

ANTIBIÓTERAPIA Y SALUD PÚBLICA VETERINARIA; DESARROLLO DE MICROORGANISMOS RESISTENTES, MECANISMOS DE RESISTENCIA Y ESTRATEGIAS PARA EL USO PRUDENTE DE ANTIBIÓTICOS (*)

Olga Gimeno; Carmelo Ortega

Dep. Patología Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza. España

e-mail: epidemio@unizar.es

(*) texto de la relación presentada al seminario “**A problemática dos resíduos medicamentosos e contaminantes em produção animal e Saúde Pública**”, 4 noviembre 2005, Universidad de Evora, Carrera de Medicina Veterinaria, Polo da Mitra, Évora (Portugal). Este seminario forma parte de las actividades realizadas/ facilitadas por la red SAPUVETNET II.

1- INTRODUCCIÓN; EL PROBLEMA DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN SALUD PÚBLICA Y SANIDAD ANIMAL

La aparición de resistencias a antibióticos es un hecho manifiesto a la vez que preocupante en el ámbito de la Salud Pública, ya que se ha detectado cada vez con más frecuencia la aparición de agentes patógenos para el hombre que son capaces de resistir a la gran mayoría de los antibióticos existentes.

Este problema se hace extensible al mundo de la ganadería, ya que también en Sanidad Animal se está detectando un importante incremento de microorganismos que presentan resistencia a los antibióticos y que por tanto poseen un riesgo añadido, el de la transferencia de esa resistencia al hombre, bien mediante la cadena alimenticia o incluso a través de los propios microorganismos comensales (conviven permanentemente con el ser vivo) y que podrían actuar como vehículos de esa transferencia para microorganismos mucho más patógenos de una forma horizontal.

Pero el problema tampoco se acaba aquí, ya que también se ha detectado que la persistencia en el medio ambiente de residuos de antibióticos o de microorganismos saprófitos (viven de forma permanente en el medio) capaces de resistir a la mayoría de los antibióticos como consecuencia de un contacto permanente con ellos y que jugarán un papel clave como transmisores de la resistencia a microorganismos patógenos en los que la actividad de los antibióticos es un aspecto clave.

Esta situación ha llevado a que la resistencia a antibióticos pase a ser uno de los desafíos importantes a los que se enfrenta la Salud Pública Veterinaria actual (que englobaría elementos de Sanidad Animal, Salud Pública o de Ecología). En lo que respecta al punto de vista veterinario, hay que considerar que en general la resistencia a antibióticos es la consecuencia o “*efecto secundario*” de la producción animal bien por la necesidad de instaurar tratamientos desde el punto de vista sanitario cuando aparece una enfermedad o bien desde la perspectiva de rentabilizar esa producción, caso del uso de antibióticos como promotores de crecimiento en algunas especies. El efecto final de la resistencia a antibióticos es por un lado la “*aparición de cepas bacterianas multiresistentes a antibióticos*” y por otro lado la “*presencia de residuos*” y contaminantes (restos de antibióticos) en subproductos de origen animal destinados a consumo humano y el consiguiente riesgo de su transmisión en esa cadena alimenticia y al propio medio ambiente.

El incremento en el aislamiento de cepas microbianas resistentes, o la frecuente disminución en el grado de sensibilidad a antibióticos de buena parte de los microorganismos aislados de diferentes procesos patológicos en ganadería de abasto, ha hecho reaparecer el fantasma de la era pre-antibiótica, máxime cuando en los últimos años ha disminuido sensiblemente el número de moléculas nuevas, es decir moléculas con mecanismos de acción diferentes a las actualmente disponibles en el arsenal terapéutico.

Por ello, se está generando una clara dificultad en la selección de antimicrobianos para uso humano y en algunos casos, incluso conflictos entre los profesionales de la sanidad humana y animal (caso de los países nórdicos).

Actualmente hay un consenso generalizado sobre el hecho de que el uso de antibióticos en Medicina Humana y Veterinaria es uno de los mecanismos de selección de estas resistencias. Un segundo problema

adicional es que los animales son el reservorio de determinados microorganismos que por definición pueden ser transferidos desde los animales al hombre (zoonosis). Todo ello ha motivado numerosas recomendaciones y diversas normativas sobre el uso de antimicrobianos tanto en animales como en la especie humana. No obstante, la situación actual indica que las medidas que se han tomado no han sido lo suficientemente eficaces para controlar las resistencias bacterianas.

Como consecuencia, se ha creado un justificado temor a la aparición, en la especie humana, de enfermedades infecciosas refractarias al tratamiento “con numerosos antibióticos”, temor que ha hecho que ganasen fuerza distintas corrientes de opinión acerca de la necesidad de establecer medidas de control en el uso de los antibióticos, alguna de ellas en clara contraposición, como:

