

# USO RACIONAL DE LOS ANTIMICROBIANOS EN EL TAMBO

Jorge O. Errecalde\*. 2007. Rev. del Colegio de Veterinarios de la prov. de Bs. As., 12(39):48-59.

\*Médico Veterinario. Médico. Bachelor en Med. Veterinaria. Master en Farmacología y Toxicología. Doctor en Cs. Veterinarias. Fellow Academia Americana de Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Miembro Honorario Colegio Europeo de Farmacología y Toxicología Veterinaria. Profesor Titular, Cátedra de Farmacología, Farmacotecnia y Terapéutica, Fac. de Cs. Veterinarias, UNLP.

[www.produccion-animal.com.ar](http://www.produccion-animal.com.ar)

Volver a: [Enf. infecciosas bovinos de leche](#)

## 1. INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos son sustancias naturales o sintéticas, capaces de detener el crecimiento o, directamente matar microorganismos.

EL primer antibiótico natural fue la penicilina, que es el ejemplo excluyente, al representar el primer escalón de un grupo enorme de drogas de gran actividad y uso extendido y el inicio de una nueva etapa en la historia de la humanidad. A partir de la molécula de la penicilina se semisintetizaron muchos otros agentes, en la búsqueda de mejorar ciertas características que parecían deficitarias del antibiótico original.

Posteriormente surgieron una gran cantidad de otros agentes quimioterápicos antibacterianos de características químicas diversas, que constituyen el poderoso arsenal antimicrobiano de que se dispone actualmente.

## 2. LOS ANTIBIÓTICOS, SU DESCUBRIMIENTO, DESARROLLO, HISTORIA, APARICIÓN DE LAS PRIMERAS RESISTENCIAS

En Los primeros años de la década del 40 se comenzaba a entrar en la fase industrial de la producción de antimicrobianos. La revolución de los antibióticos había comenzado.

En medicina veterinaria, paralelamente a lo que ocurría en medicina humana, los antibióticos comenzaron a ser utilizados para tratamientos de animales enfermos, y cuando eso era considerado necesario, tratar animales asintomáticos que convivían con los enfermos, eso es tratamientos grupales profilácticos. Esto comenzaba a ocurrir en la década del 50.

En esa época, alimentando cerdos con deshechos de fermentación de tetraciclinas, se descubrió que esos cerdos crecían más que los que recibían otros alimentos. Al asociarse La respuesta lograda con el origen del alimento, se estaba descubriendo la capacidad de los antibióticos de contribuir al crecimiento de los animales, mejorando los índices de conversión, esto es, crecer más con la misma cantidad de alimento. Este es el inicio histórico del uso de antibióticos como promotores del crecimiento cuando son adicionados en cantidades subterapéuticas a los alimentos.

## 3. LA TOXICIDAD SELECTIVA, BASE DE LA QUIMIOTERAPIA

Las enormes diferencias que existen entre las células bacterianas y las células de los mamíferos, hacen que, en muchas oportunidades los blancos de los antimicrobianos en una bacteria, no existan en las células del hospedador o, en todo caso, que esos blancos sean suficientemente distintos como para que las diferencias en afinidad sean tan marcadas que expliquen la acción selectiva sobre la bacteria. En definitiva la célula bacteriana es procariota (carece de núcleo desarrollado), a diferencia de los protozoarios, hongos o las células de animales superiores. La penicilina, primer antibiótico de la historia, es, quizás, el más claro ejemplo de acción quimioterápica, dado que actúa sobre una estructura de la bacteria que no se encuentra en los eucariotes. Otros antimicrobianos, por su parte, no son tan perfectos en su actividad quimioterápica, dado que actúan sobre estructuras presentes en bacterias y animales superiores, aunque con mayor afinidad sobre los receptores bacterianos. Esto permitiría que, en estos casos, dosis elevadas del agente quimioterápico, generen algún tipo de toxicidad en el hospedador.

## 4. LA ERA DE LOS ANTIMICROBIANOS... Y DE LAS RESISTENCIAS

Posteriormente a la penicilina, sulfamidas y tirotricina, en la década del 40 aparecen estreptomicina, cloranfenicol y clortetraciclina. En la década del 50 eritromicina y vancomicina. En la del 60, gentamicina, ampicilina, cefalotina y amikacina. En la del 70, cefalexina, carbenicilina, cefoxitina y cefactor. En la del 80, cefotaxima, moxalactam, combinación ácido clavulánico-amoxicilina, combinación imipenem-cilastatina,

aztreonam. En los 90 aparecen las fluoroquinolonas, nuevos macrólidos, y nuevas cefalosporinas y agentes antivirales más efectivos. Luego del 2000 registramos la aparición de quinolonas de espectro ampliado.

Por supuesto que todos estos descubrimientos estuvieron catalizados por algo. Ese algo fue una mezcla de componentes compuesta por la inquietud de los investigadores y de la industria por una parte, pero innegablemente, la aparición de diversos niveles de resistencias bacterianas por el otro. Esto generó una competencia entre los microorganismos, generando resistencias y seleccionándose en pro de éstas y el hombre, por su parte, imaginando, diseñando, tamizando, en la búsqueda de nuevos compuestos más eficaces y más seguros para la lucha antimicrobiana. Si bien el hombre no cede en su lucha, los microorganismos tampoco, y estos últimos van sacando ventaja, lenta e inexorablemente.

El fenómeno de resistencia a la penicilina fue descubierto poco tiempo después del descubrimiento mismo de la molécula, en ese entonces fue tomado más como una curiosidad que como un hecho clínico de trascendencia. Sin embargo, cuando en la década del 50 las resistencias a la penicilina adquieren peso clínico, se toma total conciencia del fenómeno. En los 60, los estafilococos meticilino-resistentes y *Pseudomonas* gentamicino-resistentes confirman la gravedad del cuadro. En los 70 las resistencias a ampicilina se hacen frecuentes. En los 90 aparecen cepas de enterococos resistentes a ampicilina y en el caso de *M. tuberculosis*, que ya presentaba variedades resistentes a algunos tuberculostáticos, aparecen cepas multirresistentes. Pese a la relatividad de los datos de resistencia, en la Tabla I presentamos, esquemáticamente los años de descubrimiento de los agentes antimicrobianos más importantes y los años en que las resistencias a los mismos fueron comunicadas. En la misma se puede apreciar en términos prácticos la velocidad de aparición de resistencias de importancia clínica. La comunicación de resistencia a cada antibiótico fue descripta mucho antes, pero, en todos los casos como hallazgos de laboratorio. Por cierto que a la luz de los conocimientos actuales podemos decir que ante la llegada de un nuevo antibiótico a la clínica, es muy probable que ya existan variedades bacterianas capaces de resistir a su acción, o que éstas aparezcan y se seleccionen con velocidad variable. Será nuestra obligación que la emergencia de resistencia se demore todo lo posible.

Tabla I: Año de descubrimiento de los agentes antimicrobianos más importantes y año de comunicación de la existencia de cepas resistentes a los mismos.

Droga	Descubrimiento	Uso clínico	Resistencia clínica
Penicilina	1928	1943	1954
Estreptomicina	1944	1947	1956
Tetraciclina	1946	1942	1956
Eritromicina	1952	1955	1956
Vancomicina	1956	1972	1994
Gentamicina	1963	1967	1968
Fluoroquinolonas	1978	1982	1985

Datos tomados de Ronald et al (1966), Kammer (1982), Davies (1997), O'Brien (1997), Soussy (1998), Weidemann & Heisig (1999).

En la TABLA II se presenta una clasificación química de los diversos agentes antimicrobianos con algunos ejemplos salientes, conjuntamente con su modo de acción y espectro antimicrobiano.

Tabla II: Clasificación química de los antimicrobianos, algunos ejemplos, modo de acción y espectro simplificados.

