

Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud"

Antimicrobial resistance: evolution and current perspectives in the context of the "One health" approach

Dianelys Quiñones Pérez

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK). La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno mundial emergente al constituir uno de los problemas en salud más graves en la actualidad. La introducción de los antibióticos en la práctica clínica y su uso irracional propició una pronta aparición de mecanismos de resistencia en bacterias y posteriormente en virus, parásitos y hongos.

Objetivo: realizar una revisión actualizada sobre la resistencia antimicrobiana, factores relacionados, mecanismos, perspectivas actuales ante enfoque "Una Salud" y la posición de Cuba ante el llamado de la OMS.

Métodos: se realizó una búsqueda de literatura en diferentes bases de datos como Pubmed, SciELO, Science Direct, Google Académico, MEDLINE y en los sitios web de la OPS/OMS sobre los temas de resistencia microbiana, enfoque "Una Salud" y uso de antimicrobianos. Se consultaron artículos originales y de revisión publicados entre 1998 y 2017.

Resultados: se analizó y argumentó la información colectada sobre los temas objetos de revisión. Esto se llevó a cabo bajo un enfoque integrador desde la situación actual en la salud humana, veterinaria y agricultura. Se expuso, además la posición de Cuba en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos.

Conclusiones: la resistencia a los antimicrobianos constituye una grave amenaza para la salud mundial que requiere de acciones mundiales multisectoriales para reducir su diseminación y mitigar los efectos negativos de las bacterias, virus, hongos y parásitos resistentes que afectan a los seres vivos en diferentes ecosistemas. El compromiso político de los gobiernos con el apoyo de los diferentes actores es esencial en el cumplimiento de las acciones. Cuba responde, positivamente, al llamado de la OMS, FAO y OIE con fortalezas y desafíos.

Palabras clave: resistencia antimicrobiana; enfoque "Una Salud"; Cuba.

ABSTRACT

Introduction: antimicrobial resistance is an emerging global phenomenon constituting one of the most serious health problems at present. Incorporation of antibiotics into clinical practice and their irrational use resulted in the quick appearance of resistance mechanisms first in bacteria and then in viruses, parasites and fungi.

Objective: conduct an updated review about antimicrobial resistance, related factors, mechanisms, current perspectives in the context of the "One health" approach, and the position of Cuba in response to the call of WHO.

Methods: a literature review was conducted in various databases, such as PubMed, SciELO, Science Direct, Google Scholar and MEDLINE, as well as in the PAHO / WHO websites, about the topics microbial resistance, "One health" approach, and the use of antimicrobials. Original and review papers were consulted which had been published between 1998 and 2017.

Results: the information collected about the review topics was analyzed and processed applying an integrating approach from the perspective of the current situation of human, veterinary and agricultural health. The position of Cuba in the struggle against antimicrobial resistance was also discussed.

Conclusions: antimicrobial resistance is a serious threat to global health requiring the collaborative effort of multiple disciplines worldwide to reduce its spread and mitigate the negative effects of resistant bacteria, viruses, fungi and parasites affecting living organisms from the different ecosystems. The political commitment of governments with the support of the various actors is essential for the successful fulfillment of actions. Cuba responds affirmatively to the call of WHO, FAO and OIE with strengths and challenges.

Keywords: antimicrobial resistance; "One health" approach; Cuba.

INTRODUCCIÓN

La era antibiótica, emprendida en 1940, revolucionó para siempre el campo de las enfermedades infecciosas dejando atrás la etapa pre-antibiótica, iniciada hace más de 2 500 años en China.¹ Desafortunadamente, la evolución en la producción de antimicrobianos se ha acompañado de un incremento marcado de la resistencia de bacterias, hongos, parásitos, incluso virus, a diferentes familias de estos. Por tal razón, la OMS ha designado la resistencia antimicrobiana (RAM) como una de los

tres problemas más importantes que enfrenta la salud humana en este siglo al constituir una de las mayores amenazas para la salud mundial.²

La situación se recrudece ante el mínimo incentivo de la industria farmacéutica de producir nuevos antimicrobianos en la última década. Lo cual está motivado por la poca rentabilidad de este grupo de fármacos en comparación con otros usados en terapia de enfermedades crónicas como la diabetes, la hipertensión arterial y las infecciones crónicas, donde se introducen fármacos muy caros.³⁻⁵ Esto no cambiará hasta que se asocien mejor la salud pública con los incentivos comerciales.⁶

Una de las pautas recomendadas por la OMS ha sido mejorar las iniciativas para favorecer la investigación para el desarrollo de nuevos fármacos y la mejora de los existentes. Entre ellas, la publicación de la primera lista de patógenos prioritarios resistentes a los antibióticos,⁷ en la que enmarcan 12 familias de bacterias consideradas como las más peligrosas para la salud humana y sobre las cuales recae la necesidad de promover la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos:

Prioridad 1: crítica. *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenémicos, Enterobacteriaceae resistentes a los carbapenémicos y productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Prioridad 2: elevada. *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina, *Staphylococcus aureus*, resistente a la metilicina con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina, *Helicobacter pylori* resistente a la claritromicina, *Campylobacter* spp. resistente a las fluoroquinolonas, *Salmonella* resistentes a las fluoroquinolonas y *Neisseria gonorrhoeae* resistente a la cefalosporina y resistente a las fluoroquinolonas.

Prioridad 3: media. *Streptococcus pneumoniae*, no sensible a la penicilina, *Haemophilus influenzae*, resistente a la ampicilina y *Shigella* spp, resistente a las fluoroquinolonas.

Debido a la alarmante y rápida propagación a nivel mundial de estas bacterias multirresistentes y su repercusión en la prolongación de estancias hospitalarias, incremento de los costos médicos, aumento de la mortalidad, así como su repercusión en la medicina veterinaria, seguridad alimentaria y el medio ambiente se requieren esfuerzos y acciones locales, nacionales y mundiales para su contención.