- a) La de “**reservar**” los componentes más eficaces de algunas familias de antimicrobianos para su utilización exclusiva en terapéutica humana.
- b) La introducción del concepto de “**uso prudente**” de los antimicrobianos, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria.
- c) La necesidad de crear “**unidades de seguimiento o vigilancia**” para conocer el grado de sensibilidad de las cepas aisladas de los casos clínicos que van surgiendo, con el objetivo de utilizar únicamente los antimicrobianos seleccionados por antibiograma previo o con índice terapéutico alto, lo que debe permitir minimizar la selección de cepas multiresistentes.
- d) De lo indicado anteriormente y en respuesta a la preocupante situación sobre resistencia a antimicrobianos, el Comité de Productos de Medicina Veterinaria (CVMP) de la Agencia Europea de Evaluación de Productos Medicinales (EMEA) creó en su momento un grupo de estudio sobre Resistencia Antimicrobiana en cepas bacterianas aisladas de animales, emitiendo su informe final en Julio de 1999. Las recomendaciones recogidas en dicho informe han sido la base para la elaboración de las siguientes guías europeas:

- EMEA/CVMP/627/01: Demostración de la eficacia de productos de Medicina Veterinaria que contienen sustancias antimicrobianas. Entrada en vigor: 11 de Junio de 2003.
- EMEA/CVMP/244/01: Estudios de pre-autorización para evaluar el potencial de resistencia derivado del uso de productos antimicrobianos en veterinaria. Entrada en vigor: 10 de Enero de 2003

Por todo ello, cabe concluir que un buen tratamiento con antibióticos no debería ser un hecho puntual en Sanidad Animal, sino que debería ir siempre ligado a la realización de controles sanitarios que permitan conocer los principales agentes patógenos existentes y a un conocimiento óptimo de las diferentes drogas y sus potenciales usos, desterrando la vieja costumbre de utilizar productos en función de informaciones transmitidas boca a boca sin fundamentos científicos. Esto lleva a la necesidad de integrar el trabajo desde el punto de vista terapéutico en programas más complejos de “*Vigilancia Sanitaria*” entendidos como un sistema integral que contemple desde la Investigación Epidemiológica del estado sanitario de las poblaciones y su evolución temporal y espacial, al desarrollo de estrategias de Medicina Preventiva y Política Sanitaria que entre otras opciones estudie el uso de la Farmacología, y especialmente la utilización de antibióticos.

2- FUNCIONAMIENTO DE LOS ANTIBIÓTICOS Y SU UTILIZACIÓN

Antes de entrar a desarrollar como funcionan los antibióticos, es conveniente clarificar algunos conceptos importantes referentes a los mismos:

Conceptos ligados al uso de drogas como tratamiento

TERAPEÚTICA- Parte de la medicina o veterinaria que se ocupa del tratamiento de las enfermedades.

TERAPEÚTICA FARMACOLÓGICA- Terapéutica que trata únicamente de la acción y aplicación de los medicamentos.

MEDICAMENTO- Agente o sustancia, simple o compuesta, que se administra exterior o interiormente con un objetivo terapéutico.

ANTIMICROBIANO- Sustancia que impide el desarrollo de los microbios.

ANTIBIOTICO- Término que comprende todas las sustancias antimicrobianas, ya sean derivadas de bacterias, de actinomicetes, de sustancias naturales o de productos químicos sintéticos. Según sean activos contra muchos o pocos grupos de microorganismos, se dividen en “de amplio espectro” o de “reducido espectro”.

QUIMIOTERAPIA- Empleo de una sustancia química, incluidos los antibióticos, para tratar una enfermedad clínicamente reconocible o limitar su propagación ulterior. Se basa en la afinidad que tienen ciertos compuestos químicos por microorganismos determinados sin que produzcan daño en los tejidos orgánicos

QUIMIOPROFILAXIS- Administración de sustancias químicas, incluidos los antibióticos, para prevenir el desarrollo de una infección o su propagación hacia una enfermedad manifiestamente activa.

En el entorno veterinario, el antibiótico se utiliza, fundamentalmente, con tres objetivos:

- Quimioterapia
- Quimioprofilaxis
- Aditivo (para mejorar el rendimiento económico en producción animal)

A este último nivel, la UE considera toda una serie de productos utilizables como aditivos: antibióticos, antioxidantes, aromatizantes y saborizantes, coccidiostáticos, emulsionantes-estabilizantes-espesantes, colorantes, conservantes, vitaminas-provitaminas, oligoelementos, agentes ligantes-antiaglomerantes-coagulantes, reguladores de acidez, enzimas, microorganismos, ligantes de radionucleidos.

Esta lista, vemos que está encabezada por los antibióticos, entre ellos, en la actualidad la directiva 70/524 solo permite la utilización como aditivos de cuatro: flavofosfolipol, monensina sodica, salinomicina y avilamicina, si bien en 2006 quedarán totalmente prohibidos.

En general hay que considerar que el uso de drogas antimicrobianas suele tener una acción inmediata frente a la enfermedad, sin embargo, el inconveniente es que el efecto dura unas pocas horas, por lo que para mantener en el organismo una dosis adecuada que mantenga la actividad deben realizarse administraciones periódicas durante cierto tiempo.

Desde el punto de vista de su utilización en la lucha directa frente a enfermedades, hay que considerar que los antibióticos o los antimicrobianos serán un “complemento del sistema inmune” que será el verdadero responsable de la destrucción del agente o de la resistencia al mismo. Por este motivo, el antibiótico nunca deberá sustituir al sistema inmune y será de especial importancia establecer medidas destinadas a reforzar el sistema inmune y prevenir la inmunodepresión. (Inmunoestimuladores).

