

La importancia del análisis sistemático internacional frente a la resistencia a los antimicrobianos en el entorno One Health. Resumen del artículo original: Antimicrobial Resistance Collaborators. The burden of antimicrobial resistance in the Americas in 2019: a cross-country systematic analysis

A importância da análise sistemática internacional perante a resistência aos antimicrobianos no contexto One Health. Resumo do artigo original: Antimicrobial Resistance Collaborators. The burden of antimicrobial resistance in the Americas in 2019: a cross-country systematic analysis

The importance of systematic international analysis against antimicrobial resistance in the One Health environment. Summary of the original article: Antimicrobial Resistance Collaborators. The burden of antimicrobial resistance in the Americas in 2019: a cross-country systematic analysis

Dra. Inmaculada Castillo Lozano

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) sigue suponiendo un desafío urgente para la salud pública mundial y representa una amenaza crítica en los sistemas sanitarios. A pesar de los esfuerzos realizados en cuanto a la vigilancia de la aparición de resistencias en la región de las Américas de la OMS, resulta difícil cuantificar y evaluar esta creciente amenaza en el ámbito de la salud pública.

La revisión de la resistencia a los antimicrobianos de 2016 estimó que, en 2050 habrá 317 000 muertes anuales en América del Norte y 392 000 en América del Sur por VIH resistente, malaria, tuberculosis y otras enfermedades graves causadas por los patógenos bacterianos más relevantes.

Los resultados extraídos de los informes sobre amenazas de resistencia a los antibióticos de 2013 y 2019 de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estimaron entre 23 000 y 35 000 muertes anuales en Estados Unidos respectivamente, atribuibles a la resistencia a los antibacterianos. Otro informe de KPMG, estimó muertes en América del Norte y América Latina causadas por *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Sin embargo, estos estudios no aportaron información desagregada por países, síndrome infeccioso causante o por grupos etarios.

El artículo que a continuación resumimos, fue publicado en línea en agosto de 2023 en *The Lancet Regional Health – Americas*, y es parte de una colección

de estudios que tienen como objetivo proporcionar estimaciones integrales de la carga regional de RAM². El enfoque metodológico utilizado aquí amplía los resultados del estudio original para proporcionar estimaciones más desagregadas y específicas de cada país.

Cabe destacar, como valor añadido, que es el análisis más completo de evaluación de la carga de la RAM en las Américas hasta la fecha. En la metodología, se estimaron las muertes y los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (con AVAD calculados como la suma de años de vida perdidos debido a la mortalidad prematura y años de calidad de vida saludable perdidos debido a discapacidad) atribuibles y asociados con la RAM, en 12 síndromes infecciosos mayores y, una categoría residual para 23 patógenos bacterianos y 88 combinaciones de patógenos resistentes, para 204 países y territorios de la Región de las Américas de la OMS en 2019. En algunos análisis, los países pertenecientes a la Región de las Américas de la OMS fueron agrupados de acuerdo con las regiones del GBD (es decir, América del Norte de ingresos altos, América Latina, América Andina, Caribe, América Central y América Tropical).

Los datos globales fueron 343 millones de registros individuales o aislados, obtenidos de sistemas de vigilancia, sistemas hospitalarios, revisiones sistemáticas de la literatura y de otras fuentes, y se aplicaron modelos estadísticos predictivos para producir estimaciones de la carga de RAM.

Los cinco medidores que representaron el eje del estudio fueron: el número de muertes causadas por una infección; la proporción de muertes por infección atribuibles a un síndrome infeccioso determinado; la proporción de muertes por síndromes infecciosos atribuibles a un patógeno determinado; el porcentaje de patógenos resistentes a una clase de antibiótico y el exceso de riesgo de mortalidad (o duración de una infección) asociado con esta resistencia.

Se siguieron las pautas de GATHER³ (ver Apéndice 1 pp 67-69)⁴. En el enfoque utilizado, se llevaron a cabo diez pasos de estimación dentro de los cinco medidores antes mencionados⁴. En los pasos de estimación uno y dos, se definió el número de muertes causadas por una infección mediante las estimaciones de las causas de muerte de GBD 2019 y se determinó el número de muertes por edad, sexo y ubicación para las cuales la causa subyacente de muerte fue de origen infeccioso o la causa de la muerte fue septicemia. En los pasos de estimación tres y cuatro, se utilizaron varias fuentes de datos para estimar la distribución de patógenos para cada síndrome infeccioso, y estratificar las muertes o casos notificados por edad, sexo y localización geográfica. En los pasos de estimación cinco a siete, se estimó la prevalencia de resistencia fenotípica por país para cada una de las 88 combinaciones de patógenos resistentes. En los pasos de estimación ocho y nueve, se estimó el riesgo relativo de muerte por una infección resistente en comparación con el de una infección sensible a los fármacos para cada combinación de patógeno resistente.