Por tal motivo, en mayo de 2015 la 68ª Asamblea Mundial de la Salud adoptó el Plan de Acción Mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos, que materializa el consenso mundial acerca del grave peligro que entraña este fenómeno para la salud humana.⁸

El compromiso y la participación de los gobiernos es clave para el desarrollo y cumplimiento de este plan que incluye cinco acciones principales: concienciar y sensibilizar a la población acerca de la resistencia a los antimicrobianos; mejorar la vigilancia y la investigación; reducir la propagación de las infecciones mediante medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención de las infecciones; optimizar el uso de antibióticos en la atención de la salud humana y animal y aumentar la innovación y la inversión.⁹

El objetivo del presente trabajo es exponer una actualización del problema de la resistencia antimicrobiana, principalmente a antibacterianos, a nivel mundial y nacional desde el descubrimiento de los antibióticos, factores y mecanismos relacionados y, las perspectivas actuales de contención ante el enfoque "Una Salud".

MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda de información en diferentes bases de datos como Pubmed, SciELO, Science Direct, Google Académico, MEDLINE y en los sitios web de la OPS/OMS, FAO y OIE sobre los temas de resistencia microbiana (inicio de la antibioticoterapia, aparición y evolución de la RAM, mecanismos enfoque de Una Salud para su contención y uso de antimicrobianos).

Se consultaron artículos originales y de revisión publicados entre 1998 y 2017. Se utilizaron palabras clave en español e inglés relacionadas con la temática. Una vez seleccionados los artículos a incluir en la revisión se realizó una lectura y análisis crítico de la información necesaria para la redacción del manuscrito que actualiza y argumenta sobre la problemática actual de la RAM.

DESARROLLO

EVOLUCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS

Sin dejar de reconocer los experimentos de Paul Ehrlich que condujeron al descubrimiento de las arfenaminas, primer triunfo importante de la quimioterapia en el siglo XX, la era moderna de la terapéutica antimicrobiana se inició en 1934 con la descripción por Gerhard Domagk de la efectividad de la primera sulfonamida en el tratamiento de las infecciones experimentales por estreptococos. Sin embargo, la llamada "Edad de Oro" de los antibióticos comienza en 1941 con la producción de la penicilina a gran escala y posteriormente el desarrollo de nuevos antibióticos como la estreptomina (1944), cloranfenicol (1947) y la aureomicina (1948).¹

En la década del 50 aparece la eritromicina y la vancomicina. En la del 60, gentamicina, ampicilina, cefalotina y amikacina. Así, sucesivamente, continúa la evolución de la producción de nuevos antibióticos, algunos de los cuales se muestran en la [figura 1](#). Luego del año 2000, se registra la aparición de quinolonas de espectro ampliado.¹¹

Alexander Fleming, desde que recibió el Premio Nobel de Medicina en el año 1945, advirtió sobre el fenómeno de la resistencia cuando expresó "Llegará un momento en que la penicilina podrá ser comprada por cualquiera en los negocios. Existe el peligro de que un hombre ignorante pueda fácilmente aplicarse una dosis insuficiente de antibiótico y, al exponer a los microbios a una cantidad no letal del medicamento, los haga resistentes".¹²

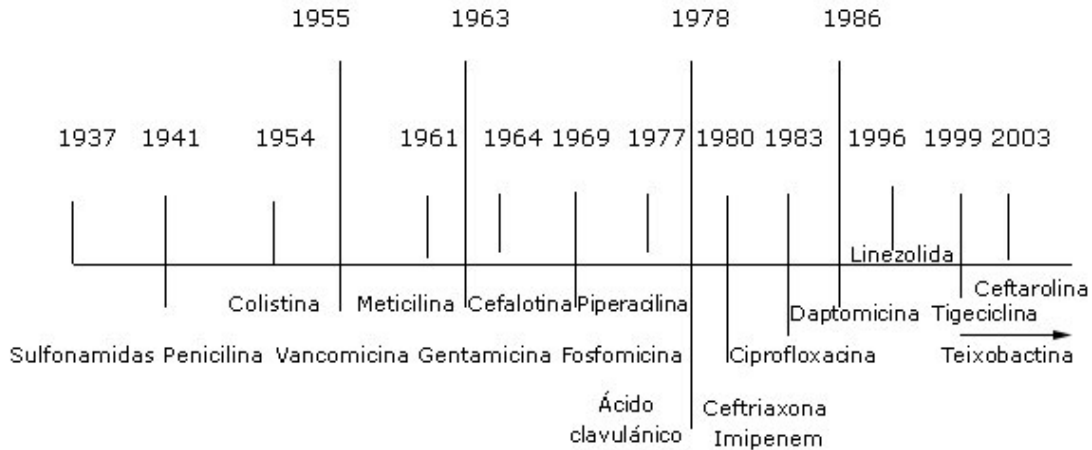


Fig. 1. Evolución en la producción de antibióticos a nivel mundial en diferentes décadas.

Lamentablemente, el ser humano no concientizó esta alerta y muy pronto aparecieron los primeros aislamientos resistentes como parte de la evolución natural de las bacterias en su adaptación al medio ambiente. Este fenómeno se aceleró con el tiempo por el uso inadecuado de antibióticos en diferentes ecosistemas, favorecido por la falta de normas y fiscalización del uso de estos; así como, tratamientos deficientes, ventas sin receta médica o a través de Internet, comercialización de antimicrobianos falsificados o de mala calidad y la falta de control de residuos de antimicrobianos en plantas de producción.¹³

En la década del 50, se descubre la capacidad de los antibióticos de contribuir al crecimiento de los animales de interés económico (ganadería, avicultura) lo que constituyó el inicio histórico del uso como promotores del crecimiento¹¹

Se reporta que en EE. UU., el uso de antibióticos en los animales para su alimentación representa el 80 % de todos los antibióticos consumidos, donde el 74 % de estos se administra con el alimento, y no para tratar o prevenir la infección. Por otra parte, el 62 % de los antibióticos usados en animales está representado por fármacos de importancia terapéutica en el humano. En esta población la indicación de la antibioticoterapia, duración de estas y la elección del antibiótico, es incorrecto entre un 30 % a 50 % de los casos.^{14,15}