Grupo	Miembros	Modo de acción	Espectro
<b>Beta lactámicos:</b> <b>Penicilinas</b>	Penicilina G	Inhiben síntesis de pared	Bacterias G+
	Penicilina V	Ídem	Ídem
	Cloxacilina	Ídem	Estafilococos productores de penicilinasa
	Ampicilina	Ídem	Bacterias G+ y G-
	Carbenicilina	Ídem	P. aeruginosa
<b>Beta lactámicos:</b> <b>Cefalosporinas</b>	Cefaloridina	Inhiben síntesis de pared	Bacterias G+ y G-
	Cefalexina	Ídem	Ídem agregando actividad frente a Estafilococos productores de penicilinasa
	Cefuroxíma	Ídem	Ídem con menos actividad frente a G+ y más frente a G-
	Moxalactam	Ídem	Bacterias G+ Enterobacterias
	Ceftiofur	Ídem	Ídem
	Cefoperazona	Ídem	Pseudomonas aeruginosa
	Cefepima	Ídem	Estafilococos y enterobacterias
<b>Beta lactámicos:</b> <b>Inhibidores de la beta lactamasa</b>	Ácido clavulánico	Se une a la beta lactamasa inactivándola	Gérmenes productores de beta lactamasa
	Sulbactam	Ídem	Ídem
	Tazobactam	Ídem	Ídem
<b>Beta lactámicos:</b> <b>Carbapenems</b>	Imipenem-cilastatina	Inhiben síntesis de pared	G+ y G- aerobios y anaerobios
<b>Beta lactámicos:</b> <b>Monobactams</b>	Aztreonam	Ídem	Gram negativos aerobios
<b>Aminoglucósidos</b>	Estreptomina	Inhiben síntesis proteica porción 30 S ribosomal	Bacterias G-
	Kanamicina	Ídem	Ídem
	Neomicina	Ídem	Ídem
	Gentamicina	Ídem	Ídem
<b>Aminociclítos</b>	Espectinomina	Ídem	Bacterias G- y micoplasmas
<b>Azúcares complejos</b> <b>o Lincosamidas</b>	Lincomicina	Inhiben síntesis proteica porción 50S ribosomal	Bacterias G+, anaerobios y micoplasmas
	Clindamicina	Ídem	Ídem
	Pirlimicina	Ídem	Ídem
<b>Rifamicinas</b>	Rifampicina	Inhibe ARN polimerasa	Bacterias Gram positivas y micobacterias
<b>Péptidos</b>	Polimixina B	Desorganizan membrana	Pseudomonas aeruginosa
	Colistín	Ídem	Ídem
<b>Glucopéptidos</b>	Vancomicina	Inhibe síntesis de pared	Bacterias G+ aerobias
	Teicoplanina	Ídem	Ídem
	Avoparcina	Ídem	Ídem
<b>Estreptograminas</b>	Virginiamicina	Inhibe peptidil transferasa	Bacterias G+ aerobias y anaerobias
<b>Macrólidos</b>	Eritromicina	Inhibe síntesis proteica porción 50S ribosomal	Bacterias G+ y G-
	Oleandomicina	Ídem	Ídem
	Tilosina	Ídem	Ídem
	Espiramicina	Ídem	Ídem
	Tilmicosina	Ídem	Ídem
<b>Fenicoles</b>	Cloranfenicol	Inhibe síntesis proteica porción 50S ribosomal	Bacterias G+ y G-, rickettsias y chlamydias
	Tianfenicol	Ídem	Ídem
	Florfenicol	Ídem	Ídem
<b>Tetraciclinas</b>	Oxitetraciclina	Inhibe síntesis proteica porción 30S ribosomal	Bacterias G+ y G-, Rickettsias, chlamydias y algunos protozoos
	Doxiciclina	Ídem	Ídem
	Minociclina	Ídem	Ídem
<b>Sulfonamidas</b>	Sulfanilamida	Interfieren síntesis de ácido fólico	Bacterias G+, G- y coccidios
	Sulfadiazina	Ídem	Ídem
	Sulfatiazol	Ídem	Ídem
	Ftalilsulfatiazol	Ídem	Ídem
<b>Diaminopirimidinas</b>	Trimetoprima	Interfieren síntesis de ácido tetrahidrofólico	Bacterias G+ y G- aerobias
	Baquiloprima	Ídem	Ídem
<b>Fluoroquinolonas</b>	Enrofloxacina	inhiben ADN girasa	Bacterias Gram positivas y Gram negativas
	Danofloxacina	Ídem	Ídem
	Marbofloxacina	Ídem	Ídem
	Sarafloxacina	Ídem	Ídem
<b>Ionóforos</b>	Monensina	alteran flujo de membrana	coccidiosis, promoción del crecimiento
	Salinomina	Ídem	Ídem
<b>Nitrofuranos</b>	Nitrofurazona	previenen traslación ARN mensajero	Bacterias Gram positivas y Gram negativas
	Furazolidona	Ídem	Ídem
<b>Nitroimidazoles</b>	Metronidazol	Disrupción del ADN	Anaerobios
	Dimetridazol	Ídem	Ídem

## 5. ¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS?

Los agentes antimicrobianos actúan por una serie de mecanismos, muy diferentes entre ellos y cuyos blancos se encuentran en diferentes regiones de la célula atacada. A continuación se presentan las zonas de ataque antibacteriano en general consideradas, seguidas por algún ejemplo de agentes que actúan a ese nivel:

- ◆ Pared bacteriana, beta lactámicos
- ◆ Membrana bacteriana, polimixinas
- ◆ Síntesis de proteínas, macrólidos, fenicoles, tetraciclinas
- ◆ Síntesis de ácidos nucleicos, quinolonas

## 6. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO VERSUS TRATAMIENTOS A CIEGAS

Se trata de un tema extremadamente conflictivo. Frente a la instauración de una terapia antimicrobiana, tenemos dos alternativas: Por un lado el aislamiento, identificación y prueba de susceptibilidad del/los gérmenes actuantes, y por el otro, el tratamiento a ciegas (que como veremos más adelante no es algo malo si se lo hace con el criterio necesario).

Es evidente la ventaja que aportan las pruebas de laboratorio cuando están bien interpretadas. Saber de qué microorganismo se trata, a qué antibiótico es susceptible, y aún más, cuál es la concentración inhibitoria mínima para el agente que se está pensando seleccionar para el tratamiento, representan innegablemente, enormes ventajas. Pero lejos de ser la solución del problema, solamente sirven para ayudar en el diseño del plan terapéutico adecuado.

Si no tenemos resultados de laboratorio para hacer un tratamiento antimicrobiano, las cosas cambian respecto de lo anteriormente descrito. Estamos en franca inferioridad de condiciones. Sin embargo, eso no significa que, sin resultados de laboratorio, un tratamiento deba ser, necesariamente irracional. Antes de aplicar el medicamento habrá que considerar: ¿Cuál es la sintomatología clínica? ¿Cuál es el foco infeccioso? ¿Qué nos indica la historia del establecimiento en cuanto a frecuencia de infecciones con esa sintomatología en esa especie animal? ¿Disponemos de pruebas de laboratorio previas? ¿Qué datos existen en los registros del establecimiento? ¿Cuáles son los datos que aporta la persona a cargo de los animales? ¿Existe una posibilidad concreta de presencia de flora mixta? ¿Cuál es la historia de uso de antimicrobianos en el establecimiento? ¿Sus éxitos? ¿Sus fracasos? ¿El o los animales enfermos son inmunocompetentes? ¿Existe otra patología concomitante? ¿Se está llevando a cabo alguna otra terapia concomitantemente? Estas son solamente algunas de las preguntas que el profesional actuante necesariamente deberá hacerse antes de pensar en la elección de un agente antimicrobiano, su dosis, esquema de dosificación y tiempo de tratamiento.

Si la terapia no puede basarse en pruebas de laboratorio (y esto es algo que muy frecuentemente ocurre en diversas regiones del mundo), el criterio clínico se vuelve esencial y, combinado con el conocimiento de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del medicamento elegido, aún pueden conducir al éxito terapéutico.

