

26. CalEPA. Expedited Cancer Potency Values and No Significant Risk Levels (NSRSLs) 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 1° 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/6hghnhw> [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].

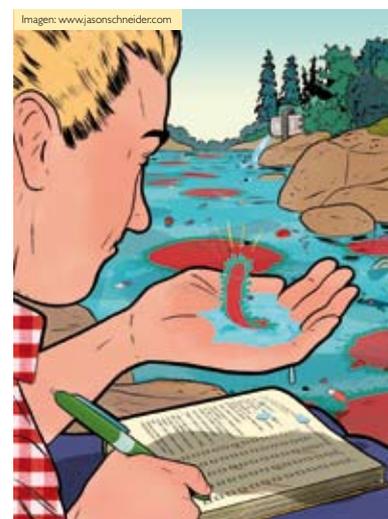
## Contaminación ambiental

# 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.<sup>1</sup> Ahora una actualización publicada en *PLoS*

*ONE*<sup>2</sup> 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.<sup>2</sup>

¿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)<sup>3</sup> 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.<sup>4</sup> 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,<sup>5-8</sup> se los ha medido en la piel de los pollos que se expenden en los supermercados<sup>9</sup> e incluso se los ha detectado en huertos de manzanas que son rociados con fármacos originalmente producidos para el consumo humano.<sup>10</sup>

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.<sup>11</sup> 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.<sup>12</sup> 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.<sup>13</sup> 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.<sup>14</sup> 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.<sup>15</sup> 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 médicamente importantes en el ganado.<sup>16</sup> 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.<sup>17</sup>

En 2009 se introdujeron en la Cámara de Representantes<sup>18</sup> y en el Senado<sup>19</sup> 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.<sup>20</sup> Otro proyecto de ley introducido en la Cámara, H.R. 6331, la Ley de Generación de Incentivos para Antibióticos de 2010<sup>21</sup> 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 Cuba<sup>22</sup> y desde plantas de tratamiento de aguas negras en Estados Unidos.<sup>23,24</sup> 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,<sup>25,26</sup> 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.<sup>27</sup>

Dada la presencia extendida de antibióticos en el medio ambiente natural,<sup>28</sup> 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.<sup>29</sup>

Las ubicaciones y los impactos de los depósitos reservorios de resistencia a los antibióticos en el medio natural siguen siendo enigmáticos,<sup>30</sup> 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.<sup>31</sup>

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,<sup>32</sup> 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.<sup>33</sup>

### 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 Astra-Zeneca. 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 periodos 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-negativas<sup>34</sup> 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.<sup>35,36</sup> Las compañías están invirtiendo dinero, algunas veces adquiriendo compañías más pequeñas que han iniciado la investigación o uniéndose a los de instituciones no lucrativas<sup>37</sup> y a los de los investigadores académicos. Petersson señala que en la cumbre de este año

el Grupo Trasatlántico de Trabajo en Resistencia Antimicrobiana,<sup>38</sup> constituida por la Unión Europea y los Estados Unidos como parte de la Declaración Cumbre de la Unión Europea y Estados Unidos,<sup>39</sup> 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,<sup>13</sup> 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 llamados<sup>40-42</sup> 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.<sup>43</sup> 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*,<sup>44</sup> 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 ahorraran 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 entretajan 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.<sup>45</sup>

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

- Larsson DG, 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.
- 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.
- 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].
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 Verhougstraete, 24 de abril de 2008. Disponible en: <http://tinyurl.com/3e8pcw4> [consultado el 6 de abril de 2011].
- 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].
- 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].
- WHO. World Health Day 2011: Policy Briefs [página web]. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud (2011). Disponible en: <http://tinyurl.com/3oybpa8> [consultado el 6 de abril de 2011].
- 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].
- 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].
- 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].
- 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).
- 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].
- S. 619. Preservation of Antibiotics for Medical Treatment Act of 2009. Disponible en: <http://tinyurl.com/4yc2852> [consultado el 6 de abril de 2011].
- 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].
- H.R. 6331. Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) Act of 2010. Disponible en: <http://tinyurl.com/3cqfavy> [consultado el 6 de abril de 2011].
- 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.
- 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.
- 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/3kxjg8x> [consultado el 6 de abril de 2011].
- 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.
- 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.
- 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/ykpitlz> [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* 71(7):726–733 (2010); doi:10.2460/ajvr.71.7.726.

*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).<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup> 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