Para evaluar con precisión la carga asociada con la resistencia a cada antibiótico, hay que tener en cuenta las bacterias multirresistentes. Por lo tanto, para cada bacteria estudiada, hay que tener en cuenta un conjunto de perfiles de resistencia caracterizados como las probabilidades de cada posible combinación de resistencia/susceptibilidad para todos los antibióticos analizados.

Posteriormente, en el paso diez de la estimación, se cuantificó la carga de morbilidad aplicando dos escenarios contrafactuales: muertes atribuibles a la RAM (en comparación con un escenario alternativo en el que las infecciones resistentes son reemplazadas por infecciones por patógenos sensibles) y muertes asociadas con la RAM (comparando con otro escenario donde no se producirían infecciones resistentes). Se empleó un enfoque similar para calcular los AVAD en ambos escenarios contrafactuales. Se generaron intervalos de incertidumbre (UI) del 95 % para las estimaciones finales y los modelos se validaron de forma cruzada para determinar la validez predictiva fuera de la muestra.

Las herramientas estadísticas y detalles de la metodología están disponibles en los apéndices⁴.

RESULTADOS QUE RELACIONAN LA RAM CON INFECCIONES Y SÍNDROMES INFECCIOSOS

Se estimaron 1 327 000 muertes y 38 595 000 AVAD relacionados con, al menos, uno de los 12 síndromes infecciosos en la Región de la OMS de las Américas en 2019. De estos, las infecciones bacterianas para las cuales se evaluó la RAM, causaron 920 000 muertes y 23 347 000 AVAD.

Las infecciones bacterianas de las vías respiratorias inferiores y torácicas, fueron responsables de la mayor carga de mortalidad asociada con la resistencia, seguida de las infecciones del torrente sanguíneo y de las infecciones peritoneales/intraabdominales. En cuarto lugar, fueron las infecciones del tracto urinario.

RESULTADOS QUE RELACIONAN LA RAM CON LOS PATÓGENOS Y COMBINACIONES DE BACTERIAS RESISTENTES

Los cinco patógenos bacterianos que causaron cada uno más de 50 000 muertes asociadas a la RAM en las Américas en 2019, en orden decreciente de número de muertes fueron: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. La clasificación de los principales patógenos con respecto a la carga atribuible de resistencia fue similar, aunque se incluyó *Acinetobacter baumannii* en lugar de *S. pneumoniae*.

Ocho combinaciones de patógenos y resistencias a medicamentos se asociaron, cada una, con más de 50 000 muertes por RAM en las Américas en 2019.

E. coli resistente a aminopenicilina fue la combinación con el mayor número de muertes asociadas con RAM en 15 de los 35 países de la región. El segundo, tercero y octavo grupo más grande lo conformaron las cepas resistentes de *S. aureus*: *S. aureus* resistente a macrólidos, *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA) y *S. aureus* resistente a fluoroquinolonas. Las cepas de *E. coli* resistentes a β -lactámico asociado a inhibidores de β -lactamasa, *E. coli* resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol y *E. coli* resistentes a fluoroquinolonas, representaron la cuarta, quinta y sexta combinación más grande asociada con muertes causadas por RAM. *K. pneumoniae* resistente a β -lactámico asociado a inhibidores de β -lactamasa, fue la séptima combinación y la única que no se relacionó con la resistencia entre especies de *S. aureus* o *E. coli*.

S. aureus meticilin-resistente fue responsable de 23 400 muertes atribuibles a la resistencia y fue la única combinación con más de 10 000 muertes atribuidas. Las seis combinaciones siguientes tuvieron más de 5 000 muertes atribuibles a la resistencia a los antimicrobianos e incluyeron cinco patógenos. Estos fueron, clasificados

en orden decreciente de muertes atribuibles: *E. coli* resistente a fluoroquinolonas, *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación, *A. baumannii* resistente a carbapenémicos, *P. aeruginosa* resistente a carbapenemes, *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina y *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación.

RESULTADOS QUE RELACIONAN LA RAM CON LA LOCALIZACIÓN GEOGRÁFICA Y EDAD

La proporción de mortalidad por cualquier causa infecciosa fue muy diferente entre los países de las Américas, así como la implicación de patógenos resistentes en estas tasas de mortalidad. De este modo, por ejemplo, en Canadá, las infecciones representaron la proporción más baja de tasa de mortalidad (13,7 %) mientras que la mayor proporción se encontró en Haití (33,6 %). Por el contrario, Haití tuvo la proporción más baja de muertes infecciosas asociadas con un patógeno resistente (30,3 %) mientras que Chile tuvo el más alto (48,2 %).

Los cinco países con una tasa de mortalidad estandarizada por edad asociado con RAM superior a 90 muertes por 100 000 personas y año fueron de mayor a menor: Haití, Bolivia, Guatemala, Guyana y Honduras.

Los países con la tasa de mortalidad estandarizada por edad más baja, asociada a la RAM, clasificados de menor a mayor, fueron Canadá, Estados Unidos, Colombia, Cuba, Panamá, Costa Rica, Chile, Venezuela, Uruguay y Jamaica; teniendo todos ellos una tasa de mortalidad inferior a 50 muertes asociadas con la RAM.