## 7. ¿CUALES SON LOS RIESGOS DE LA PRESENCIA DE ANTIMICROBIANOS EN ALIMENTOS?

Clásicamente la presencia de antimicrobianos en alimentos se ha asociado a distintos problemas, a saber:

- a. Alérgicos.
- b. Tóxicos.
- c. Asociados a las resistencias bacterianas.

Los problemas alérgicos son conocidos y afectan a la población sensibilizada. En general las bajas concentraciones de antibióticos alérgicos (i.e. beta lactámicos) no alcanzan para sensibilizar pacientes (aunque puede haber excepciones), pero sí para desencadenar reacciones que, en general, no son graves, aunque, eventualmente, pueden llegar a serlo (anafilaxia).

Algunos otros grupos de antibióticos son capaces de desencadenar reacciones alérgicas como las sulfamidas. De todas maneras siempre hay un componente fuertemente individual en estas reacciones que está representado por el terreno inmunológico del paciente.

Los problemas toxicológicos, por su parte, son bastante difíciles de probar, dadas las bajas concentraciones residuales de estas drogas. Los aminoglucósidos, por ejemplo, son productos tóxicos. Su ototoxicidad y nefrotoxicidad han sido clásicamente descriptas. Sin embargo, insistimos, a concentraciones residuales, es posible que no existan riesgos toxicológicos para este grupo de drogas. Por cierto que, si se envían a consumo riñones de animales tratados, las concentraciones de droga serán más elevadas, dada la facilidad con que los aminoglucósidos se acumulan en este órgano. De todas maneras y, aún en este caso, será difícil que el consumo de un riñón en estas condiciones pueda generar problemas toxicológicos, dada la baja posibilidad de que un paciente continúe consumiendo riñones con residuos elevados de aminoglucósidos en forma continuada por un tiempo prolongado.

El que sí es capaz de dar lugar a problemas tóxicos es el cloranfenicol, y en este caso a dosis probablemente muy bajas. El cloranfenicol es capaz de producir dos tipos de manifestaciones toxicológicas: a. Una

mielodepresión dosis dependiente que se presenta en el curso de un tratamiento con la droga y b. Una anemia aplásica, que es dosis independiente, que desarrolla en individuos susceptibles, y que es irreversible una vez instalada. Los derivados fenicoles tianfenicol y florfenicol, si bien pueden generar algún tipo de mielodepresión dosis dependiente, que cede al suprimir el tratamiento o bajar la dosis, no son capaces de producir la anemia aplásica que puede producir el cloranfenicol. Esta es la razón de que el cloranfenicol haya sido prohibido en algunos países, pero no haya ocurrido lo mismo con los otros fenicoles.

Como mencionáramos al inicio de esta sección, la resistencia bacteriana ha sido asociada largamente a la presencia de residuos de antibióticos en alimentos humanos. Sin embargo, y pensando lógicamente, las concentraciones residuales de antibióticos presentes en alimentos provenientes de animales tratados, difícilmente sean capaces de seleccionar bacterias resistentes, dado que a tan bajas concentraciones los antibióticos no pueden actuar sobre microorganismos resistentes ni sensibles. Especialmente cuando esas concentraciones se encuentran por debajo del NMEL (nivel de no efecto microbiológico).

La resistencia bacteriana es un problema gravísimo que representa una preocupación mundial, que se produce por múltiples causas, que probablemente sea inevitable y con la que tenemos que lidiar en forma multidisciplinaria a efectos de limitar su emergencia y paliar sus efectos al máximo.

EL riesgo más grande para la salud de los consumidores que implica la utilización de antibióticos en animales no está dado por los residuos, sino por el desarrollo de resistencias en bacterias de los mismos animales. Estas resistencias pueden, por supuesto, dar lugar a fallos terapéuticos en tratamientos veterinarios, y al riesgo de transferencia de bacterias resistentes de los animales al hombre, o de genes portadores de información que codifica resistencia de bacterias de animales a bacterias humanas.

## **8. LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS, SUS MECANISMOS Y EPIDEMIOLOGÍA**

La base del desarrollo de la resistencia bacteriana está en la selección de cepas resistentes que producen ciertas concentraciones de antibiótico. El antibiótico no induce resistencia, solamente selecciona. Es una interferencia en el proceso de selección natural. Donde antes se seleccionaban las bacterias más aptas para la supervivencia en el sitio del organismo de que se trate, en presencia del antibacteriano, sobrevivirán solamente aquellas variantes capaces de resistir a las concentraciones de antibiótico presentes en ese lugar. El antibiótico se convierte en el primer factor de selección.

Luego de la introducción en la clínica de cada nueva droga, es un proceso probablemente inevitable, que en un plazo variable de tiempo, aparezcan variantes resistentes de la bacteria contra la que se pretende luchar con la nueva arma. Esto se ha ido cumpliendo inexorablemente con la mayoría de los agentes antimicrobianos. Esto no implica que, con el uso criterioso y racional de los antimicrobianos, no se pueda limitar al máximo la emergencia de resistencias.

La resistencia de una bacteria no es la misma para todos los miembros de la población. Para individuos indiferenciables morfológica o bioquímicamente, puede haber variedades con susceptibilidades totalmente diferentes, muy susceptibles, es decir que son eliminadas por bajas concentraciones del antibiótico, o muy resistentes, que son muy difíciles de erradicar, aún administrando el antibacteriano en concentraciones elevadas. Pero cuando se hace un aislamiento de una determinada infección, se supone que se trata de una cepa bastante pura, que es la que produce el proceso morbo. Al estudiar su susceptibilidad a un determinado agente antiinfeccioso a través de su CIM, podremos, al correlacionar este parámetro con sus variables farmacocinéticas, estimar su eficacia «in vivo». Cuando las concentraciones que el antimicrobiano puede alcanzar en el organismo no superan la CIM sustancialmente y durante tiempos prolongados, aunque vinculados al tipo de agente de que se trate, la bacteria tiene todas las posibilidades para sobrevivir y la podemos definir como resistente. En cambio, cuando ocurre lo opuesto, la bacteria es definida como susceptible.

Esto es lo que ocurre con las resistencias adquiridas, aquellas en que el antibacteriano actúa, como se ha explicado, seleccionando entre microorganismo resistentes y susceptibles. Pero hay otro tipo de resistencias, las denominadas resistencias intrínsecas, aquellas que son parte constitutiva de la bacteria. Por ejemplo las diferencias, de membrana entre bacterias Gram positivas y Gram negativas, hacen que los antibióticos beta lactámicos no encuentren el receptor adecuado para fijarse y ejercer su efecto en las últimas.

Sin embargo es la resistencia adquirida la que nos interesa y sobre ella nos vamos a extender más. El origen de la resistencia adquirida es genético. El puntapié inicial de la resistencia es una mutación que permite que algún mecanismo bacteriano cambie lo suficiente para que los sistemas que la droga normalmente modifica, no existan más o sean suficientemente distintos como para que el antimicrobiano no pueda actuar. Sobre esta mutación actúa luego la selección ejercida por el antibiótico. Mayor importancia aún tiene el mecanismo de la transferencia de material genético.

En términos generales, las resistencias no parecieran tan difundidas en bacterias Gram positivas. Las Gram positivas no son capaces de incorporar plásmidos. Aunque este no es el caso de los estafilococos, en los que las

resistencias a los antimicrobianos se han transformado en un serio problema. En el caso de los Gram negativos, esto sí que es grave.

La transmisibilidad de los factores de resistencia puede dar lugar a un problema aún mayor: la multiresistencia. Estos microorganismos no solamente son resistentes a una serie de drogas, sino que esa multiresistencia sigue siendo transferible, por lo que se transforman en reservorios de resistencia.

De todas maneras, ante el uso de antibióticos, las bacterias desarrollarán, indefectiblemente, resistencias.

