

LA RESISTENCIA BACTERIANA A LOS ANTIBIÓTICOS

María Angels Calvo Torras*. 2004. Entrevista elaborada por Albeitar.
*Doctora en Veterinaria y Farmacia. Especialista en Microbiología y Parasitología. Catedrática de Sanidad Animal la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona y miembro del SCAN.

www.produccion-animal.com.ar

Volver a: [Enf. infecciosas comunes a varias especies](#)

El pasado 20 de mayo la Dra. Maria Angels Calvo pronunció su discurso de ingreso como Académica Numeraria en la Real Academia de Doctors de Barcelona. Su ponencia tenía por título "Reflexiones sobre la resistencia bacteriana a los antibióticos". Le contestó, en nombre de la Corporación, el Dr. Pere Costa Batllori, Catedrático Emérito de la Universidad Politécnica de Catalunya.

Ante la actualidad e interés del tema, hemos solicitado la realización de una entrevista a la Dra. Calvo con el fin de conocer los detalles más importantes de su exposición.

P. Su discurso de ingreso ocupa 74 páginas del libro que la Real Academia de Doctores ha publicado en conmemoración del acto, lamentablemente Albéitar no puede publicarlo íntegro, pero el tema es de gran interés. Para empezar, ¿nos puede hacer un breve resumen de sus palabras de introducción para situarnos?

R. Con mucho gusto, España es uno de los primeros consumidores mundiales de antibióticos. Ya en la década de los ochenta, los estudios sobre consumo de antibióticos, destacaban que en España el consumo de antibióticos por cada 1000 habitantes y día era superior al 30% del consumo que se registraba en Australia, segundo consumidor en el ranking mundial.

Otro dato a considerar es que a lo largo de los últimos años, se ha observado un incremento progresivo de las resistencias bacterianas a los antibióticos. Este hecho ha despertado una gran preocupación y alarma no sólo entre los científicos, sino en la población en general.

En nuestro país, los valores que expresan las tasas de resistencia de algunos microorganismos a los antibióticos son muy elevadas, si bien, debe tenerse en cuenta que muchos de estos datos de resistencia han sido obtenidos a partir de aislamientos bacterianos realizados en pacientes ingresados en medios hospitalarios y que por tanto, no se conocen con exactitud los datos relativos a la atención primaria ni en consecuencia su repercusión.

Los antibióticos, constituyen uno de los grupos farmacológicos que se han empleado, durante varios años con menor rigurosidad y por tanto pueden en muchos casos ser causa de problemas. El empleo a dosis incorrectas de estos productos o de forma indiscriminada de los mismos puede determinar la aparición de serias complicaciones tales como: reacciones alérgicas, suero-infecciones, dificultad y retraso en la correcta identificación del agente etiológico y la posible aparición de microorganismos antibiótico resistentes, incluso a veces con resistencias cruzadas que determina la necesidad de pensar en la elaboración o propuesta de nuevos productos.

La expansión de los microorganismos resistentes a antibióticos provoca un incremento en la tasa de mortalidad y una seria complicación en los índices de morbilidad y de efectos secundarios. aparición de efectos secundarios no deseados.

La introducción de los antibióticos, ha determinado un proceso múltiple de intervención genética en los seres vivos más abundantes del planeta: las bacterias. La presión selectiva que representa la aplicación a gran escala de los quimioterápicos ha permitido la diseminación de cepas bacterianas con mecanismos de resistencia que, en muchas ocasiones dificultan el adecuado tratamiento clínico.

Otro aspecto que debemos considerar es que la mayor parte de las especies bacterianas han sido seleccionadas de modo natural con fenotipos sensibles a los antibióticos; los cambios genéticos mutacionales que las convierten en resistentes pueden disminuir su adaptación a otros factores de tipo ecológico, por lo que probablemente la presión de los antibióticos, puede determinar en muchos casos un equilibrio entre cepas sensibles y cepas resistentes. De hecho, se ha podido comprobar un descenso en la frecuencia de cepas resistentes a los antibióticos que se empezaron a utilizar desde hace más tiempo por lo que parece indicarse que para estos antibióticos se esté alcanzando el equilibrio mencionado.