En los años 60, la aparición del *Staphylococcus* resistente a la meticilina y *Pseudomonas* resistentes a gentamicina confirman la gravedad de la resistencia antimicrobiana. Este fenómeno se fue haciendo más dramático con el incremento de la resistencia a la ampicilina en los 70; la aparición de *Enterococcus* resistente a la vancomicina en los 90 y la extensión de la resistencia a diferentes familias de antimicrobianos acorde con su velocidad de uso y cuantía en la práctica médica la que ya involucra, incluso, a antibióticos de última generación.¹¹ Cabe resaltar la resistencia emergente transferible a la linezolida mediada por plásmidos en *Staphylococcus sciuri* y *Enterococcus faecium*.¹⁶

Lo anteriormente expuesto es una razón suficiente para abogar por el uso racional de antimicrobianos en la actualidad lo que atenúa la velocidad de incremento o aparición de nuevas resistencias. La necesidad se hace más imperiosa desde la falta de desarrollo de nuevos fármacos por parte de la industria farmacéutica como se había planteado anteriormente.³⁻⁵ Aunque hay algunos antibióticos nuevos en fase de desarrollo, no serán la solución para combatir las formas más peligrosas de algunas bacterias resistentes por lo que se habla hoy en día de una "crisis antibiótica" la que se considera como el preludio de una era "posantibiótica".¹⁷

Los antibióticos se pueden clasificar, en dependencia de los efectos sobre las bacterias, en bacteriostáticos si inhiben el crecimiento bacteriano (efecto reversible) o bactericidas los que producen muerte o lisis bacteriana (bacteriolítico).¹⁸

Cuando la bacteria permanece refractaria a los efectos bactericidas o bacteriostáticos de los antibióticos ya sea de forma natural o adquirida se dice que es resistente.¹⁸

TIPOS DE RESISTENCIA

1. Natural o intrínseca. Estable, transmisión vertical (células hijas).

Todas las bacterias de la misma especie son resistentes a algunas familias de antibióticos y eso les permite tener ventajas competitivas con respecto a otras cepas y pueden sobrevivir en caso que se emplee ese antibiótico

2. Adquirida

Vías de adquisición de la resistencia:

1. Mutaciones en el cromosoma (espontáneas, estables y de transmisión vertical de generación en generación).

2. Intercambio de genes de resistencia por transferencia horizontal a través de diferentes procesos: conjugación (vía plásmidos u otro material genético movable como integrones y transposones), traducción, transformación. De esta forma una bacteria puede adquirir la resistencia a uno o varios antibióticos sin necesidad de haber estado en contacto con estos.

Mecanismos de resistencia bacteriana a los antimicrobianos:¹⁸

- Enzimas inactivantes de antibiótico.
- Impermeabilidad de la membrana.
- Alteración de porinas y/o polisacárido.
- Eflujo (Bombas de expulsión).
- Modificación del sitio blanco (diana donde actúa el antibiótico).
- Vías metabólicas alternativas.
- Protección citoplasmática del sitio blanco.

Si bien los antibióticos destruyen o inhiben las cepas sensibles, a su vez permiten paradójicamente la selección de bacterias resistentes capaces de sobrevivir, multiplicarse y diseminarse.¹⁹ En la [figura 2](#) se puede observar la evolución de la resistencia en una población bacteriana. Inicialmente se observa el predominio de una población sensible ([Fig. 2, 1](#)). Las cepas resistentes se hacen predominantes por la presión selectiva de los antibióticos que hacen desaparecer las bacterias sensibles, no estando implicados solamente los antibióticos utilizados en medicina, sino también en veterinaria ([Fig. 2, 2](#)). Por tanto queda una población predominantemente resistente ([Fig. 2, 3](#)) que después es capaz de transmitir dicha resistencia a poblaciones sensibles facilitando así la diseminación de este fenómeno ([Fig. 2, 4](#)).²⁰

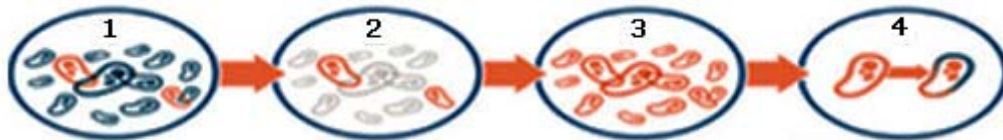


Fig. 2. Evolución de la resistencia antimicrobiana en una población bacteriana.

La RAM está favorecida por el uso inadecuado de los antimicrobianos en medicina humana, veterinaria, agricultura y acuicultura; la falta de medidas de prevención y control de las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria; retraso en el diagnóstico microbiológico; tratamientos incompletos por los pacientes; ausencia de nuevos antimicrobianos; falta de higiene y saneamiento, entre otros factores que complican los esfuerzos mundiales para su contención.⁹

MECANISMOS DE RESISTENCIA EMERGENTES

La variedad alarmante de patógenos multirresistentes plantea un problema urgente para la salud mundial. Entre las mayores preocupaciones se citan:

Resistencia a β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos)

Los β -lactámicos constituyen los antibióticos más ampliamente usados correspondiendo al 50% de todas las recetas médicas antibióticas en todo el mundo.²¹ Sin embargo, las bacterias han desarrollado disímiles mecanismos de resistencia para vencer hasta los más modernos fármacos de esta familia.