## 9. CUALES SON LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA

Las bacterias pueden volverse resistentes a los antimicrobianos, pero, ¿Por qué mecanismos? Así como el primer mecanismo de acción de un agente infeccioso conocido fue el de las sulfamidas, el primer mecanismo de resistencia conocido también fue el de los microorganismos a estas drogas. Si bien son varios los mecanismos de resistencia a las sulfas que actualmente se conocen, podemos decir que la hiperproducción de PABA fue el primero en determinarse, siendo el más conocido. Además de la hiperproducción metabólica, otros mecanismos incluyen:

- 9.1. Inactivación enzimática de los antibióticos, como es el caso de las enzimas beta lactamasas.
- 9.2. Impermeabilidad de la membrana o pared celular. Por ejemplo modificaciones en las porinas, lo que repercutirá en resistencias de bajo nivel a diversos antimicrobianos.
- 9.3. Expulsión por mecanismos activos del antibiótico. Las resistencias a las tetraciclinas pueden ser debidas a este tipo de mecanismos.
- 9.4. Modificación del sitio blanco del antibiótico en la bacteria. En algunos casos hay una reducción de la afinidad del receptor por la molécula de antimicrobiano. Una mutación de la girasa de ADN, por ejemplo, puede dar lugar a una menor afinidad de las quinolonas por la citada enzima.

## 10. LA LLEGADA DE LAS BACTERIAS ANIMALES A LA POBLACIÓN HUMANA

*Escherichia coli* multirresistentes, *Salmonella typhimurium* multirresistentes, enterococos vancomicina resistentes, *Campylobacter* quinolonas resistentes, son microorganismos que habrían emergido, por lo menos en parte de explotaciones agropecuarias. Este hecho se debe sumar al conocimiento de la enorme capacidad de intercambio genético existente en el intestino, y de la magnitud del reservorio de resistencia representado por los microorganismos saprófitos que lo pueblan, que, como bien se sabe, bajo presión antibiótica se vuelven extremadamente peligrosos. Esto ha generado una permanente discusión sobre el tema de la transferencia de resistencias de los animales al hombre. En esta discusión el punto central es la utilización de antibióticos a dosis por debajo de las terapéuticas para la prevención de enfermedades o, simplemente para el aprovechamiento de los efectos «productivos» de los antimicrobianos. Sin embargo, este fenómeno de transferencia no es fácil de demostrar, y menos aún, de medir.

## 11. EL USO RACIONAL DE LOS ANTIMICROBIANOS

Indiscutiblemente el uso racional de los antimicrobianos es la herramienta fundamental para evitar entrar en la época post-antibiótica. La resistencia a los antimicrobianos es un problema que genera preocupación internacional. Las tres organizaciones internacionales que tienen responsabilidades sobre este tema, la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), la Organización Internacional de Epizootias (OIE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), han mostrado, reiteradamente, su interés en el tema y han producido documentos aportando recomendaciones para la utilización adecuada de este tipo de fármacos.

Estas organizaciones, hasta la fecha han coincidido en una serie de recomendaciones, reflejadas en publicaciones que abarcan Las siguientes áreas:

- ◆ Responsabilidad de las autoridades regulatorias y otras con poder de decisión.
- ◆ Calidad de manufactura.
- ◆ Marketing, distribución y ventas de este tipo de productos.
- ◆ Agentes promotores del crecimiento.
- ◆ Monitorización de resistencia y utilización de antimicrobianos.
- ◆ Uso prudente de antimicrobianos.
- ◆ Uso profiláctico de antimicrobianos.
- ◆ Entrenamiento y educación.
- ◆ Investigación.

Además de la organización de grupos de trabajo, publicación de documentos y difusión de material bibliográfico para conocimiento de técnicos y público en general, estas organizaciones internacionales siguen adelante con su política de aportar soluciones a este tema que, como hemos dicho, es una preocupación mundial.

El uso racional de antimicrobianos es una inquietud de nuestro grupo de trabajo desde hace muchos años. Hemos publicado diversos documentos y realizado una serie de comunicaciones y conferencias apuntando a la mejora de los criterios de utilización de antimicrobianos en animales. La utilización racional de este tipo de medicamentos en establecimientos productores de leche a efectos de optimizar sus acciones previniendo efectos en la salud pública debe ser una prioridad. Para esto, hemos insistido, a través de diversos documentos y reuniones de entrenamiento, en que se deben poner en práctica planes de administración adecuados, respetándose los períodos de retirada correspondientes a cada formulación (ERRECALDE, 1994, 1996; MESTORINO, 2001). Hemos propuesto la utilización de sistemas de HACCP (análisis de riesgos y control de puntos críticos) para la correcta utilización de estos agentes evitando la presencia de residuos indeseables (ERRECALDE, 2000a). Hemos insistido en la importancia de la calidad de elaboración y control de antimicrobianos para una terapéutica exitosa y la defensa de la salud pública, considerando que la implementación de procedimientos armonizados en el registro (tal como OIE viene trabajando en América a través del programa CAMEVET), buenas prácticas de manufactura (GMP) en la elaboración de medicamentos y buenas prácticas de laboratorio en el desarrollo y control de los mismos son esenciales y se debe seguir avanzando en ese sentido (ERRECALDE, 1995, 1998, 2003).

La terapéutica racional es un terreno dinámico, en que el avance del conocimiento va volviendo obsoletas las viejas recetas quimioterápicas. Clásicamente, se ha medicado con antibióticos siguiendo planes de administración o regímenes de dosificación, que permitían mantener concentraciones de droga en plasma y tejidos en forma continuada, durante un período suficiente para la total curación de la dolencia. La curación se obtiene por muerte bacteriana de una gran parte de la población y eliminación de los miembros sobrevivientes por activa participación del organismo. De allí que sea tan importante el estado de inmunocompetencia del paciente para la curación. Pacientes inmunodeprimidos necesitan especial cuidado, dado que los quimioterápicos, en este caso, actúan sin la ayuda de las defensas del organismo. Hay una serie de consideraciones importantes que hacer para la cabal comprensión de este tema.

### **11.1. LA TERAPIA POR ENCIMA DE LA CONCENTRACIÓN INHIBITORIA MÍNIMA (CIM)**

La concentración inhibitoria mínima ha sido el indicador más utilizado, en terapia antimicrobiana, durante décadas. Se la define como la concentración más baja de droga que previene el crecimiento visible de microorganismos luego de entre 18 y 24 horas de cultivo. Es intuitivamente fácil de concebir que, si un antibiótico se mantiene en el organismo en concentraciones por encima de la CIM para determinada cepa de un microorganismo, será capaz de inhibir el desarrollo de esa bacteria con comodidad. Este concepto ha iluminado el avance de la ciencia durante mucho tiempo. Aunque últimamente, nuevos conceptos cambian las bases de algunos de los conocimientos que veníamos manejando, la CIM continúa siendo un parámetro fundamental, sin cuyo conocimiento no tendríamos posibilidades de éxito en terapia antibacteriana. Por su parte la concentración bactericida mínima (CBM), representa la mínima concentración de antimicrobiano capaz de matar al 99,9 % de los microorganismos inoculados luego de entre 18 y 24 horas de cultivo. Determinados efectos perjudiciales para las bacterias persisten luego que la exposición del microorganismo al antimicrobiano ha terminado. Se llama a esto «efecto post-antibiótico». Aunque el efecto post-antibiótico fue observado hace ya muchos años (EAGLE Y COLS, 1950), más recientemente se descubrió que virtualmente todos los antimicrobianos lo producen en mayor o menor medida.

### **11.2. CURVAS DE MUERTE BACTERIANA Y EFECTOS PERSISTENTES DE LOS ANTIBACTERIANOS**

Los efectos antibacterianos pueden ser medidos «in vitro» y aún «in vivo» a través de la exposición de cultivos de microorganismos a diferentes concentraciones de antibióticos, tomando muestras a diferentes tiempos durante un período de 24 horas y determinando la cantidad de bacterias en cada muestra (Vogelman y Craig, 1986).