Para este último fin, han adquirido importancia en los últimos años algunos estimulantes de la inmunidad de tipo innata o inespecífica, es decir, sustancias que estimulan la actividad genérica de algunos grupos celulares (linfocitos o macrófagos) o de ciertas moléculas diferentes a los anticuerpos (interferón) y que desempeñan un papel clave en la respuesta inmune innata. Entre estas sustancias se encuentran algunas de naturaleza química y conocidas desde hace tiempo como la Vitamina C a otras de síntesis más modernas como los β -glucanos y productos biológicos como el Baypamun (Bayer®). Sus principales características son la capacidad de producir una respuesta muy rápida, lo que facilita la colaboración sistema inmune - antibiótico, pero tiene como problema que esa estimulación es breve en el tiempo, lo que exigirá que esa acción antibiótico – sistema inmune sea muy efectiva.

De vuelta al uso de antibióticos propiamente y desde el punto de vista de su actuación, se consideran dos tipos de antibióticos o antimicrobianos:

BACTERICIDA- Agente o sustancia que destruye las bacterias.

BACTERIOSTÁTICO- Agente o sustancia que detiene el desarrollo de bacterias.

Los primeros tienen acción directa frente al microorganismo destruyéndolo, mientras que los segundos dificultan la multiplicación de aquellos microorganismos facilitando así la acción destructora del sistema inmune del ser vivo. Ante estas opciones, la pregunta es evidente, ¿qué será mejor utilizar, un bacteriostático o un bactericida?, la respuesta generalizada no existe. En principio se podría decir que es preferible un bactericida ya que tendrá una acción directa de eliminación del microorganismo. Esta acción resulta particularmente importante en infecciones septicémicas agudas y cuando existe una gran difusión del agente. Sin embargo, en infecciones intracelulares los bactericidas no suelen ser efectivos y debe recurrirse a los bacteriostáticos que buscarán facilitar la acción del sistema inmune que si es capaz de actuar a aquel nivel, no obstante, esta situación conlleva el riesgo adicional de la permanencia de infecciones latentes.

En muchas ocasiones se observa que un antibiótico funciona como bacteriostático a bajas concentraciones y como bactericida a concentraciones más elevadas, por lo que la dosis resulta clave para definir la actividad del antibiótico.

Los principios que deben regir el uso de sustancias antimicrobianas son que el producto sea capaz de alcanzar el lugar (órganos) de infección y persistir allí durante un periodo de tiempo adecuado y a dosis suficientes para mantener un efecto inhibitorio o letal frente al agente. Estos principios deberán definir el antimicrobiano a utilizar, si bien, en medicina veterinaria, el coste económico será otro condicionante importante.

Otro punto importante a considerar es la vía de administración, ya que cada producto se absorbe mejor por unas vías que por otras, o alcanza mejor determinados órganos diana (que interesa tratar) por una u otra vía, e incluso en algunos casos, existen órganos o tejidos, cerebro, ojos, que constituyen auténticas barreras para algunos antibióticos.

Del mismo modo, deben ser respetados la fecha de caducidad y las recomendaciones del fabricante en cuanto a las condiciones adecuadas de mantenimiento.

También debe quedar claro que “NO” todos los antibióticos son efectivos ante un microorganismo, ni que un mismo microorganismo vaya a ser sensible a un antibiótico cuando las condiciones han cambiado, razón por la cual la elección del antibiótico debe ser cuidadosa.

Finalmente no hay que olvidar que cuando se realiza un tratamiento antibiótico, este va a persistir en el organismo del animal durante un tiempo en forma de restos de las drogas utilizadas, y que por tanto estos animales actuarán como portadores de restos de antibióticos, por lo que antes de enviarlos al matadero o destinar sus productos a consumo, es necesario cumplir los llamados “tiempos de supresión” que permiten una completa eliminación del producto del organismo del animal.

La consecuencia inmediata de un uso incorrecto de los antibióticos será la resistencia a los mismos.

Resistencia- Capacidad de un microorganismo para no verse afectado por los efectos de un antibiótico o antimicrobiano. Desde la perspectiva clínica se considera que se ha presentado resistencia bacteriana cuando el tratamiento antibiótico falla en su objetivo de curar al animal enfermo, mientras que desde el punto de vista microbiológico se habla de resistencia al antibiótico cuando, tras un tratamiento, el microorganismo persiste. La resistencia a un antibiótico en concreto puede ser un hecho natural (de por sí el microorganismo es resistente) o adquirido de forma secundaria (aparece tras haber sido inicialmente sensible), pero siempre es un fenómeno que debemos esperar ya que las bacterias buscarán el sistema para defenderse de los efectos de los antibióticos.

La resistencia, por tanto, se puede deber a:

- Falta de especificidad por el antibiótico.
- Mutaciones esporádicas del agente en un determinado momento
- Adquisición de DNA que codifica resistencia a antibióticos

Las características de resistencia y sensibilidad a los antibióticos de las cepas bacterianas es lo que se conoce como fenotipo de resistencias o patrón de resistencias.