La producción de β -lactamasas ha constituido desde la década de los 80 uno de los mecanismos de resistencia más importantes en bacilos gramnegativos para eliminar la eficacia de los β -lactámicos. Las BLEE, principalmente detectadas en Enterobacterias, hidrolizan y causan resistencia o sensibilidad disminuida a penicilinas, oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) y monobactámicos (aztreonam), pero no a cefamicinas (cefoxitina) ni carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem).²² Las de mayor diseminación son la SHV, TEM y la CTX-M. Esta última es la de superior impacto epidemiológico tanto en el ambiente hospitalario como en la comunidad.²³

Después del surgimiento de las BLEE continuaron emergiendo nuevas enzimas capaces de hidrolizar un espectro más amplio de β -lactámicos entre ellas, las carbapenemasas.²⁴ Son enzimas producidas por bacterias gram-negativas, mediadas por plásmidos asociadas muchas veces a clones hiper-epidémicos por lo que experimentan una gran diseminación mundial. Se relacionan con la asistencia

sanitaria con tasas de mortalidad del 40 % al 80 %.²⁵ Las carbapenemasas tipo KPC y NDM predominantemente en enterobacterias son las de mayor impacto epidemiológico. Otras enzimas clínicamente importantes incluyen las oxacilinasas Oxa 23, 24, 51, 58, 143, Oxa 48, imipenemasa-1 y la VIM (Verona integrón metalo- β -lactamasa).²⁵

La mayor repercusión clínica terapéutica de los patógenos productores de carbapenemasas está dada por su resistencia a todos los fármacos β -lactámicos, aunque las bacterias productoras de NDM-1 pueden conservar la susceptibilidad al aztreonam. Por otra parte, estas bacterias pueden compartir otros mecanismos de resistencia mediados por plásmidos comprometiendo la eficacia clínica de varias familias de antibióticos. Esto deja muy pocas opciones terapéuticas como la colistina, la tigeciclina y los aminoglucósidos. En la actualidad se comercializan β -lactámicos con inhibidores de carbapenemasas como ceftazidima-avibactam y ceftolozan-tazobactam pero su utilidad está limitada en los países de bajos y medianos ingresos por su elevado costo. Por otro lado ya se reporta resistencia a la ceftazidima-avibactam entre las bacterias productoras de KPC.²⁶

Resistencia a quinolonas

Las quinolonas son un grupo de antimicrobianos sintéticos, entre las que se encuentran el ácido nalidíxico y las quinolonas fluoradas, como norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina cuyo espectro de actividad se centra en las bacterias gramnegativas. La resistencia a las quinolonas está relacionada con su introducción con una amplia diseminación desde hace 30 años y actualmente es epidémica.²²

Hasta 1998 todos los mecanismos de resistencia a quinolonas eran cromosómicos, en este año, se documenta la resistencia mediada por el plásmido *qnrA*, en aislamientos clínicos en *K. pneumoniae*, en los Estados Unidos. Los genes *qnr* codifican para las proteínas *Qnr*, que enmascaran el sitio diana de acción de las fluoroquinolonas. Hasta el momento se reconocen casi cien variantes de proteínas *Qnr* distribuidas en seis grupos denominados *QnrA*, *QnrB*, *QnrC*, *QnrD*, *QnrS* y *QnrVc*. La importancia clínica de este mecanismo se explica por su capacidad de complementar la resistencia cromosómica a quinolonas conferida por mutaciones en las topoisomerasas, disminución en la expresión de porinas o la sobreexpresión de bombas de eflujo. Adicionalmente, facilitaría la selección de mutaciones cromosómicas a concentraciones de quinolonas, que de otro modo resultarían letales en ausencia de dicho gen.²⁷

Existen otros determinantes plasmídicos de resistencia a quinolonas como los genes que median las bombas de expulsión activa *QepA* y *OqxAB* y la variante de la aminoglucósido-acetiltransferasa *AAC(6')-Ib-cr*, capaz de acetilar a ciprofloxacina y norfloxacina además de amikacina, kanamicina y tobramicina. Aunque la resistencia a quinolonas mediada por genes plasmídicos es de bajo nivel, se ha observado (tanto *in vitro* como *in vivo*) que facilitan la selección de mecanismos adicionales de resistencia, que contribuirán a un mayor nivel de resistencia. En los últimos años existe un aumento de la resistencia a las quinolonas en aislados productores de BLEE, que portan los genes *qnr* (*qnrA*, *qnrB* o *qnrS*), *qepA* o *aac(6')-Ib-cr*, que confieren resistencia de bajo grado a estos antibióticos. Estos genes se localizan en plásmidos y se describen en distintas especies de enterobacterias.²⁸

La OMS ha hecho un llamado, recientemente, para evitar el uso de las fluoroquinolonas a escala mundial para rescatar su eficacia clínica.²⁹

Resistencia a polimixinas

La más reciente preocupación en términos de resistencia es la relacionada a la colistina en bacilos gran negativos que ya se ha reportado en diferentes países de América Latina, Estados Unidos, Corea del Sur, Italia, Grecia, Arabia Saudita, entre otros países.³⁰

En la década del 90, la colistina resurge como una opción de tratamiento de última línea para los patógenos gramnegativos multirresistentes, incluyendo a carbapenémicos, tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* responsables de infecciones asociadas a la atención de salud con alta morbilidad y mortalidad. Hasta hace dos años, la resistencia a la colistina obedecía, principalmente, a mutaciones en los genes cromosómicos causantes de modificaciones en el lipopolisacárido de la pared bacteriana, el sitio de acción de este antibiótico.³⁰ El descubrimiento del gen *mcr-1* mediado por plásmidos, en el 2015 en China, constituye una emergencia en la actualidad al ser la primera evidencia de la transferencia horizontal de genes que confiriera resistencia a la colistina.³¹ Esto resalta la importancia de mejorar la vigilancia mundial ya que las bacterias pueden compartir y diseminar fácilmente dicha resistencia.