Los efectos persistentes, conjuntamente con la capacidad de muerte bacteriana («killing»), han sido definidos como los mejores parámetros para establecer el óptimo plan de administración de un antimicrobiano (ANDES y CRAIG, 1998). Entre estos parámetros podemos citar el efecto postantibiótico (PAE), que es el tiempo necesario para que un cultivo bacteriano que estuvo en contacto con un antibiótico a concentraciones por encima de la CIM y que por lavado o dilución deja de estar en contacto con el antibiótico reinicie el crecimiento. El PAE es un parámetro fundamental, que se incrementa en función de: a. magnitud de la concentración de droga a que la bacteria fue sometida (hablamos de drogas concentración-dependientes), o b. tiempo durante el cual la bacteria estuvo en contacto con el microorganismo a concentraciones por encima de la CIM. Esta es una de las pautas que actualmente se utiliza para la clasificación de antibacterianos por sus efectos, como será visto más adelante.

### **11.3. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS**

Desde hace tiempo que se tiene muy en claro la importancia del conocimiento de la farmacocinética de los medicamentos para una terapia eficaz. El uso racional de los mismos se basa, en forma central, en el conocimiento

de su farmacocinética, lo que, coordinado con el conocimiento de farmacodinamia y toxicidad, de las características del paciente y la enfermedad, permitirá una terapia óptima. El comportamiento farmacocinético de un determinado compuesto se caracteriza a través de una serie de parámetros. Entre los parámetros farmacocinéticos que más vinculación tienen con la eficacia antibacteriana, no podemos dejar de mencionar la biodisponibilidad, semivida de absorción, área bajo la curva concentración versus tiempo, concentración máxima obtenida en plasma y tiempo al que esa concentración se alcanza, semivida de eliminación y aclaramiento (clearance) desde plasma (en general a través de riñón). En la TABLA IV se presentan algunos parámetros farmacocinéticos, su definición, abreviaturas y unidades de medida.

Tabla IV.- Parámetros farmacocinéticos, su definición, abreviatura y unidades de medida.

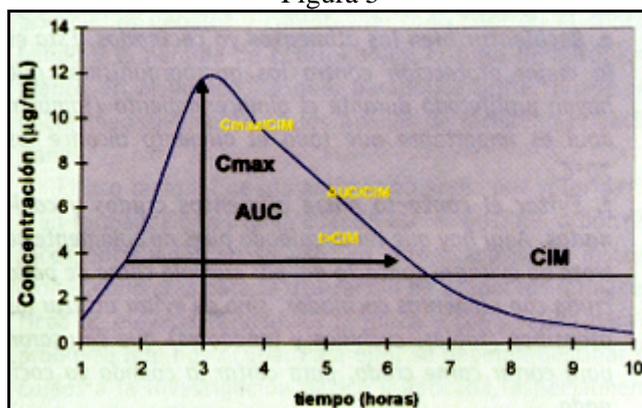
Parámetro	Definición	Abreviatura	Unidad de medida
<b>Biodisponibilidad</b>	Porción de la dosis administrada que alcanza el compartimiento central	F	$\mu\text{g o ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$
<b>Semivida de absorción</b>	Tiempo en que se absorbe un 50% de la dosis administrada	T <sub>1/2ab</sub>	Minutos, horas o días
<b>Area bajo la curva concentración versus tiempo</b>	Suma de trapezoides y triángulos, cuyos lados son tiempos o concentraciones, ubicados por debajo de la curva concentración vs tiempo	AUC	$\mu\text{g o ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$
<b>Concentración máxima en plasma, suero, humor o tejido</b>	La máxima concentración obtenida en el humor o tejido en que se midan las concentraciones de droga	C <sub>max</sub>	En general $\mu\text{g/mL}$ o $\text{ng/mL}$
<b>Tiempo máximo</b>	Tiempo al que se alcanza la máxima concentración en el humor o tejido en que se midan las concentraciones	T <sub>max</sub>	Minutos, horas o días
<b>Semivida de eliminación</b>	Tiempo en que se elimina un 50% de la concentración existente en plasma o el humor o tejido en que se determinen las concentraciones	T <sub>1/2e</sub>	Minutos, horas o días
<b>Clearance</b>	Volumen de humor corporal (por ejemplo plasma) que es depurado de la droga estudiada por unidad de tiempo	CLB	$\text{mL/min}$ , $\text{L/h}$ , $\text{mL/h}$

#### 11.4.- PARÁMETROS FARMACOCINÉTICO-FARMACODINÁMICOS

Algunos parámetros farmacocinéticos se pueden correlacionar con parámetros farmacodinámicos, a efectos de obtener predictores más robustos de eficacia terapéutica.

De la integración farmacocinética-farmacodinámica, surgen algunos parámetros que están resultando de gran utilidad en terapéutica antimicrobiana. Los parámetros más utilizados son: el área bajo la curva concentración tiempo dividida por la concentración inhibitoria mínima (AUC/CIM), la máxima concentración plasmática dividida por la CIM (C<sub>max</sub>/CIM) y el tiempo en que la concentración del antibiótico excede la CIM (T>CIM). Estos parámetros son actualmente considerados como determinantes en la eficacia «in vivo» de los agentes antimicrobianos (CRAIG, 1998). Cada vez se dispone de más datos sobre experimentos «in vitro» y en modelos animales que corroboran la importancia de los parámetros farmacocinético-farmacodinámicos para diferentes antimicrobianos y su capacidad para permitirnos tratar efectivamente infecciones por gérmenes con susceptibilidades menores y prevenir la emergencia de resistencias (CRAIG, 2001). Los estudios en seres humanos son más limitados, pero herramientas nuevas o perfeccionadas, como los tiempos de muestreo optimizados y la farmacocinética poblacional, han mejorado la posibilidad de estimar el grado de exposición a drogas en pacientes individuales. En la FIGURA 5 se puede ver una representación gráfica de estos parámetros. Estos parámetros no son más que el resultado de correlacionar una medida de exposición de la bacteria a la droga (C<sub>max</sub>, AUC), frente a una medida de la potencia del antimicrobiano frente a la bacteria de interés (CIM).

Figura 5



Se observan los parámetros farmacocinéticos concentración máxima (Cmax), área bajo la curva concentración versus tiempo (AUC), el parámetro farmacodinámico concentración inhibitoria mínima para la cepa estudiada (CIM) y (con letra más chica y en amarillo) los parámetros farmacocinético-farmacodinámicos relación máxima concentración en plasma/concentración inhibitoria mínima (Cmax/CIM), la relación área bajo la curva/concentración inhibitoria mínima (AUC/CIM) y el tiempo durante el cual las concentraciones de droga se encuentran por encima de la CIM (SCIM).

### 11.5.- TIPOS DE DROGAS ANTIMICROBIANAS A LA LUZ DE LOS NUEVOS CONOCIMIENTOS

Se puede decir que hay tres tipos de drogas: a. aquellas que muestran una actividad fuertemente dependiente de la concentración, b. aquellas que no muestran esa dependencia y c. aquellas que son solamente bacteriostáticas (VOGELMAN y CRAIG, 1986). En la TABLA V se presentan algunos ejemplos de medicamentos con actividades encuadrables dentro de las mencionadas categorías. Obviamente, falta aún mucho trabajo para poder encuadrar a muchos antimicrobianos. Sin embargo, con los datos que se poseen, se pueden establecer regímenes de dosificación racionales, maximizando eficacia y minimizando los riesgos de emergencia de resistencias.

Tabla V: Clasificación de antimicrobianos en función de sus actividades relacionadas con las concentraciones que pueden alcanzar en los sistemas vivos.

