarrollo pasó a los Estados Unidos, en donde existían los recursos para su manufactura a gran escala (7,8).

Al mismo tiempo, algunos hombres de ciencia dedicados a la microbiología de suelos, como Selman Waksman, Rene Dubos y otros, encontraron algunas sustancias que fueron denominadas antibióticos por el mismo Waksman. Él mismo descubrió posteriormente la estreptomycin (9). En poco tiempo, los avances en el análisis químico permitieron la posibilidad de alterar las moléculas de los antibióticos

con el fin de hacerlos más efectivos y menos tóxicos. Los descubrimientos del cloranfenicol, de las tetraciclinas, de la eritromicina, de las diversas penicilinas substituidas, de las cefalosporinas y sus derivados, de las rifamicinas y de muchos otros, han continuado desde entonces. Nadie podría negar que estos medicamentos se hayan convertido en los mayores salvavidas en toda la historia médica (5).

Los agentes antimicrobianos cambiaron el mundo contemporáneo. Enfermedades que antes causaban mortalidad y morbilidad en gran escala fueron puestas bajo control y varias generaciones han crecido sin el temor de una muerte cercana causada por infecciones comunes. Sin embargo, el lustre de la era antimicrobiana pronto comenzó a empañarse en la medida en que primero las bacterias, luego los hongos y posteriormente los virus, comenzaron a desarrollar resistencia a los antibióticos. La notable capacidad de los microorganismos para adaptarse ante la agresión se pone de manifiesto cuando se observa la increíble capacidad de las bacterias para modificar su ADN mediante mutación cromosomal y para adquirir genes de resistencia mediante conjugación, transformación y aún transducción (10). No existen al parecer límites a las capacidades de algunos microorganismos para desarrollar resistencia. Inicialmente esta apareció en el medio hospitalario (*S. aureus* resistente a meticilina, *enterococos* resistentes a vancomicina, beta-lactamasas de espectro extendido, metalo-beta-lactamasas, beta-lactamasas amp-C, mutación del sitio de acción de fluroquinolonas y bombas de eflujo); sin embargo se ha extendido a las infecciones de la comunidad: *S. pneumoniae* resistente a penicilina y macrólidos y *S. aureus* meticilino-resistente son cada vez más comunes en la infección extra-hospitalaria (11).

La resistencia bacteriana ha sido estimulada por el uso inapropiado de los antibióticos en la práctica médica; si bien el uso indiscriminado de los antimicrobianos por parte de la industria y de la agricultura han jugado un rol fundamental, la falta de cooperación del cuerpo médico para aceptar medidas que restrinjan y controlen la prescripción indiscriminada y la dosificación inapropiada debe analizarse muy seriamente (10). La diseminación inexorable de la resistencia podría llegar a tornarse en un problema de dimensiones incalculables, particularmente cuando la línea de producción de nuevos agentes es bastante limitada. La correlación entre resistencia *in vitro* y falla terapéutica es imperfecta, pero la resistencia sin duda alguna incrementa la mortalidad, morbilidad y los costos de la atención médica (12). Todo lo anterior ha llevado a que los gobiernos y las agencias de salud estén promoviendo una disminución y un uso más apropiado de los antimicrobianos, un mejor

control de la infección y la creación de estímulos para el desarrollo de nuevos antibióticos por parte de la industria farmacéutica. La evidencia de que una buena prescripción pueda reducir la resistencia no es aún sólida y aunque los cambios en los regímenes hospitalarios pueden reducir un problema de resistencia específico, otras bacterias oportunistas van a llenar el nicho que dejan vacante las otras. En general, lo mejor que podría esperarse sería un balance mejorado entre la acumulación de resistencia y el desarrollo de nuevos antibacterianos (12).

Irónicamente, los notables avances de la medicina contemporánea, favorecidos justamente por la disponibilidad de tratamientos antimicrobianos apropiados, han creado poblaciones enormes de hospederos inmunocomprometidos. Estas a su vez requieren tratamientos con antibióticos nuevos y más poderosos. A lo anterior se une el crecimiento en espiral de una población mundial cada vez más vieja y que cada vez demanda más cuidados intensivos con catéteres, hiperalimentación y ventiladores, terapias agresivas para el cáncer, transplantes de órganos sólidos y de médula ósea y que requiere cirugías cardíacas, abdominales y otras de alta complejidad. Si bien todos damos sentada la existencia de todos estos progresos de la tecnología médica actual, su continuidad dependerá en gran parte de la disponibilidad de antibióticos efectivos en el futuro cercano (13).

Referencias

1. The World health report 2000-health systems: improving performance. Geneva: World Health Organization, 2000.
2. Pinner RW, Teutsch SM, Simonsen L, et al. Trends in infectious diseases mortality in the United States. *JAMA* 1996;275:189-93.
3. Garrett L. The coming plague. New York: Farrar, Straus & Giroux, 1994.
4. Fauci AS. Infectious diseases: considerations for the 21st. century. *Clin Inf Dis* 2001;32:675-85.
5. Kass EH. History of the specialty of infectious diseases in the United States. *Ann Int Med* 1987;106:745-756.
6. Domagk G. A contribution to the chemotherapy of bacterial infections. *Rev Inf Dis* 1986;8:163-166.
7. Hobby GL. Penicillin: Meeting the Challenge. New Haven: Yale University Press; 1985.
8. Clark RW. The life of Ernst Chain: Penicillin and Beyond. London: Weidenfeld and Nicolson; 1985.
9. Woodruff HB, ed. Scientific Contributions of Selman A. Waksman: Selected Articles Published in Honor of his 80th Birthday. New Brunswick, New Jersey: Rutgers University Press; 1968.
10. Wood MJ, Moellering RC. Microbial resistance: Bacteria and more. *Clin Inf Dis* 2003;36:S2-S3.
11. Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Inf Dis* 2003;36:S42-S50.
12. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology and impact. *Clin Inf Dis* 2003;36:S11-S23.
13. Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Disease Society of America. *Clin Inf Dis* 2008;46:000-000.