La aparición de la resistencia a antibióticos y la posibilidad de su transmisión es un hecho que no solo afecta a los grupos de población localizados más o menos próximos, sino que es un problema universal desde el momento en que la globalización ha afectado a las poblaciones animales, pues la posibilidad de realizar grandes desplazamientos de animales en breves periodos de tiempo también hacen posible la difusión de esos microorganismos resistentes a antibióticos a grandes distancias. Por ello, conocer profundamente como funcionan los mecanismos de adquisición y transmisión de resistencias es fundamental para decidir como actuar correctamente.

3- MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

¿Por qué se desarrolla la resistencia a un antibiótico? En principio, la resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno natural que puede ser amplificado o acelerado por varios factores incluida la acción humana.

La introducción de los antibióticos ha significado un modo de intervención genética en los seres vivos más abundantes del planeta: las bacterias. La aplicación a gran escala de los antimicrobianos conlleva una presión selectiva que ha favorecido la diseminación de cepas bacterianas con mecanismos de resistencia. Se ha demostrado que los antibióticos son capaces de seleccionar los mutantes resistentes espontáneos que surgen en la población bacteriana. El fármaco inhibe o mata las bacterias silvestres sensibles, pero no afecta a los individuos que por mutación espontánea o por transmisión genética desde otras bacterias donantes han adquirido un alelo resistente, en consecuencia, estas bacterias se multiplican, de modo que al final son los más prevalentes.

Las bacterias no son los únicos microorganismos que han desarrollado resistencias a medicamentos, pero sí destaca su capacidad de transmitir esta resistencia a otras bacterias.

Para que se desarrolle la resistencia, son necesarias dos condiciones:

- El contacto persistente del microorganismo con el antibiótico.
- El contacto debe darse con una concentración de antibiótico que permita la supervivencia del microorganismo

En general los mecanismos de resistencia de las bacterias son fenómenos que afectan a la pared celular pero que tendrán un componente genético. Además, es frecuente que una bacteria que tiene altos niveles de resistencia a antibióticos posea actuando simultáneamente varios mecanismos de resistencia.

Desde el punto de vista genético, son dos los principales mecanismos que gobiernan la presentación de resistencias:

- Mutación de un gen existente
- Adquisición de un nuevo gen que gobierna la resistencia a partir de otras bacterias

En el primero de los casos se produce una transmisión de la resistencia en las sucesivas divisiones celulares, por lo que este tipo de transmisión de resistencia se denomina *transmisión Vertical*. Por el contrario, en el segundo caso, la transmisión se produce de una bacteria donante a una receptora a través de un plasmido que lo transporta, en este caso se denomina *transmisión Horizontal*.

En el primer caso, la resistencia se genera por la mutación en algún clon particular de la población bacteriana en contacto con el antibiótico, mientras que en el segundo caso, es necesario la existencia de una primera bacteria con un gen de resistencia a un antibiótico que realizará el papel de “donante” del gen de la resistencia y una segunda bacteria que será la “receptora” de ese gen de resistencia al antibiótico. En este último tipo de transmisión de resistencia es donde los microorganismos saprófitos o comensales pueden jugar un papel clave. Existen tres mecanismos para que se produzca la *transmisión Horizontal*:

- Transducción: cuando un virus bacteriano o bacteriófago actúa como vector del ADN de una bacteria donante a otra receptora.
- Conjugación: cuando las células bacterianas se ponen en contacto y hay transmisión directa de ADN de una bacteria donante a una receptora.
- Transformación: cuando la bacteria receptora incorpora ADN extracelular procedente de una bacteria donante.

Un importante factor de transmisión de resistencia lo constituyen los plásmidos de resistencia a antibióticos (plásmidos R). Estos son capaces de transmitirse de forma horizontal entre las bacterias y presentan grandes ventajas para la supervivencia bacteriana a los antibióticos, entre las principales encontramos:

- Son capaces de conferir resistencias a varios antibióticos diferentes simultáneamente a las bacterias que los adquieran.
- Están constituidos por “módulos móviles” (transposones) de modo que presentan flexibilidad para adquirir nuevos módulos a partir de otras especies.
- No tienen apenas efectos negativos sobre los demás caracteres de la bacteria (incluyendo, en las patógenas, su virulencia).
- Cuando no existe presión selectiva, los plásmidos pueden perderse de la mayor parte de la población, pero tienen capacidad de diseminarse rápidamente a la mayoría de la población cuando la ocasión lo requiere.

Pero la pregunta clave en todo este problema es: ¿cual es el origen de esos genes de resistencia a antibióticos?. La respuesta no está clara hoy en día, pero se piensa que pudiera estar precisamente en las bacterias productoras de los propios antibióticos que utilizarían estos mecanismos de resistencia para sobrevivir a su propia producción de antibiótico.

A partir de ese momento, se considera que la base del desarrollo de poblaciones resistentes, por mutación o por adquisición de nuevos genes de resistencia a partir de una bacteria donante, depende de la existencia de un nicho ecológico adecuado, es decir, que exista en un punto en concreto y simultáneamente una población de bacterias, incluyendo diferentes especies, y que tengan un contacto con el antibiótico a dosis no letales para las bacterias, el ejemplo más claro de ello es la resistencia a antibióticos en bacterias del aparato digestivo, lugar que constituye en si mismo un nicho ecológico de bacterias que además son necesarias de forma permanente allí y por donde pasan la gran mayoría de los antibióticos utilizados tanto en hombre como en animales (ya que la vía oral es la vía de administración más utilizada).