Tipo de actividad **	Drogas	Persistencia	Parámetro de importancia	Referencia
Concentración dependiente	Aminoglucósidos	Prolongada	Cmax/CIM	CRAIG (1998) CRAIG Y COLS (1991)
	Fluoroquinolonas			
Tiempo dependiente	Beta lactámicos	Mínima	T>CIM	VOGELMAN ET AL (1988) LEGGETT ET AL (1989)
	Macrólidos*			
	Clindamicina			
	Línezolid			
Tiempo dependiente	Azitromicina	Prolongada	AUC/CIM	CRAIG (1997)
	Tetraciclinas*			
	Glicopéptidos			
	Quinupristina-dalfopristina			

\*Son medicamentos predominantemente bacteriostáticos.  
 \*\*Estos tipos de actividad han sido recientemente clasificados por Andes & Craig (1998) como tipo I, II y III para las drogas de acción concentración dependientes, tiempo dependientes con mínima persistencia y tiempo dependientes con persistencia prolongada.

### 11.6.- UTILIZACIÓN DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICO-FARMACODINÁMICOS PARA EVITAR LA EMERGENCIA DE RESISTENCIAS

Es interesante mencionar que de los resultados obtenidos en trabajos llevados a cabo en modelos animales y estudios clínicos en seres humanos, se concluye que la magnitud de los parámetros Pk/Pd no difieren mayormente cuando se salta entre especies. Esto no debería sorprendernos, ya que los receptores para los antimicrobianos se encuentran en la bacteria, que es la misma en humanos o animales. Hay datos que nos sugieren que la magnitud de los parámetros Pk/Pd son similares para diferentes regímenes de dosificación, para diferentes drogas dentro de la misma clase y en diferentes sitios de infección (LEGGETT Y COLS, 1991). Es muy interesante que organismos con susceptibilidad reducida frente a penicilinas, macrólidos y fluoroquinolonas (por disminución de la afinidad a nivel del sitio de unión del antibiótico a la bacteria), necesitan el mismo valor del parámetro Pk/Pd que microorganismos susceptibles para ser completamente eficaces (WOODNUT & BERRY, 1999; ANDES & CRAIG, 1999).

En el caso de penicilinas y cefalosporinas, el tiempo en que las concentraciones plasmáticas deben estar por encima de la CIM en un intervalo interdosis es del 40-50 % para una eficacia por encima del 85 %. Para Los macrólidos, ocurriría lo mismo (CRAIG, 2001).

Los aminoglucósidos, por su parte, son drogas cuya eficacia depende netamente de las concentraciones alcanzadas.

### **13.- LA HIGIENE COMO BARRERA PARA LA PREVENCIÓN DE LA DISEMINACIÓN DE RESISTENCIAS**

Hemos aclarado anteriormente que las resistencias microbianas de origen no humano llegan al hombre directamente a través de bacterias que han emergido como resistentes en animales que han sido tratados con antibióticos, o a través de determinantes genéticos de resistencia que, en algún punto de la cadena alimentaria, saltan y son tomados por bacterias patógenas para el hombre. En todos los casos es necesario un íntimo contacto de las bacterias animales y las humanas. Si bien hemos insistido cuando se habló de la epidemiología de la resistencia de la multiplicidad de vías a través de las cuales las bacterias humanas y animales pueden entrar en contacto, debemos dejar claro aquí, que la vía del contacto con alimentos es fundamental. Es por ello que insistiremos en que el manejo higiénico de los alimentos, base fundamental de la prevención de las enfermedades transmitidas por alimentos, es crucial en este tema.

La Organización Mundial de la Salud ha trabajado fuertemente y desde hace tiempo sobre esto, habiendo elaborado las «Reglas de Oro» para La preparación higiénica de los alimentos. Por tratarse de reglas de extrema trascendencia, las transcribiremos:

- a. Elegir alimentos tratados con fines higiénicos. La pasteurización de la leche es un ejemplo prácticamente universal. La irradiación de pollos, es algo más complejo, pero extremadamente válido. El tratamiento de los alimentos es no solamente para que se mantengan mejor y por más tiempo sino para que sean más seguros. Aquellos alimentos que poseen gran valor alimentario cuando están crudos, como algunas verduras, deben ser cuidadosamente lavadas antes de ser consumidas.
- b. Cocinar bien los alimentos. Muchos alimentos crudos (leche no pasteurizada, pollos, carnes rojas) están a menudo contaminados con bacterias patógenas. Estas pueden eliminarse si se cocina bien el alimento. Esto significa al menos 70°C en toda la masa de alimento.
- c. Consumir inmediatamente todos los alimentos cocinados. Dado que cuando los alimentos se enfrían los microorganismos comienzan a proliferar nuevamente, conviene consumir lo cocinado en forma inmediata.
- d. Guardar cuidadosamente los alimentos cocinados. Si se quiere tener en reserva alimentos cocinados, es conveniente tenerlos calientes por encima de 60°C o fríos por debajo de 10°C. En el caso de los alimentos para lactantes lo ideal es no guardarlos ni poco ni mucho.
- e. Recalentar bien los alimentos ya cocinados. Esta es la mejor protección contra los microorganismos que hayan proliferado durante el almacenamiento (también aquí es importante que todo el alimento alcance los 70°C).
- f. Evitar el contacto entre alimentos crudos y cocinados. Aquí hay que tener cuidado pues no solamente se trata de evitar el contacto de, por ejemplo carne de pollo cruda con alimentos cocinados, sino de evitar utilizar los utensilios (tablas, cuchillos y tenedores) que se usaron para cortar carne cruda, para cortar la comida ya cocinada.
- g. Lavarse las manos a menudo. Hay que lavarse bien las manos antes de iniciar la preparación de alimentos y luego de cualquier interrupción, especialmente si fue para cambiar a un bebé o para ir al baño. Si se ha estado manipulando alimentos crudos como carnes rojas, pollos o pescados, habrá que lavarse bien las manos antes de manipular otros alimentos, especialmente si ya están cocinados.
- h. Mantener escrupulosamente limpias todas las superficies de la cocina. Todo lo que queda sobre las mesadas puede estar contaminado con gérmenes. Y los alimentos se contaminan con facilidad cuando se colocan en mesadas no debidamente higienizadas. Por cierto que todos los paños o esponjas usados en la cocina deben ser lavados diariamente (en algunos casos se recomienda hervirlos).
- i. Mantener todos los alimentos fuera del alcance de insectos, roedores y otros animales. Todos los animales son vectores de patógenos capaces de generar enfermedades alimentarias. La mejor medida de protección es el almacenamiento en recipientes herméticos.
- j. Utilizar agua pura. El agua pura es tan importante para cocinar como para beber. Si no hay confianza en el agua, conviene hervirla antes de usarla. En el caso de los lactantes esto es crucial.

Si estas reglas fueran respetadas en forma generalizada, probablemente representarían un golpe muy duro a la transmisión de resistencias bacterianas de los animales al hombre. Lo que ocurre es que no solamente hay que tener un determinado grado de instrucción para poder aplicarlas, sino que en ciertas regiones del globo hablar de «mantener limpia la cocina» es absurdo porque no hay, en el lugar que se habita, un ambiente a ser utilizado como cocina.

## 14. EL FUTURO

Pareciera evidente que para evitar entrar a la «era post-antibiótica», no van a ser las prohibiciones de utilización la llave. Las prohibiciones no harán más que reducir la productividad a niveles alarmantes en regiones del planeta que las necesitan elevadas, aumentar el mercado negro y las fabricaciones ilegales y carentes de todo control, el contrabando y la pérdida de control sobre el flujo de antimicrobianos en el mundo, lo que, paradójicamente, puede impactar negativamente en los niveles de resistencias bacterianas.

El uso racional de los antimicrobianos, por veterinarios bien formados en el tema cuando eso es posible, o por técnicos entrenados en su uso, en otros casos, con instrucciones concretas para la utilización de productos farmacéuticos de elevada calidad, es la única y clara salida para el problema que nos ocupa. Para ello, se deberán destinar recursos a la investigación básica y aplicada, especialmente vinculada a aspectos de la farmacocinética y la farmacodinamia de los antibacterianos, a la investigación clínica de sus efectos y, especialmente a la educación y entrenamiento de todos aquellos involucrados en la elaboración, comercialización, utilización, fiscalización y control de los productos fabricados en base a antibióticos.