P. Vd. dedica una buena parte de su estudio a los mecanismos bioquímicos implicados en la resistencia bacteriana a los antibióticos que no son de fácil comprensión para los no especialistas. ¿Por qué no intenta una breve síntesis?

R. Los principales mecanismos bioquímicos implicados en la resistencia de las bacterias a los antibióticos, los podemos agrupar en:

- A.-Disminución de la permeabilidad hacia el antibiótico
- B.- Inactivación enzimática del antibiótico
- C.- Modificación química de la diana sobre la que actúa el antibiótico
- D.- Síntesis de un enzima resistente.

En todos los casos, implica una adaptación de los microorganismos a los nuevos productos con el fin de asegurar su persistencia a lo largo el tiempo.

P. Indudablemente la pregunta clave es: ¿Realmente es tan preocupante el problema?

R. Sin duda, el problema es preocupante por su implicación directa en la salud humana y de los animales.

P. La mayoría de lectores de Albéitar son personas relacionados con el sector de la producción ganadera. De verdad, de verdad ¿Qué responsabilidad tiene la producción animal en la génesis del problema?

R. A mi entender, el problema ha surgido por la interacción de diversos mecanismos entre los que sin duda también participan aspectos relacionados directamente con la producción animal, pero debemos tener en cuenta algunos aspectos que comento en mi discurso.

Las preocupaciones relativas a la posible transferencia de la resistencia a los antibióticos desde los animales al hombre a través de microorganismos patógenos presentes en los alimentos de origen animal, surgieron desde el momento en que los antibióticos empezaron a utilizarse en producción animal.

Los estudios exhaustivos llevados a cabo durante décadas no han logrado proporcionar una total evidencia de que exista un riesgo significativo para la salud humana, por el empleo de antibióticos en veterinaria.

Entre los factores fundamentales que han impactado en la emergencia y extensión de la resistencia a los antibióticos podemos citar: 1.- Los genes de resistencia transferibles entre bacterias y 2.- La presión selectiva debida al empleo de los antibióticos.

En este sentido, varios estudios consideran que si bien la concentración de pacientes con procesos de infección en los hospitales y la administración del antibiótico correspondiente, colaboran de forma activa en la implantación de los factores citados, los sistemas empleados durante años, en el área de producción de animales pueden ser un segundo factor de considerable importancia en la transferencia de resistencias y en la presión selectiva sobre las bacterias, como consecuencia del empleo de antibióticos en este ámbito.

La producción de animales a gran escala determina que un gran número de los mismos estén confinados en espacios reducidos, por lo que la aparición de un brote de infección rápidamente puede transferirse de unos a otros animales. Por razones técnicas se aconseja a menudo una medicación masiva de los animales para evitar graves consecuencias.

Algunos ejemplos del consumo comparativo de antibióticos, entre el tratamiento en el hombre y el empleo en veterinaria podríamos establecerlos en los siguientes:

En Dinamarca, en el año 1994, 24 Kg de vancomicina fueron utilizados en terapéutica humana frente a los 24.000 Kg de un glicopérido similar la avoparcina utilizado en alimentación animal. Australia importó un promedio de 582 kg de vancomicina anuales con fines terapéuticos y 63.642 kg de avoparcina por año para producción animal. La vancomicina y la avoparcina posee el mismo modo de acción, la resistencia a uno puede conferir resistencia al otro.

Asimismo durante varias décadas los antibióticos han sido empleados como promotores de crecimiento especialmente en cerdos y en aves. El empleo de estos promotores puede determinar un incremento del orden de un 4% al 5% del peso corporal para los animales tratados al compararlos con los animales control.