Los estudios de patrones de resistencia realizados hasta el momento parecen indicar que el mecanismo de adquisición de resistencia a antibióticos por mutaciones genéticas es poco frecuente, siendo la adquisición de nuevos genes de resistencia a través del contacto entre bacterias resistentes donantes y bacterias susceptibles receptoras el principal mecanismo, lo que en definitiva vuelve a incidir en la importancia de los agentes saprófitos y comensales como vehículos de la transmisión de resistencia.

Por último los mecanismos bioquímicos implicados en la resistencia a antibióticos son:

1. Disminución de la permeabilidad hacia el antibiótico. Por modificación de una barrera preexistente (Ej. cambios en determinadas porinas de membrana que imposibilitan el paso del fármaco); por extrusión activa del antibiótico (Ej. Ciertos plásmidos R contienen transposones que codifican un sistema para “bombear” tetraciclina desde el interior bacteriano hacia el exterior en contra del gradiente de concentración); o por alteración del mecanismo de transporte específico del antibiótico (Ej. En *Escherichia coli* la cicloserina entra aprovechando el sistema de transporte de la valina o de la glicocola, por lo que determinados mutantes incapaces de transportar estos aminoácidos son resistentes a la glicoserina).
2. Inactivación enzimática del antibiótico. Este mecanismo depende en muchos casos de plásmidos R y consiste en la síntesis por parte de las bacterias de ciertas enzimas que modifican la estructura de la molécula antibiótica provocando la anulación de su función. El ejemplo más típico es el de la producción de beta-lactamasas capaces de abrir el anillo beta-lactámico de los antibióticos beta-lactámicos para dar ácido peniciloico que carece de actividad antibacteriana. Otros ejemplos con la resistencia a cloranfenicol y las resistencias a aminoglucósidos.
3. Modificación química de la diana del antibiótico. Ciertas modificaciones que afectan a las estructuras bacterianas donde actúan los antibióticos imposibilitan la acción de estos. (Ej. Ciertos plásmidos de cepas de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus spp* codifican una metilasa de ARN que produce cambios en el ribosoma disminuyendo su afinidad por la eritromicina y la lincomicina).
4. Síntesis de una nueva enzima resistente. Estas nuevas enzimas presentan más resistencia a la acción de los antibióticos por su menor afinidad a estos.

4. CONSECUENCIAS DE LA PRESENCIA EN LOS ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL DE BACTERIAS RESISTENTES PROCEDENTES DE LOS ANIMALES.

Debido al considerable potencial de los alimentos y agua de consumo humano para vehicular bacterias de origen animal y ambiental, actualmente se considera que la transmisión de bacterias mediante alimentos de origen animal puede tener un importante papel en la aparición de resistencias a antibióticos en los seres humanos. Estas bacterias se hacen resistentes sobre todo en el intestino de los animales de producción y pueden contaminar los productos animales durante la fase de producción animal.

Partiendo de alimentos de origen animal o agua contaminados con bacterias resistentes nos encontramos dos posibles situaciones:

- por un lado, estas bacterias pueden causar enfermedad en las personas, (ej. *Salmonella*, cuyos reservorios son el pollo y el pavo, y *Campilobacter*, cuyos reservorios son los bóvidos, pollos, cerdos, y pavos) enfermedades que generalmente serán de tipo gastrointestinal con diarreas como síntoma principal y que en las condiciones más benignas (caso de bacterias no resistentes) la enfermedad sería autolimitante y no requeriría antibiótico para su curación.

Pero en el caso de que estos trastornos gastrointestinales estén causados por bacterias resistentes y su tratamiento requiera antibióticos, éste se prolongará y posiblemente será necesario recurrir a otros antibióticos potencialmente más costosos o incluso con peores efectos secundarios. Por último, en el peor de los casos, podría ocurrir que las bacterias fuesen resistentes a todos los antibióticos disponibles y por ello la enfermedad se hiciese intratable y la mortalidad de los pacientes aumentase.

- Por otro lado, estas bacterias pueden no ser patógenas para las personas (ej. *Enterococcus*), lo que no quiere decir que su llegada al organismo humano no tenga efectos negativos, puesto que si estas bacterias son resistentes a los antibióticos, es posible que transmitan sus genes de resistencia a bacterias que sí sean potencialmente patógenas para los seres humanos.

En conclusión, el uso de antibióticos en animales de granja contribuye a incrementar la prevalencia de bacterias resistentes a antibióticos, sobre todo y en la actualidad en el sistema digestivo humano. Una vez que las bacterias resistentes colonizan a un ser humano a través de los alimentos, pueden transmitirse a otros humanos.

Actualmente, se necesitan recurrir a estrategias de biología molecular y a estudios de tipo epidemiológico que demuestren la composición idéntica de los genes de resistencia de las bacterias de origen animal y ambiental y de las bacterias patógenas para los humanos, si se desea conocer más a fondo las bases que explican la transmisión de aquella resistencia.