## 15.- USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS EN EXPLOTACIONES LECHERAS

Los animales productores de leche han sido seleccionados para una producción muy grande, aún a costa de volverlos vulnerables a las infecciones de la glándula mamaria. **LA GLÁNDULA MAMARIA ES UN ÓRGANO QUE SE DEFIENDE MAL**, ya que los elementos defensivos están diluidos en la leche y, por otra parte, son poco eficaces. Los antibióticos se encuentran con inconvenientes para llegar a su sitio de acción, que es, no solamente el interior de la glándula, sino el interior de las células defensivas, como en el caso de las tan frecuentes infecciones por estafilococos. En este caso, los gérmenes están dentro de las células y, además, crecen a un ritmo lento, lo que dificulta aún más la acción de los antibióticos, que necesitan crecimiento rápido de los microorganismos para ser eficaces.

Si bien la terapéutica en las vacas enfermas es complicada, existen algunos principios generales aplicables al tratamiento de animales productores de leche que pueden contribuir a resultados exitosos.

Lo primero es un **DIAGNOSTICO CORRECTO**. A las clásicas dificultades en el manejo de temas terapéuticos se suma la escasa difusión de conceptos modernos sobre tratamientos como factores que condicionan la actividad de los técnicos del sector. No se trata de algo simple, la institución de un tratamiento exitoso requiere de una serie de factores que deben encadenarse correctamente.

Sin embargo, existen principios aplicables a todos los casos, que deben ser cuidadosamente aplicados. En primer lugar debe hacerse un diagnóstico presuntivo, clínica y epidemiológicamente. Una vez hecho esto, tenemos dos caminos para recorrer, el del **TRATAMIENTO A CIEGAS** o el del **TRATAMIENTO BASADO EN UN DIAGNOSTICO DE LABORATORIO**.

El tratamiento a ciegas no debe ser tomado como algo irracional, sino como algo que comúnmente debe ser utilizado y que, si es aplicado con criterio, puede resolver nuestros problemas. En este caso deberemos tomar en cuenta la historia del tambo (esto es que es lo que se vino haciendo hasta el momento actual) y del animal que presenta el problema (si se lo trató antes, que recuentos de células tiene, si se trata de infecciones en cuartos anteriores o posteriores, en que número de lactancia se encuentra, si se lo trató en el secado, etc.), lo que seguramente nos orientará. Cuando la orientación es clara hacia **ESTREPTOCOCCIAS**, el antibiótico de elección sigue siendo la penicilina, en el caso de las **ESTAFILOCOCCIAS**, no es tan fácil, pues son gérmenes que pueden resultar resistentes a penicilinas y otros beta-lactámicos, por producir beta lactamasas, enzimas capaces de destruir a los antibióticos, no obstante las penicilinas penicilinas-resistentes, representan una buena opción. Finalmente en el caso de infecciones por **COLIFORMES**, las herramientas para el tratamiento serían los aminoglucósidos, siendo la gentamicina un buen ejemplo. **EL** problema se presenta en aquellas infecciones no fácilmente tipificables. En estos casos se prefiere la administración de antibióticos de amplio espectro. Debemos tener en claro que la explotación tambera tiene la **ENORME** ventaja de contar con un control de los animales cada doce horas, **DOS VECES POR DIA**, esto no debe ser desaprovechado. Así como reiteradamente hemos dicho que los antibióticos formulados en vehículos de liberación lenta son de gran utilidad y eficacia en explotaciones extensivas, debemos decir ahora que su utilización no se justifica en explotaciones intensivas, en las que vemos y tocamos a los animales por lo menos dos veces diarias. En estos casos se impone el uso de antimicrobianos potentes y de corta acción, de esta manera tendremos un control más efectivo de la enfermedad, al mismo tiempo que los períodos de retirada serán, obviamente, más cortos.

Entre los principios activos que persisten en el organismo tenemos drogas diversas (especialmente antibióticos), pesticidas, contaminantes ambientales (dioxinas, bifenilos policlorados) y tóxicos naturales (aflatoxinas). Los métodos de detección de contaminantes han evolucionado en los últimos años lo suficiente como para detectar concentraciones bajísimas de medicamentos u otras sustancias en tejidos o leche. Esto nos obliga a redefinir el término residuo, la sola presencia de sustancias extrañas detectables con los métodos analíticos actuales no es suficiente argumento para denunciar la presencia de residuos. En realidad, esos residuos deben estar

presentes en concentraciones por encima de un determinado nivel (definido a través de estudios en animales de laboratorio y extrapolado al ser humano a través del llamado consumo diario aceptable, que da lugar a la fijación de un NIVEL MÁXIMO DE RESIDUO para cada droga o medicamento.

Cuando una sustancia entra a un animal, por ejemplo una dosis de un antibiótico, lo que penetra es una enorme cantidad de moléculas que se pierden dentro del laberinto del organismo y que, en función de la enorme cantidad, van encontrando la salida en gran cantidad por unidad de tiempo. Pero cuando van quedando concentraciones menores, la salida es más lenta y, cuando queda poco de la dosis administrada, su persistencia en el organismo se hace muy larga, lo que es lógico, pues encontrar la salida es muy difícil. Esto explica la existencia de residuos en tejidos y en leche. La forma de evitarlos es muy simple: no sacrificar animales para consumo mientras existan residuos en concentraciones peligrosas o **DESCARTAR LA LECHE DURANTE LOS PERIODOS RECOMENDADOS POR EL LABORATORIO**, respetando el definido como **PERIODO DE RETIRADA**.

Cuando un antibiótico se administra por la vía intramamaria a una vaca lechera, inmediatamente a la administración existen concentraciones tan elevadas en leche, que son capaces de contaminar con inhibidores la leche de otras 2500 vacas por lo menos. Este es un dato alarmante, que se da solamente en el caso descrito, sin embargo cuando pasa más tiempo, y las concentraciones son mucho más bajas, la leche del animal tratado sigue siendo contaminante para la de otros animales. **LA LECHE DEJARA DE SER CONTAMINANTE CUANDO TRANSCURRA EL PERIODO DE DESCARTE**.

Entre los antibióticos más utilizados figuran los beta lactámicos: penicilina, ampicilina, amoxicilina, cloxacilina, diversas cefalosporinas, aminoglucósidos: estreptomina, neomicina, gentamicina, varias tetraciclinas, macrólidos como eritromicina, oleandomicina, espiramicina y tilosina. Si bien las sulfonamidas no están entre los agentes más utilizados en nuestro medio, seguramente su utilización aumentará en los próximos años, se las suele combinar con trimetoprima a efectos de aumentar su potencia. Entre las combinaciones, aquellas entre beta-lactámicos y aminoglucósidos son probablemente, las más eficaces. También existen medicamentos, de indicación en mastitis agudas, que incluyen en su formulación agentes antiinflamatorios, los que se comportan como ayuda en el proceso de restauración de la función normal de la glándula en casos severos. Es clara la acción de los antiinflamatorios especialmente en el caso de conteos celulares muy elevados.