En la actualidad el uso veterinario de los antibióticos como promotores de crecimiento está siendo objeto de duras críticas y de claros controles legales. La razón que se aduce es que estos productos podrían una de las causas del incremento de la resistencia de las bacterias a los antibióticos administrados en medicina humana. Por una parte, los alimentos procedentes de animales tratados terapéuticamente con agentes antimicrobianos pueden contener trazas de éstos que se incorporan a la cadena alimentaria fomentando de igual manera la aparición de bacterias resistentes en el hombre. Por otro lado, el consumo continuado de antibióticos como promotores de crecimiento, aún a concentraciones sub-terapéuticas, puede fomentar la selección de cepas bacterianas resistentes que por diferentes vías de transmisión, especialmente a través de la cadena alimentaria pueden llegar al ser humano.

En la directiva 70/524/CEE del Consejo de la Unión Europea y en sus posteriores ampliaciones y modificaciones, que en la actualidad ya superan el centenar, se recogen las disposiciones legislativas, reglamentarias y administrativas a escala comunitaria en relación con todos los aditivos empleados en alimentación animal.

Estas normativas determinan que los antibióticos promotores del crecimiento no deben causar daños a los consumidores a través de las alteraciones de las características de los productos animales y no deben dejar residuos inaceptables de compuestos relacionados o de sus metabolitos en carnes, huevos o en leche.

Desde la publicación de la citada directiva se han producido diversos cambios y la lista de antibióticos promotores del crecimiento se ha visto notablemente reducida hasta el punto que en la actualidad únicamente está autorizado el empleo de cuatro:

1.- Flavofosfolipol; 2.- Monensina sódica; 3.- Salinomycin sódica y 4.- Avilamicina.

Los cuatro antibióticos legalizados permiten el control de las bacterias patógenas Gram positivas que pueden colonizar el intestino animal, lo cual facilita que el animal pueda absorber y aprovechar mejor los nutrientes que recibe a través de la dieta. Como resultado del empleo estos productos se observa un crecimiento equilibrado, acorde con el alimento recibido.

La autorización de empleo de estos cuatro productos es temporal ya que en el mes de marzo del 2002 la Comisión de la UE propuso la prohibición también de estos cuatro antibióticos como promotores del crecimiento a partir del mes de enero del año 2006.

Estas prohibiciones se basan en la ya citada posibilidad de que estas sustancias pueden determinar la aparición de resistencias cruzadas con los antibióticos utilizados en medicina humana. Sin embargo, no existen datos concluyentes, hasta el momento presente que permitan caracterizar y evaluar con fiabilidad la generación de resistencias a antibióticos de administración en clínica, tras el empleo de los antibióticos como promotores de crecimiento.

Algunos investigadores destacan que la presencia de microorganismos resistentes en los tejidos animales puede determinar que éstos transfieran su información genética a los microorganismos presentes en el intestino humano a través de la cadena alimentaria, como ya hemos citado y de ello se desprende un peligro manifiesto para el consumidor.

A partir de estudios clínicos experimentales se ha puesto de manifiesto la resistencia de cepas de *Enterococcus* a la vancomicina y la de cepas de *Streptococcus* y de cepas de *Staphylococcus* a la penicilina, entre otros.

Con la emergencia y dispersión de la resistencia a los glicopéptidos, los enterococos, se transformaron en agentes etiológicos de gran interés en procesos clínicos. Los enterococos colonizan el tracto digestivo del hombre y de los animales y fácilmente adquieren resistencias que se transfieren de unos a otros. Durante los últimos cinco años se han aislado enterococos que han sido considerados entre las cinco bacterias que determinan mayor cantidad de problemas a nivel de patógenos nosocomiales. Aunque algunos sean menos patógenos que *Enterococcus faecalis* o *Enterococcus faecium*, su interés se ha incrementado por el hecho de haber adquirido una marcada resistencia a los glicopéptidos.