También es importante destacar que para disminuir el riesgo de que estas bacterias resistentes de origen animal lleguen a los humanos por medio de la cadena alimentaria es imprescindible el respeto estricto de las normas de higiene en todos los niveles del ciclo de producción animal.

4- CONDICIONES PARA UN USO CORRECTO DE LOS ANTIBIÓTICOS

El desarrollo de la estrategia “uso prudente de los antibióticos” plantea los siguientes objetivos:

- Mantener la eficacia de los agentes antimicrobianos y asegurar el uso racional de estos, con el propósito de asegurar su eficacia y su seguridad en los animales.
- Mantener a los animales en buen estado sanitario de acuerdo a las necesidades económicas y las obligaciones éticas.
- Prevenir o reducir, tanto como sea posible, las transmisiones bacterianas entre poblaciones animales.
- Prevenir o reducir la transmisión de bacterias de animales a humanos.
- Prevenir la contaminación de alimentos de origen animal con residuos de antimicrobianos.
- Proteger la salud de los consumidores garantizando la seguridad de los alimentos de origen animal destinados al consumo humano.

Como premisas fundamentales debe considerarse:

- Que “no se utilizarán antibióticos si no es estrictamente necesario”.
- Si se hace “necesario recurrir al uso de antibióticos hay una serie de pasos” a seguir:

Pasos a seguir en la elección de un antibiótico

- * Localizar el lugar donde se produce la infección (órgano donde está presente el microorganismo).
- * Identificar por cultivo el agente causante.
- * Determinar la Sensibilidad mediante antibiograma (prueba de Kirby Bauer) y la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) para el agente aislado.
- * Selección inicial en función de la sensibilidad del agente al antimicrobiano y al conocimiento de su capacidad para alcanzar el punto de infección.
- * Si es necesario utilizar un antibiótico de amplio espectro hasta que se tiene el resultado del laboratorio, seleccionarlo atendiendo al historial de uso de antibióticos y sus resultados.
- * Considerar la vía, dosis y frecuencia de administración más adecuadas.
- * Salvo antibióticos específicos, el tratamiento no debería durar menos de 7 días, salvo en profilaxis quirúrgica donde el tratamiento no excederá las 24 horas.
- * Evitar el cambio de antibiótico antes de 48 horas de haber iniciado un tratamiento.

- * Considerar la potencial toxicidad para el hospedador.
- * En caso de que sea necesario asociar más de un antibiótico, prestar atención a los posibles antagonismos entre ellos (ver guías de asociación de antibióticos)
- * Si los tratamientos se van a tener que prolongar mucho tiempo, será conveniente realizar la rotación de antibióticos, alternándolos en el tiempo para reducir la posibilidad de resistencias
- * Valorar su posible efecto ante situaciones de debilidad inmunológica del hospedador que debe ser tratado.
- * Conveniencia de disponer de una base de datos específica de susceptibilidad a antibióticos basada en la realización de cultivos y antibiogramas dentro de programas de vigilancia.
- * Considerar de forma muy estricta los tiempos de supresión.

Otro punto importante a considerar es que no existen dosis estándar (a pesar de que en general se trabaja con ciertos estándares). La dosis correcta es aquella que permite, en cada caso, una concentración de antibiótico en sangre y órganos diana adecuada para el agente y hospedador implicados, razón por la cual solo se puede hablar de “dosis recomendada” (en general una terapia efectiva suele requerir de 3 a 5 veces la dosis de la CMI).

Por otro lado, la administración de antibióticos en el pienso o en el agua de bebida a grandes lotes de animales conlleva generalmente una inadecuada relación dosis peso, por lo que debería restringirse esta práctica o realizarla en lotes de animales tan homogéneos como sea posible.

Por último, un uso prudente de antibióticos supone trabajar siempre bajo criterios de ética profesional a todos los niveles, así:

- Deben ser prescritos por un veterinario
- Deben usarse solo antibióticos con licencia y autorizados para la especie en concreto (salvo excepciones)
- Deben administrarse por el veterinario o al menos bajo su supervisión.
- Debe mantenerse un registro estricto del uso de los antibióticos en cada situación y población
- La OIE considera que siempre se debería adjuntar un informe-etiqueta con la siguiente información:
 - * Ganadero o persona responsable del animal o grupo de animales que se trata
 - * Dirección (ubicación) del animal o grupo a tratar
 - * Nombre y dirección del veterinario que lo prescribe
 - * El indicativo “Solo para uso animal”
 - * La referencia de alerta “No dejar al alcance de los niños”
 - * La duración del periodo de supresión

y siempre se debe recordar: ***USARLOS SOLO CUANDO ES ABSOLUTAMENTE NECESARIO***

5- ASPECTOS LEGALES RELATIVOS AL USO DE ANTIBIÓTICOS

La utilización de antibióticos se ha convertido, en algunos casos en un auténtico problema de “salud pública”, pues el consumo de animales o de sus productos antes de que se haya cumplido el tiempo mínimo de supresión (específico para cada antibiótico), acaba suponiendo el paso de estos a la especie humana y la posterior aparición de resistencias a dichos antibióticos en el hombre.