Las polimixinas se emplean en animales de granja para prevenir infecciones y promover su crecimiento. Por ello es importante que la vigilancia de la propagación de *mcr-1* no se limite únicamente a la medicina humana sino que también abarque al ámbito de la medicina veterinaria. El uso de polimixinas en la cría de animales ha favorecido la aparición del plásmido de resistencia a la colistina. En ese sentido, es urgente que el uso de este antibiótico sea limitado al tratamiento de animales afectados clínicamente.³²

El tratamiento dirigido de los pacientes con infecciones causadas por bacilos gramnegativos multirresistentes es una tarea ardua, pues ha de recurrirse a un escaso número de antibióticos que, a menudo, son más tóxicos y posiblemente menos eficaces que β -lactámicos y fluoroquinolonas. En términos generales, se recomienda la utilización de al menos dos fármacos activos o con actividad sinérgica *in vitro*, tanto porque varios estudios observacionales han asociado esta estrategia con mejores desenlaces clínicos, como en un intento de evitar la emergencia ulterior de resistencia.³³

IMPACTO MUNDIAL DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La RAM tiene un impacto mundial desde que los microorganismos y genes resistentes no respetan fronteras geográficas o ecológicas. La diseminación ocurre a través de alimentos, agua, animales y/o personas por los viajes y comercio internacional con un alto volumen de tráfico aéreo. Además, por la transmisión de genes de resistencia interespecies y la pobre higiene y saneamiento en comunidades y los hospitales.³⁴

Un ejemplo de ello lo constituye la diseminación rápida mundial del clon ST258 de *K. pneumoniae* carbapenemasa KPC detectado, inicialmente, en Estados Unidos en 1996; el clon ST131 de *E. coli* relacionado con resistencia a cefalosporinas y fluoroquinolonas y el clon USA 300 de *S. aureus* resistente a la meticilina.³⁵⁻³⁷

Es evidente que la RAM ha puesto en riesgo los logros de la medicina moderna. Entre las infecciones más temibles en la actualidad son las producidas por bacilos gramnegativos multirresistentes para las cuales no quedan casi o ninguna opción

de tratamiento. El desarrollo de antibióticos contra estas bacterias es particularmente difícil debido a la baja permeabilidad de la pared celular de estas, la variedad de bombas de eflujo (que activan el transporte de antibióticos fuera de la célula) y como se citó previamente, una serie de enzimas capaces de inactivar a todos los β -lactámicos.¹⁵

Por la dispersión de las BLEE y carbapenemasas (KPC y NDM) en servicios de salud de las Américas, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) ha emitido 5 alertas epidemiológicas en los últimos años.³⁸ La más reciente sobre la emergente resistencia transferible a colistina con hallazgos en países de la región como Brasil, Colombia, Argentina, Estados Unidos y Canadá.³⁰

Neisseria gonorrhoeae resistente a todos los antimicrobianos disponibles para el tratamiento de las infecciones de transmisión sexual, también fue objeto de alerta epidemiológica en el 2011 en la región. La cepa denominada H041 es resistente a penicilina, ciprofloxacina, tetraciclina y cefalosporinas de tercera generación siendo sensible a espectinomicina y con sensibilidad reducida a azitromicina.³⁹

La resistencia a antifúngicos también evoluciona con el transcurso de los años aunque con menos impacto clínico y epidemiológico que en bacterias. Recientemente, la OPS/OMS emitió una alerta en la región de Latinoamérica relacionada con *Candida auris*, identificado como patógeno humano desde 2009 en Japón y ha sido causa de brotes afectando a Venezuela y Colombia. Se ha relacionado en pacientes con estancia prolongada en las unidades de cuidados intensivos neonatales y de adultos. Su aislamiento estuvo circunscrito a muestras de sangre, orina y lavado bronquioalveolar. La resistencia al fluconazol, voriconazol y anfotericina B fue evidente en este patógeno emergente.⁴⁰ Esto ratifica la trascendencia en la actualidad de la resistencia a antifúngicos por hongos de importancia clínica.

La OMS solicita incrementar los esfuerzos para intensificar la vigilancia e implementar protocolos para la detección oportuna de mecanismos emergentes de resistencia, así como intensificar medidas de prevención y control de infecciones.

James O'Neill, economista británico y presidente de la Comisión Mundial de Investigación sobre la RAM, además de reconocer las consecuencias sanitarias de este fenómeno, resaltó el impacto económico por el incremento de los costos que se estiman en 10 millones de muertes humanas anuales para el 2050 y la necesidad de más 40,000 millones de dólares por décadas para financiar diferentes acciones para su contención. Pero el costo real de este problema es difícil de predecir.⁶

Es imprescindible la concientización del grave problema que constituye la RAM y que se cambie, de forma urgente, la manera de prescribir y utilizar los antibióticos. El descubrimiento de nuevos antibióticos no será la solución para contener la RAM, si no se modifican los comportamientos actuales. El Dr. Gabriel Levy Hara, experto de la OPS en Uso Racional de Antimicrobianos reitera la importancia de auditar el cumplimiento de las guías de uso racional de estos en cada país y discutirlos con los efectores porque los esfuerzos realizados no tendrán un impacto de valor solo con la preparación y difusión de estas.⁴¹

Para garantizar que los antimicrobianos conserven su eficacia y las generaciones futuras tengan acceso a ellos, se requiere de una respuesta contundente de forma mundial a la que ha llamado la OMS, sino el planeta se aproximará cada vez más, a una era post-antibióticos en la que muchas infecciones, aun leves, no tendrán cura.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA Y "UNA SOLA SALUD"

La resistencia a los antimicrobianos es un problema multisectorial porque los patógenos multirresistentes o genes de resistencia se transmiten entre los animales destinados a la producción de alimentos y los seres humanos por exposición directa o a través de la cadena alimentaria y el medio ambiente. Por tanto, la interrelación de este fenómeno entre la salud humana, veterinaria, los sistemas de producción de alimentos y piensos y los entornos agroecológicos respalda a la necesidad de aplicar el enfoque de "Una Salud".¹³

Se reconoce que el sector de la medicina humana, el sector veterinario y el fitosanitario tienen una responsabilidad compartida a la hora de prevenir o minimizar la presión de los antibióticos en la selección de la resistencia en las bacterias que infectan a los seres humanos y animales. De aquí, el desencadenamiento de una iniciativa tripartita entre la OMS, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) para trabajar en estrecha colaboración para contener la RAM con el enfoque "Una salud". Otros actores importantes en esta lucha lo constituyen los economistas, la sociedad civil, especialistas en medio ambiente, la industria farmacéutica, entre otros organismos internacionales.⁴²