Las cepas de *Enterococcus faecium* resistentes a los glicopéptidos pueden ser aisladas con facilidad de individuos no hospitalizados, ya que fácilmente llegan a ellos por consumo de productos cárnicos que contienen las cepas. Una estructura común del cluster del gen *vanA* se ha detectado en cepas resistentes de *Enterococcus faecium*, procedentes de diversos orígenes ecológicos (hombre, alimentos, animales) indicando la frecuente y fácil diseminación del *vanA* entre las diferentes cepas y también por medio de diversos plásmidos de tipo conjugativo.

Un factor de dispersión muy importante son los excrementos de los animales que se utilizan en muchas ocasiones como sistema de fertilización de suelos, en ocasiones después de un proceso de compostaje o no. Un ejemplo típico son los purines de cerdos, que en muchas ocasiones están directamente implicados en la contaminación del medio ambiente con bacterias resistentes a determinados antibióticos.

Otro factor, pueden ser los alimentos de origen animal, pero existen además otras fuentes importantes de diseminación de bacterias resistentes que debemos considerar y que resumimos en: basuras procedentes de las casas, de las oficinas y especialmente de los hospitales que en general pueden ser eliminadas en sistemas municipales correctos, pero que en algunas ocasiones se mantienen en fosas sépticas o en sistemas de eliminación poco controlados.

Asimismo, otros factores, que facilitan la posible dispersión de bacterias resistentes pueden ser los restos de productos farmacéuticos que se han detectado en ocasiones en el medio ambiente en zonas de alta producción. No se conoce con exactitud como pueden afectar estos restos a la aparición de resistencias entre los microorganismos, pero es otro elemento a tener en consideración en un futuro.

Los microorganismos resistentes pueden también difundirse entre granjas a través del transporte de animales, por medio de los piensos o alimentos e incluso por vectores de toda índole, incluyendo las ropas de los granjeros o del propio veterinario.

El problema ocasionado por el empleo inapropiado de los antibióticos se extiende más allá que en el país donde se origina. Los productos cárnicos se comercializan en todo el mundo y por ello las poblaciones bacterianas se manifiestan como independientes del lugar de origen.

Existen algunas bacterias que presentan una resistencia natural a ciertos, antibióticos. Otras desarrollan resistencia a lo largo del tiempo como consecuencia del empleo de un determinado antibiótico en tratamientos tanto en el hombre como en los animales. El abuso de antibióticos puede facilitar este proceso pero no siempre el empleo de un antibiótico en condiciones consideradas correctas impide que se manifiesten estas resistencias.

Actualmente se han descrito varias bacterias patógenas resistentes que han centrado la preocupación en medicina humana. Entre ellas podemos citar a *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), *Streptococcus* resistentes a la penicilina o *Klebsiella* multi-resistentes.

Según el profesor M. Casewell, del King's College Hospital de Londres, no existen evidencias que puedan justificar que el uso de antibióticos en veterinaria haya jugado un papel decisivo en el desarrollo de estas bacterias resistentes, indicando que el principal origen de los problemas actuales es el uso o abuso de los antibióticos en los tratamientos en el hombre, tanto en el ambiente hospitalario como en el ámbito doméstico.

La falta de evidencias que vinculen el empleo de antibióticos en animales con las resistencias detectadas en terapias utilizadas en el hombre, está ilustrado por el caso de las cepas de *Enterococcus* resistentes a la vancomicina. De hecho se ha planteado que el empleo de un producto similar como la avoparcina, en piensos para animales podría haber sido la causa de la transferencia de la resistencia a la vancomicina. Sin embargo, la resistencia a la vancomicina es especialmente frecuente en EE.UU., donde la avoparcina no se utiliza en los animales.