Por este motivo, se han desarrollado una serie de normativas que regulan la utilización de antibióticos y definen el tiempo mínimo de supresión, de manera que cada vez es más patente en la mayoría de los países bien la prohibición del uso de algunos antibióticos en animales de abasto, por tratarse de productos que se aplican en la especie humana para el tratamiento de procesos patológicos importantes, o bien la restricción en el uso bajo prescripciones veterinarias en casos excepcionales.

En principio hay que decir que en la UE existe una lista de antibióticos prohibidos, pero no hay una lista de antibióticos admitidos. Entre los que no figuran en la lista de prohibidos a nivel Europeo, cada país tiene la potestad de decidir cuales se pueden utilizar y cuales no. Lo que si existe es una lista de residuos máximos admisibles para cada uno de los antibióticos no prohibidos.

En caso de no cumplirse esa legislación, el veterinario es el responsable directo de no ser que haya notificado previamente que el ganadero no cumple con la normativa exigible.

La cuestión más importante que se debate en la actualidad es quien debe prescribir los medicamentos de uso en animales y bajo que condiciones. Por este motivo, en Octubre de 2003 la UE aprobó una serie de enmiendas a la normativa existente sobre prescripción de medicamentos de uso veterinario (directiva 2001/82/CE) y cuyos aspectos más importantes a recalcar son:

- El veterinario esta autorizado de forma explicita a recetar medicamentos de uso veterinario (algo que no estaba claro hasta el momento)
- El veterinario podrá recetar medicamentos veterinarios autorizados en un país miembro para su uso en otro país en el que no se disponga de un medicamento autorizado para tratar un proceso en una especie determinada (e incluso en especies diferentes).

Sin embargo, esta aclaración no es del todo suficiente, ya que existe la posibilidad de que otros gremios implicados en la producción animal receten y dispensen antibióticos sin control. Por esto motivo, sería interesante que a nivel nacional, se crease una clasificación de medicamentos de uso veterinario en función de sus características y posibilidad de receta. Algunos países ya disponen de esta clasificación, es el caso del Reino Unido, cuyo criterio es el siguiente:

POM- Prescription Only Medicines- Solo pueden ser recetados por el veterinario.

P- Pharmacy List- Solo pueden ser dispensados bajo receta veterinaria o del farmacéutico.

PML- Pharmacy and Merchants List- Pueden ser dispensados por el veterinario, el farmacéutico o el propietario de animales previa autorización y registro por el gobierno.

GSL- general Sales List- Pueden ser dispensados por cualquiera ya que se comercializan libremente.

MFS- Premezclas de medicamentos que se incorporaran al alimento de los animales y que precisan prescripción veterinaria.

MFSX- Premezclas de antihelmínticos exentos de necesidad de prescripción.

Pero esto no es suficiente, ya que debe complementarse con el seguimiento de la comercialización y uso de esos medicamentos. Por esto, algunos países (especialmente los Nórdicos) han puesto en marcha programas de vigilancia para la detección de trazas de antibióticos en los animales llevados a matadero o en los subproductos de estos (actualmente es importante esta vigilancia en leche) así como de seguimiento de los cauces de comercialización de estos productos, especialmente en el caso de los antibióticos.

Uno de los principales problemas legales en la lucha frente a la resistencia a antibióticos, es que no existen unos estandar internacionales para valorar las situaciones de resistencia a antibióticos, por tal motivo, la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) está trabajando en el diseño de unos patrones estandar con los que valorar la existencia de resistencia a antibióticos de forma homogénea en todo el mundo, patrones que son reconocidos por la Organización Mundial de Comercio (WTO) como base del comercio internacional y que en general están recogidos en el *Código Sanitario de Animales Terrestres*, en el *Manual de Pruebas Diagnósticas y Vacunas para Animales Terrestres*, en el *Código Sanitario para Animales Acuáticos* y en el *Manual de Pruebas Diagnósticas y de Vacunas para Animales Acuáticos*.

En todo caso, las recomendaciones básicas de la OIE y la Organización Mundial de la Salud (OMS) pasan por aspectos tan básicos y fundamentales como:

- Priorizar cuales son los aspectos más importantes a considerar en la actualidad sobre la resistencia a antibióticos, especialmente en lo que respecta a aquellas enfermedades en que su uso es fundamental y por tanto hay que preservar.
- Estandarizar los protocolos de laboratorio para la valoración de resistencia a antibióticos.
- Desarrollar programas de análisis de riesgos relativos al uso de antibióticos tanto en la especie humana como en animales o plantas.
- Desarrollar normativas internacionales que regulen el uso de antibióticos de forma indiscriminada.
- Educación sanitaria basada en la información sobre los riesgos del uso incorrecto de los antibióticos y la necesidad de instaurar los protocolos de "Uso Prudente de los Antibióticos".

6- POSIBLES CONSECUENCIAS DEL ABANDONO DEL USO DE LOS ANTIBIÓTICOS COMO PROMOTORES DEL CRECIMIENTO:

La prohibición total del uso de antibióticos como promotores del crecimiento (APC) puede tener graves repercusiones económicas puesto que supondrá un aumento en los costes de producción. Para paliar estos efectos la Comisión Europea recomienda el desarrollo de actuaciones alternativas a los APC.