POSICIÓN DE CUBA EN LA LUCHA CONTRA LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Cuba cuenta con un Sistema Nacional de Salud (SNS) único, al que se integra el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), como centro nacional para la prevención y control de las enfermedades infecciosas en el país. Esta institución dirige y coordina la vigilancia de la RAM en el país a través de una red nacional integrada por 16 laboratorios distribuidos en las diferentes provincias. De esta manera, es posible conocer la problemática de la resistencia a nivel local y nacional e identificar los patógenos involucrados en los procesos infecciosos y su perfil de sensibilidad. Entre las principales acciones realizadas hasta el momento se encuentran:

En el IPK se ha llevado a cabo la introducción en los Laboratorios Nacionales de Referencia de protocolos avalados internacionalmente para la búsqueda de fenotipos emergentes de resistencia y la vigilancia sostenida. Esto permitió detectar y alertar oportunamente sobre la circulación en Cuba de patógenos gramnegativos causantes de infecciones asociadas a la asistencia sanitaria productores de carbapenemasas tipo KPC y NDM-1, una de las más temibles amenazas sobre la que la OMS ha llamado la atención, así como una prevalencia elevada de *E. coli* y *K. pneumoniae* productora de BLEE, a nivel nacional.⁴³ Otro hallazgo importante ha sido la resistencia plasmídica transferible a fluoroquinolonas en aislamientos invasivos de *E. coli* extraintestinal mediada por los genes *qnr* que codifican para las proteínas Qnr, que enmascaran el sitio diana de acción de las fluoroquinolonas, así como la producción de la enzima AAC6'(Ib)-cr que afecta a ciprofloxacina y norfloxacina (dato no publicado). Se ha notificado una resistencia elevada en *N. gonorrhoeae* a penicilina, tetraciclina y ciprofloxacina, resistencia moderada a azitromicina y se han encontrado aislados con sensibilidad disminuida a ceftriaxona. Por otro lado, es significativa la circulación de *S. aureus* resistente a la meticilina, en situación similar a la que exhiben otros países de Latinoamérica.^{44,45} La circulación de *Enterococcus* spp. resistentes a glicopéptidos mediado por los genes *VanA* y *VanB* aunque de prevalencia baja, como en Latinoamérica, también se ha documentado.⁴⁶ Asimismo, se notifica la circulación de *Mycobacterium tuberculosis* multidrogaresistente en baja frecuencia y con predominio en individuos

coinfectados con VIH-Sida, lo que avala el éxito del programa de control de la tuberculosis en Cuba.⁴⁷

Por otra parte, en el laboratorio de micología del IPK se realiza la vigilancia de la resistencia a los antifúngicos, un fenómeno que aunque de manera más lenta, también está aumentando a nivel mundial. Esta actividad se ha enfocado en las levaduras de interés clínico, fundamentalmente de los géneros *Candida* y *Cryptococcus*,⁴⁸ donde no se han encontrado valores de resistencia que pudieran constituir problemas de salud. Sin embargo, se ha encontrado resistencia a polienos y azoles en aislados del género *Aspergillus* de origen clínico y ambiental.⁴⁹ En la agricultura son numerosos los productos que se emplean para el control de plagas de tipo fúngico y existe la hipótesis de que los azoles agrícolas son capaces de generar una presión selectiva sobre microorganismos salvajes e inducir resistencia cruzada a azoles de uso clínico, por lo que en este sentido el enfrentamiento al problema debe hacerse de manera integral.

La implementación de la vigilancia de la resistencia del VIH a drogas antirretrovirales es otro de los logros de Cuba en la lucha contra la RAM. Se han desarrollado múltiples estudios desde el 2009 que evidencian altos niveles de resistencia en pacientes tratados y no tratados, lo que ha permitido sugerir a las autoridades de salud la necesidad de ampliar el acceso a potentes fármacos ARV, así como realizar un análisis integral de los factores que pueden incidir en este hallazgo.⁵⁰

La capacitación de profesionales y técnicos de las diferentes provincias del país sobre RAM y uso correcto de antibióticos a través de talleres nacionales e internacionales, simposios, reuniones y pasantías organizados por el IPK-MINSAP, también ha sido de interés por el Grupo Nacional de Vigilancia de la RAM con el apoyo de la Sociedad Cubana de Microbiología y Parasitología, OPS-Cuba, Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Unión Internacional de Sociedades de Microbiología y Alianza para el Uso Prudente de Antibióticos.

Se ha trabajado, además, en el fortalecimiento de alianzas estratégicas entre los Laboratorios Nacionales de Referencia del IPK con otras redes internacionales y regionales: Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (RELAVRA), Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Bacterianos Responsables de Neumonía y Meningitis (SIREVA), Alianza para el uso de Vacunas (GAVI) y el Sistema de Vigilancia Externa del Desempeño para Patógenos Entéricos (EQAS/WHO) y la Red Mundial de Infecciones Transmitidas por los Alimentos (WHO-GFN).

Por otro lado, es esencial mejorar la investigación, continuar trabajando en la revitalización de la microbiología en las instituciones de salud y actualizar las guías de consensos nacionales para el diagnóstico y tratamiento de las principales enfermedades infecciosas en la atención primaria de salud y hospitales. Se deben intensificar los programas de concientización pública dentro de la sociedad civil, profesionales de la salud humana, la salud animal y la agricultura para que contribuyan a un cambio de comportamiento relacionado a la presión del uso de antibióticos. Se debe fomentar la introducción del tema de la RAM en los programas de educación y formación de estudiantes de los diferentes niveles de enseñanza y en los profesionales en formación dentro de los diferentes sectores. Es esencial el fortalecimiento de la vigilancia integrada microbiológica y epidemiológica, con la recopilación de datos y la presentación de informes sobre la RAM y el uso de los medicamentos en los ámbitos de la salud humana, animal y de la agricultura.