Ningún estudio ha logrado demostrar que al utilizar antibióticos en veterinaria, éstos desarrollen resistencia en el hombre. Sin embargo, es cada vez más patente que algunos antibióticos son cada vez más ineficaces en medicina humana. Deben tenerse en cuenta dos hechos importantes:

- 1.- En Europa el 48% de los antibióticos se emplean en veterinaria, la mayoría para uso terapéutico. Estos productos se administran en relación con el peso del animal, que según la especie considerada, aves por ejemplo, es menor que el del hombre.
- 2.- El número de tratamientos con antibióticos a lo largo de la vida es muy superior en el hombre que en los animales. Este hecho es fácilmente demostrable si consideramos la esperanza de vida en el hombre y la vida media de los animales. Por ejemplo, frente a los 70 años en el hombre, hablaremos de 5 a 7 semanas en los pollos, seis meses en los cerdos o de 2 a 4 años en ganado vacuno.

A partir de diversos estudios realizados en EE.UU., podemos indicar que menos de un 5% de la resistencia a los antibióticos observada en los microorganismos es atribuible a los antibióticos utilizados en veterinaria. El 95% restante, corresponde al uso y al abuso de antibióticos en el hombre.

Finalmente podemos indicar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el 40% del uso de antibióticos en el hombre no es necesario.

Debemos también señalar que hasta el presente, el estudio de las resistencias se centra en las bacterias, pero este grupo de microorganismos no es el único capaz de desencadenar procesos de infección. Si bien en mucha menor incidencia, los hongos pueden también, ocasionar procesos de infección en el hombre y en los animales. Hasta el presente se citan pocos casos de resistencia de estos microorganismos a los antifúngicos administrados pero no se descarta que la incidencia de las resistencias, se incremente a lo largo del tiempo.

En relación con el empleo de antibióticos en agricultura podemos indicar que debería desaconsejarse el uso en la protección de plantas de antimicrobianos que se empleen en medicina humana o en medicina veterinaria. Aunque hoy en día no existen pruebas de que marcadores genéticos de resistencia a los antibióticos se hayan transmitidos desde organismos genéticamente modificados a microorganismos, se recomendó retirar los marcadores genéticos de las células vegetales antes de la comercialización y evitar, en el desarrollo de plantas genéticamente modificadas, el uso de marcadores que pudieran conferir resistencia contra antibióticos clínicamente importantes.

En resumen y a modo de conclusión, podemos señalar que la prevención de la resistencia a antibióticos se debe asegurar de forma colectiva, mediante un empleo prudente de los mismos. La gestión adecuada de la prevención de la resistencia requiere, sin duda una estrecha colaboración entre el sector público y el privado y una participación conjunta de los sectores dedicados a la sanidad humana y a la sanidad animal.

P.. Para terminar, ¿que alternativas cree que le quedan, en este campo, a la alimentación animal?

R. Los inconvenientes que pueden derivar del hecho de prohibir el empleo de los antibióticos como promotores del crecimiento, podrían paliarse si se encuentran alternativas eficaces al uso de los mismo. En este sentido la Comisión de la UE del mes de marzo el 2002 hace hincapié en la necesidad de desarrollar alternativas válidas a los antibióticos promotores del crecimiento. Estas alternativas deben cumplir dos requisitos fundamentales:

- 1.- Ser eficaces, y por tanto ejercer un efecto positivo sobre la producción animal.
- 2.- Ser seguras, es decir carecer de riesgo para la salud humana, la salud animal y el medio ambiente.

En este sentido, pueden considerarse dos alternativas no excluyentes al uso de los antibióticos como promotores de crecimiento:

A.- Implantación de nuevas estrategias de manejo en producción animal, encaminadas a reducir la incidencia de las enfermedades en los animales de forma que se pueda evitar el empleo de los antibióticos con fines terapéuticos y las pérdidas en los niveles de producción ocasionadas por las enfermedades.

B.- Utilización de otras sustancias que tengan efectos similares a los antibióticos promotores de crecimiento sobre los niveles productivos pero que no acarreen los problemas de resistencia indicados anteriormente. En cuanto a las sustancias alternativas destacan como principales opciones el empleo de probióticos y prebióticos, los ácidos orgánicos, las enzimas y los extractos naturales. Estos productos alternativos pueden utilizarse individualmente o en mezclas sinérgicas según los casos.

Volver a: [Enf. infecciosas comunes a varias especies](#)