Alternativas a los antibióticos como promotores del crecimiento: actualmente es posible la puesta en marcha de diferentes estrategias:

- Medidas generales con el objetivo de reducir las enfermedades animales que causan retraso en el crecimiento y reducir los factores que producen inmunodepresión en los animales:
 - Prevención del estrés por medio del aumento de la calidad del agua y de los alimentos animales y sobre todo de la mejora de las condiciones ambientales.
 - Optimizar la nutrición para mejorar el estatus inmunológico de los animales.
 - Erradicación de las enfermedades animales en la medida de lo posible.
 - Selección de animales genéticamente resistentes.
- Sustancias químicas que favorezcan la optimización en la producción alternativas a los APC y que sean seguras para los animales y el hombre: prebióticos, probióticos, ácidos orgánicos, enzimas y extractos vegetales. Es necesario desarrollar más alternativas puesto que estas no resultan todavía plenamente satisfactorias.

Algunos países de la Comunidad Europea se adelantaron a la prohibición sobre APC, dejando de usar de forma voluntaria los antibióticos con estos fines. Concretamente, Dinamarca y Suecia tomaron esta medida en 1999 y 1986 respectivamente logrando disminuir el volumen total de antibióticos utilizados en animales de producción un 60% y un 55% en cada caso. (Dinamarca pasó de usar 206 toneladas métricas en 1996 a 81 toneladas métricas en 2001).

La experiencia de estos países aporta datos que contradicen los temidos efectos negativos sobre la productividad que podrían esperarse tras la prohibición de los APC. Mientras en Suecia no se han observado efectos adversos sobre la productividad a largo plazo, en Dinamarca se han realizado estudios que confirman este hecho. Un estudio realizado en la industria del pollo broiler para investigar los resultados de la retirada de los APC demostró que no había consecuencias negativas ni en los beneficios de los productores ni en la salud animal. También se obtuvieron similares conclusiones en estudios realizados en la industria de cerdos de engorde. Esto demuestra que es posible conseguir resultados productivos competitivos en ausencia de APC. Por último en estos países, y como consecuencia de estas medidas, parece que sí se ha observado una leve disminución de las resistencias bacterianas a antimicrobianos en seres humanos, animales y alimentos de origen animal.

Se puede obtener información más detallada de los programas llevados a cabo en estos dos países en:

- Danish Integrated Resistance Monitoring and Research Programme (2000) – DANMAP 99 – consumption of antimicrobials agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Statens Serum Institut, Danish Veterinary and Food Administration, Danish Medicines Agency and Danish Veterinary Laboratory, July.
- www.strama.org (Suecia). *Strategigruppen för Rationell Antibiotikaanvändning och Minskad Antibiotikaresistens.*

7. ORGANISMOS INTERNACIONALES IMPLICADOS.

La mejora del uso de los antibióticos con el objetivo de contener la resistencia a los antimicrobianos requiere esfuerzos combinados internacionalmente. Así mismo, son necesarios mecanismos integrados para educar, entrenar y sensibilizar a todos los grupos de personas implicados (veterinarios, ganaderos, fabricantes de alimentos para animales, compañías farmacéuticas, autoridades, consumidores, etc). La sensibilización de todos ellos sobre la necesidad de hacer un uso prudente de los antibióticos resulta imprescindible para lograr contener el problema de la resistencia a los antibióticos.

Tanto la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) como la Organización Mundial de la Salud (WHO) han publicado directrices para tratar de contener el problema de la resistencia a antibióticos en medicina veterinaria:

- **OIE (Organización Mundial de la Salud Animal):**

“Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine”. F. Anthony, J. Acar, A. Franklin, R. Gupta, T. Nicholls, S. Thompson, E. J. Threlfall, D. Vose, M. van Vuuren & D. G. White (2001). Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., **20** (3), 829-839.

Esta directriz sobre el uso prudente y responsable de productos antimicrobianos en producción animal ha sido realizada por el Grupo Ad hoc de expertos de la OIE y asigna un papel básico a las autoridades responsables de conceder las licencias de comercialización de sustancias antimicrobianas y define los requisitos que éstas deben cumplir. La directriz establece también las respectivas funciones y responsabilidades de la industria farmacéutica veterinaria, los veterinarios, los farmacéuticos y los productores agropecuarios.

- **WHO (Organización mundial de la salud):**
“WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food”. WHO/CDS/CRS/APH/2000.4.
http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/en

También trabajan con similares objetivos las siguientes organizaciones:

- **World Veterinary Association (WVA).** Es una organización no gubernamental que representa la profesión veterinaria que colabora con las organizaciones globales en el desarrollo de políticas y programas para restringir y contener la resistencia a antimicrobianos. Así mismo, aconseja a los veterinarios de todo el mundo sobre los riesgos de las resistencias a antibióticos y les anima a tomar todas las medidas razonables para minimizar el desarrollo de estas resistencias.
<http://www.worldvet.org>
- **La Alianza para el Uso Responsable de Medicinas en Agricultura (RUMA).** Fue establecida en 1997 con el objetivo de facilitar y promover mejores prácticas en el uso de los medicamentos veterinarios, entre ellos los antibióticos. Se trata de una voz independiente, basada en la ciencia.