Actualmente se trabaja en el desarrollo y perfeccionamiento del plan de acción nacional (PAN) contra la RAM (para su implementación). Para ello se cuenta con un Punto de coordinación nacional (MINSAP) y un Grupo de coordinación multisectorial que incluye los ministerios y organizaciones pertinentes (MINSAP, Ministerio de la Agricultura, Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, Ministerio de Educación Superior, Veterinaria, Industria alimentaria y farmacéutica, así como las organizaciones civiles y grupos técnicos de trabajo por cada organismo).⁵¹

CONCLUSIONES

La RAM representa una grave amenaza para la salud mundial. Aunque los avances en la investigación médica son promisorios en el campo de la prevención y tratamiento de la RAM, se requiere de acciones mundiales para reducir la diseminación y mitigar los efectos negativos de las bacterias, virus, hongos y parásitos resistentes que afectan a los seres vivos en diferentes ecosistemas. El compromiso político de los gobiernos, con el apoyo de los diferentes actores involucrados en la lucha contra la RAM, representan un papel importante en el cumplimiento de las acciones para disminuir la prescripción inadecuada de antimicrobianos, incrementar la inmunización contra patógenos, la implementación de medidas de prevención y control de las infecciones y el fortalecimiento de la vigilancia de los patógenos resistentes en la medicina humana, veterinaria y agricultura. Cuba responde, positivamente, al llamado de la OMS, FAO y OIE con fortalezas y desafíos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cordiés L, Machado I, Hamilton ML. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana Acta Médica. 1998;8(1):13-27.
2. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Combating Antimicrobial Resistance: Policy Recommendations to Save Lives. Clin Infect Dis. 2011;52(Suppl 5):S397-428.
3. Cooper MA, Shlaes D. Fix the antibiotics pipeline. Nature. 2011;472:32.
4. May M. Drug development: Time for teamwork. Nature. 2014 May 1;509(7498):S4-5.
5. Hoofnagle JH, Sherker AH. Therapy for hepatitis C - the costs of success. N Engl J Med. 2014;370:1552-3.
6. O'Neill J. Tackling drugs-resistant infections globally: Final report and recommendations. 2016 [citado 5 de Septiembre de 2017]. Disponible en <https://amr-review.org/>

7. Tacconelli E, Magrini N. Mundial priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. Geneva: World Health Organization; 2017. p. 1-7.
8. Organización Mundial de la Salud. Sistema Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos: Manual para la primera fase de implementación. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2017.
9. Organización Mundial de la Salud. Worldwide country situation analysis: response to antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization, 2015 [citado 5 de Septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int>
10. Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: mechanisms and clinical implications BMJ. 2015; 351:h6420. doi: 10.1136/bmj.h6420
11. Errecalde JO. Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Incidencia del desarrollo de resistencias en salud pública. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Roma, 2004 [citado 5 de Septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.fao.org/publications>
12. Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes and Threats. Pharmacy and Therapeutics. 2015 [citado el 5 de Septiembre de 2017]; 40(4): 277-83. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
13. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. El Plan de acción de la FAO sobre la resistencia a los antimicrobianos 2016-2020. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, Roma, 2016 [citado 5 de Septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.fao.org/publications>
14. Luyt CE, Brechot N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. Crit Care. 2014; 18(5): 480.
15. Marston HD, Dixon DM, Knisely M, Palmore TN, Fauci AS. Resistencia Antimicrobiana. JAMA. 2016; 316(11): 1193-204.
16. Fan R, Li D, Wang Y, He T, Febler AT, Schwarz S. Presence of the *optrA* Gene in Methicillin-Resistant *Staphylococcus sciuri* of Porcine Origin. Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60(12): 7200-5.
17. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rochac L, Asensio A, Calboe E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMSPH. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30(1): 22.e1-22.e23.
18. Blair J, Webber M, Baylay A, Ogbolu D, Piddock L. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nat Rev Microbiol. 2015; 13: 42-51.
19. Khadija ID, Sidi Y. Informe: Acción mundial para reducir la amenaza de la resistencia a los agentes antimicrobianos: progresos realizados y opciones de actividades futuras en el marco de la iniciativa "una sola salud". Oficina Nacional de Seguridad Sanitaria de Productos Alimentarios de Marruecos. Mayo, 2017.

20. Figura Walsh C, Wright G. Antibiotic Resistance. Chem Rev. 2005 [citado 5 de Septiembre de 2017]; 105(2): 391. Disponible en: <http://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/cr030100y>
21. King D, Sobhanifar S, Strynadka N. The Mechanisms of Resistance to β -Lactam Antibiotics. In: Gotte M, Berghuis A, Matlashewski G, Wainberg M, Sheppard D, editores. Handbook of Antimicrobial Resistance. New York: Springer Science; 2017. p. 177-95.
22. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29(7): 524-34.
23. Cantón R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M enzymes: origin and diffusion. Frontiers in Microbiology. 2012; 3(110): 1-19.
24. Echevarri Toro LM, Cataño Correa JC. *Klebsiella pneumoniae* como patógeno intrahospitalario. IATREIA. 2010; 23(3): 240-9.
25. Doi Y, Paterson D. Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. Semin Respir Crit Care Med. 2015; 36(1): 74-84.
26. Humphries RM, Yang S, Hemarajata P, Ward KW, Hindler JA, Miller SA, et al. First Report of Ceftazidime-Avibactam Resistance in a KPC-3- Expressing *Klebsiella pneumoniae* Isolate. Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59(10): 6605-7.
27. Jacoby G, Strahilevitz J, Hooper D. Plasmid-mediated quinolone resistance. Microbiol Spectr. 2014; 2(2): 1-42.
28. Elgorriaga Islas E, Guggiana Niloa P, Domínguez Yévenes M, González Rochaa G, Mella Montecinosb S, Labarca Labarcac J, et al. Prevalencia del determinante de resistencia plasmídica a quinolonas aac(6')-Ib-cr en cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE aisladas en diez hospitales de Chile. Rev Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30(8): 466-8.
29. World Health Organization. Vigilancia del uso de los antimicrobianos. Geneva: World Health Organization, 2017 [citado 5 de Septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int>
30. OPS/PAHO. Alerta epidemiológica: Enterobacterias con resistencia transferible a la colistina. Implicaciones para la salud pública en las Américas. 2016 [citado 5 de Marzo 2017]. Disponible en: <http://www.paho.org>
31. Liu YY, Wang Y, Walsh TR. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis 2016; 16:161-8.
32. European Medicine Agency. Use of colistin-containing products within the European Union: development of resistance in animals and possible impact on human and animal health. European Medicine Agency, 2013 [citado 5 de Septiembre de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146813.pdf