Las bases para el tratamiento racional de la mastitis serían: en el caso de mastitis leves, administrar medicamentos por la vía intramamaria. En el caso de mastitis severas: Administración de medicamentos inyectables conjuntamente con medicamentos intramamarios. En estos casos graves, la administración de oxitocina es un arma importante, pues ayuda a drenar completamente el cuarto infectado y, de esta manera, arrastra también coágulos (que cuando quedan adheridos al interior de la glándula actúan como medios de cultivo para las bacterias) y una mayor cantidad de bacterias. El efecto de barrido de un buen ordeño es una herramienta esencial para un buen tratamiento. El aumento de la frecuencia de los ordeños tiene no solamente un correlato productivo, sino uno sanitario. Una vez superados los inconvenientes que provienen de la organización de una explotación con más de dos ordeños diarios, las ventajas son innegables. Los poli morfonucleares, que migran hacia la glándula mamaria desde el plasma, son más activos cuanto menor el tiempo transcurrido desde su arribo a leche. Esto se explicaría a través del hecho de que las células blancas fagocitarían todo tipo de estructuras, además de bacterias (lo que incluye células epiteliales y glóbulos de grasa). Este fenómeno hace que los poli morfonucleares se carguen de sustancias fagocitadas en función del tiempo y que, seis horas luego del ordeño, estén casi saturados, disminuyendo su capacidad defensiva. Obviamente, los ordeños más frecuentes, drenarían las células menos funcionales, permitiendo una renovación que repercutiría en una mejor respuesta defensiva.

Los **RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS EN LECHE** deben ser evitados por todos los medios pues son capaces de provocar **PROBLEMAS EN LA INDUSTRIALIZACIÓN LECHERA**, (especialmente fabricación de quesos y yoghurt) y **PROBLEMAS EN SALUD PUBLICA**, pues los antibióticos que se ingieren en bajas concentraciones pueden dar lugar a toxicidades de diverso tipo (aunque raras), alergias (especialmente las penicilinas) y resistencias bacterianas, ya que las bacterias resistentes en presencia del antibiótico son seleccionadas y se desarrollan con mucha mayor facilidad.

El tratamiento de la mastitis debería regirse por una serie de principios: Se debería tratar animales cuando eso es estrictamente necesario. Si se ataca a una mastitis, se la debe atacar por todos los flancos. Ante la instauración de un tratamiento antimastítico se debería: Elegir la droga a que el microorganismo actuante es susceptible. Fijar las dosis e intervalos entre dosis de acuerdo a las características farmacocinéticas del medicamento. Finalmente, como elemento fundamental de una terapia racional se debería **CUMPLIR RIGUROSAMENTE CON LOS PERIODOS DE RETIRADA**.

Todas las medidas tendientes a mejorar el conocimiento sobre mastitis y las medidas de manejo y terapéutica que hagan descender su frecuencia, serán de efectos beneficiosos sobre los resultados finales de calidad de leche. El uso criterioso de agentes químicos, especialmente antimicrobianos, que incluye el meticuloso respeto de los períodos de retirada, es uno de los factores más importantes a tener en cuenta en la mejora de la calidad. Podemos decir que nos encontramos frente a una escalera, la escalera de la seguridad. EL primer peldaño es la seguridad del paciente, cuando se administra un medicamento a un ser vivo, lo primero es no dañarlo. EL segundo es la

seguridad del operador, aquel que está en contacto directo con los animales y los medicamentos que éstos reciben, es esencial que el operador tome todos los recaudos necesarios para no entrar en contacto con el agente químico, ni a través de la piel (guantes), ni a través del aparato respiratorio (máscaras) cuando se trata de sustancias en aerosoles o polvos. Resulta casi obvio decir que el personal de campo no debería consumir la leche que se descarta por presencia de antimicrobianos, pero todo lo que se insista sobre este punto es insuficiente. La seguridad del consumidor, que ha adquirido importancia en estos últimos años es una pieza esencial en la escalera de la seguridad sobre la que nos hemos extendido a lo largo de este trabajo. Finalmente, la seguridad del medio ambiente, sobre la que, lentamente, pareciera que la sociedad se concientiza. La colaboración entre productores, técnicos y científicos de ámbitos agropecuarios, industriales y académicos y autoridades, será fundamental en la disminución de la contaminación química de los productos lácteos y contribuirá sin lugar a dudas al incremento de la seguridad tecnológica y toxicológica del único alimento que la naturaleza ha diseñado para que la madre, directamente, transfiera a su hijo, el más perfecto, la leche.

## BIBLIOGRAFÍA

- ANDES D, CRAIG W. (1998). In vitro activities of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate against *Streptococcus pneumoniae*: application to breakpoint determination. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:2375-2379.
- ANDES D, CRAIG W. (1998). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of outpatient intravenous antimicrobial therapy. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 112:849-860.
- CRAIG W. (1998). Pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters: rationale for antibiotic use in mice and men. *Clin. Infect. Dis.* 26:1-12.
- CRAIG W. (2001). Does the Dose Matter? *Clin. Infect. Dis.* 33 (Suppl. 3) 5233-237.
- DAHLSTROM B, PAALZOW L, SEGRE G ET AL. (1978). Relationship between morphine pharmacokinetics and analgesia. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 6:41-53.
- DAVIES J. (1994). Origin, acquisition and dissemination of resistance genes. *Science* 264:375-382.
- EAGLE H, FLEISCHMAN R, MUSSELMAN A. (1950). Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin. *Am. J. Med.* 9:280.
- ERRECALDE J. (1988). Bioequivalencia, Ensayos de Fármacos «in vitro» e «in vivo». *Boletín del Centro de Estudios para el Desarrollo de la Industria Químico-Farmacéutica Argentina.* (29):5-10.
- ERRECALDE J. (1994). Documento sobre productos genéricos. *Boletín Técnico. Pfizer, Sanidad Animal.* Buenos Aires, Argentina. (176):1-6.
- ERRECALDE J. (1995). Documento sobre productos genéricos (II Parte). *Boletín Técnico. Pfizer Sanidad Animal.* Buenos Aires, Argentina. (180) 1-5.
- ERRECALDE J. (1996). Antimicrobianos en leche: Su importancia en Salud Pública. *Boehringer Ingelheim S.A.* Buenos Aires, Argentina.
- ERRECALDE J. (2000a). El control de puntos críticos en el tambo: Una alternativa viable en nuestro medio? Segundo Curso de Actualización Profesional Fisiopatología de la Lactancia y Calidad de Leche. Universidad Nacional de la Plata, INTA y CREA. Pp 99-105.
- ERRECALDE J. (2003). La elección del medicamento de calidad. Libro de resúmenes de las XIV Jornadas Ganaderas de Pergamino, Buenos Aires. Argentina. Pp. 72-76.
- KAMMER R. (1982). Milestones in antimicrobial therapy. In: Morin R., Gorman M. Eds. *Chemistry and Biology of Beta Lactam Antibiotics.* Orlando, Florida:Academic Press.
- LEGGETT J, EBERT S, FANTIN B & CRAIG W. (1991). Comparative dose-effect relationship at several dosing intervals for beta-lactams, aminoglycoside and quinolone antibiotics against Gram negative bacilli in murine thigh infection and pneumonitis models. *Scand. J. Infect. Dis. (Suppl. 74):*179-184.
- MESTORINO ON. (2001). Control de residuos químicos en animales productores de leche. Primeras Jornadas Técnicas de Ciencia y tecnología de Carnes y Alimentos. Montevideo, Uruguay.
- O'BRIEN T. (1997). The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. *Clin. Infect. Dis.* 24(suppl. 1):82-88.
- PRESCOTT J, BAGGOT J & WALKER R (2002). *Terapéutica Antimicrobiana en Medicina Veterinaria.* Tercera Edición. Intermédica. Buenos Aires.
- SOUSSV C. (1998). Susceptibility testing of quinolones and links between in vitro and in vivo resistance. Working paper 2. The use of quinolones in food animals and potential impact in human health. WHO Meeting 2-5 June 1998. Geneva Switzerland.
- VOGELMAN B & CRAIG W. (1986). Kinetics of antimicrobial activity. *The Journal of Pediatrics.* 108(2):835-840.
- WEIDERMANN B & HEISIG P. (1999). Bakterielle resistenz gegenüber chinolonen. *Chemotherapie Journal* 8, 99-107.
- WOODNUT G & BERRY V. (1999). Two pharmacodynamic models for assessing the efficacy of amoxicillin-clavulanate against experimental respiratory tract infections caused by strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43:29-34.

Volver a: [Enf. infecciosas bovinos de leche](#)