El patrón seguido por las tasas de mortalidad por RAM, según edad, para todos los países de las Américas fue muy similar, mostrando un aumento en las muertes en neonatos, seguido de una tasa cercana a cero, en niños entre 1 y 4 años, aumentando lentamente hasta alrededor de los 65 años, y seguido de un aumento más pronunciado a partir de los 65 años.

Las tasas de mortalidad por RAM entre los recién nacidos en Dominica, República Dominicana, Guyana, Haití, Jamaica, Surinam y Venezuela fueron de las más altas y superiores a cualquier grupo etario. Y sin embargo, la tasa de mortalidad neonatal por RAM fue inferior a 1 000 por 100 000 personas-año en ocho países: Antigua y Barbuda, Argentina, Canadá, Chile, Costa Rica, Cuba, Estados Unidos y Uruguay.

Los diez países con las tasas de mortalidad estandarizadas por edad más altas asociadas con la RAM no tenían un plan de acción sobre resistencia a los antimicrobianos desarrollado o publicado. Por el contrario, Chile, Colombia, Costa Rica y Estados Unidos

son cuatro de los cinco países que sí tenían publicado su plan de acción sobre resistencia a los antimicrobianos, y todos tenían una de las tasas de mortalidad por RAM más bajas.

La discusión de los resultados revela que el 11,1 % del global de muertes estimadas son atribuibles a la RAM y el 11,5 % de las muertes están asociadas a la RAM en la región de las Américas en 2019, región que abarca el 13 % de la población mundial y que en un escenario donde desaparecieran las resistencias, se podrían haber evitado las elevadas cifras de mortalidad mostradas.

Se identificó la implicación de cepas resistentes de *S. aureus* y *E. coli* con las altas tasas de mortalidad relacionada con la RAM, igual que en otras regiones del mundo, llegando a convertirse en los primeros patógenos resistentes considerados parte de los Objetivos de Desarrollo Sostenible.

S. aureus resistente a la metilina (MRSA) predominó como la principal combinación de patógeno resistente en 34 países, mientras que *E. coli* resistente a aminopenicilina fue la principal combinación de patógeno resistente en 15 países por muertes asociadas a la RAM. Cabe señalar que la comparación de las estimaciones de esta publicación, tienen ciertos paralelismos con publicaciones anteriores.

Las estrategias para abordar la resistencia a los antimicrobianos difieren entre los distintos países estudiados y dependen de la heterogeneidad de la riqueza en la región: desarrollo sociodemográfico, acceso a los antibióticos, campañas de prevención y control de infecciones, campañas de vacunación o capacidad de acceso a pruebas de diagnóstico microbiológico. Por ejemplo, para reducir la resistencia a los antimicrobianos, países como Haití y Bolivia podrían beneficiarse mediante campañas de prevención. Por el contrario, Chile y México, podrían beneficiarse de un estricto control y vigilancia de los antimicrobianos prescritos y Perú, por otra parte, podría beneficiarse de ambas estrategias.

Un método sólido que garantice una red de vigilancia es la implementación de planes de acción nacionales sobre resistencia a los antimicrobianos. Hay 14 países en las Américas que ya tienen desarrollados, aprobados, presupuestados, financiados o implementados sus planes de acción; otros 15 países los tienen desarrollados o aprobados, mientras que seis países aún no lo han desarrollado.

Son factores limitantes del estudio, la escasez de datos para varias combinaciones de patógenos resistentes, particularmente para Cuba, Paraguay y Uruguay; sin embargo, cuando faltan los datos de un país específico, las estimaciones se basan en patrones regionales, covariables y validez predictiva fuera de la muestra.

El artículo concluye recordando que las redes de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos llevan años trabajando en la Región de las Américas, pero aún queda un gran reto por delante, que consiste en implementar acciones relacionadas con la salud pública. Estas acciones deberían enfocarse teniendo en cuenta la diferente naturaleza de los problemas en cada uno de los países de la región. La evidencia resultante de este profundo estudio podría servir de guía para dirigir los esfuerzos adecuados en cuanto a financiación y recursos adaptados a las necesidades, además de la cooperación multisectorial entre los países de las Américas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. The burden of antimicrobial resistance in the Americas in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Reg Health Am.* 2023; 25:100561. Consultado el 18 de julio de 2023. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10505822/>.
2. European Antimicrobial Resistance Collaborators. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Public Health.* 2022;7:897–913.
3. Stevens GA, Alkema L, Black RE, Boerma JT, Collins GS, Ezzati M et al. Guidelines for accurate and transparent health estimates reporting: the GATHER statement. *PLoS Med.* 2016;13:1002056. Disponible en <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002056>.
4. Antimicrobial Resistance Collaborators. The burden of antimicrobial resistance in the Americas in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Reg Health Am.* 2023; 25: Apéndices. Disponibles en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10505822/>.