33. Martínez JA. Aproximación terapéutica dirigida tras el conocimiento del aislado: enterobacterias productoras de carbapenemasas, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos Rev Esp Quimioter. 2016;29(Suppl. 1):31-4.
34. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 [citado 5 de Septiembre de 2017]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255204/1/9789243509761-spa.pdf>
35. Tzouvelekis LS, Markogiannakis A, Psychogiou M, Tassios PT, Daikos GL. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and Other Enterobacteriaceae: an Evolving Crisis of Mundial Dimensions. Clin Microbiol Rev. 2012;25(4):682-707.
36. Peirano G, Bradford P, Kazmierczak K, Badal R, Hackel M, Hoban D, et al. Mundial Incidence of carbapenemase Producing *Escherichia coli* ST131. Emerging Infect Dis. 2014;20(11):1928-31.
37. McClure JA, Zhang K. Complete genome sequence of a community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hypervirulent strain, USA300-C2406, isolated from a patient with a lethal case of necrotizing pneumonia. Genome Announc. 2017;5(22):1-3.
38. Quiñones D. Alerta epidemiológica: emergencia de carbapenemasas tipo KPC y NDM-1 en Cuba. BOLIPK. 2014;24(09):64.
39. OPS/PAHO. Alerta epidemiológica: *Neisseria gonorrhoeae* multirresistente. 2011 [citado 10 de Febrero de 2017]. Diponible en: <http://www.paho.org>
40. OPS/PAHO. Alerta epidemiológica: Brotes de *Candida auris* en servicios de atención a la salud. 2016 [citado 20 de Enero de 2017]. Disponible en: <http://www.paho.org>
41. Levy Hara G. Estrategias para el uso racional de antibióticos y antimicrobianos. Taller: La Seguridad del Paciente, la Resistencia Antimicrobiana, y el Uso Racional de Antibióticos, Ejes de la Política Institucional. Diciembre 2012 [citado 5 de Septiembre de 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/par/index.php?option=com_content&view=article&id=860:dr-gabriel-levy-hara-estrategias-uso-racional-antibioticos-antimicrobianos-&Itemid=21310347/12
42. Council conclusions on the impact of anti microbial resistance in the human health sector and in the veterinary sector - a "One Health" perspective. 2012 [citado 5 de Septiembre de 2017]. Disponible en: <http://register.consilium.europa.eu/doc/srv?l=EN&f=ST%2010582%202012%20IN%20IT>
43. Quiñones D, Valverde A, Rodriguez M, Kobayashi N, Zayaz A, Abreu M, et al. High Clonal Diversity of ESBL-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates in Cuba: First Report from the National Surveillance Program. Microbial Drug Resistance. May 2014;20(1):45-51. doi: 10.1089/mdr.2013.0021

44. Dillon JA, Trecker MA, Thakur SD. Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program Network in Latin America and Caribbean 1990-2011. Two decades of the gonococcal antimicrobial surveillance program in South America and the Caribbean: challenges and opportunities. *Sex Transm Infect.* 2013 Dec;89(Suppl 4):iv36-41. doi: 10.1136/sextrans-2012-050905.
45. Toraño G, Monzote A. Meticillin-resistant *S. aureus* in Cuba. The APUA-Newsletter. 2013;3(3):20-1.
46. Quiñones D, Abreu M, Marrero D, Llop A, Campo R, Kobayashi N. Report from National Surveillance Program (2000-2009) of Enterococcus in Cuba: phenotype and genotype studies. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17 Issue Supplement SA: S1-S895.
47. Lemus D, Echemendía M, Díaz R, Llanes MJ, Suárez L, Marrero A. Antituberculosis Drug Resistance in Pulmonary Isolates of *Mycobacterium tuberculosis*, Cuba 2012-2014. *MEDICC Review.* 2017;19(1):10-5.
48. Fernández Andreu CM, Martínez G, Illnait MT, Perurena M, Águila A, Brito M. Sensibilidad *in vitro* de *Candida* spp frente a fluconazol y anfotericina B. *Rev Cubana Med Trop.* 2007;59(2).
49. San Juan-Galán JL, Fernández-Andreu CM, Almaguer M, Perurena-Lancha MR, Martínez-Machín G, Velar-Martínez R, et al. Susceptibilidad *in vitro* de cepas cubanas de *Aspergillus* de origen clínico y ambiental. *Biomédica.* 2017;37(4). Doi: 10.7705/biomedica.v37i4.3447
50. Kourí V, Alemán Y, Pérez L, Pérez J, Fonseca C, Correa C, et al. High frequency of antiviral drug resistance and non-b subtypes in HIV-1 patients failing antiviral therapy in Cuba. *J Int AIDS Soc.* 2014;17(4 Suppl 3):19754.
51. VII Taller Nacional del Codex Alimentarius. Por una acción integrada frente a la resistencia antimicrobiana, 17 de marzo de 2017. La Habana, Cuba. 2017 [citado 5 de Septiembre de 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/cub/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1516-vii-taller-nacional-del-codex-alimentarius&category_slug=articulos-completos-para-web&Itemid=226

Recibido: 20 de septiembre de 2017.

Aceptado: 2 de octubre de 2017.

Dianelys Quiñones Pérez. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), Departamento de Bacteriología-Micología. Autopista Novia del Mediodía km 6½, La Lisa. La Habana, Cuba. Correo electrónico: diany.quinones@infomed.sld.cu; dia@ipk.sld.cu