



RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Convocamos a tres colegas para que nos den su opinión sobre este tema clave de nuestra profesión. En esta oportunidad, publicamos los comentarios de los Dres. Alejandro Soraci, Sergio Sánchez Bruni y de la Dra. Elida Gentilini.

“DIAGNÓSTICO DE SITUACIÓN ACTUAL Y PROPUESTA PARA MITIGAR EL IMPACTO DE LA RESISTENCIA EN SALUD”

Dr. Sergio Sánchez Bruni
 Profesor Titular de Farmacología
 Investigador de CONICET
 (e-mail: sbruni@vet.unicen.edu.ar)

Dr. Alejandro L. Soraci
 Profesor Titular de Toxicología
 Investigador de CONICET
 (e-mail: alejandro@vet.unicen.edu.ar)

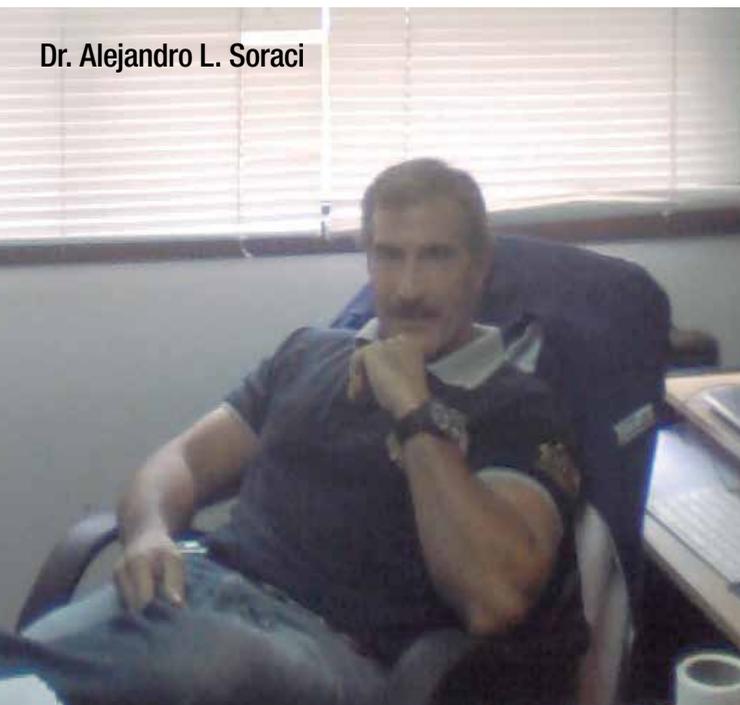
Los antibióticos forman parte de las principales herramientas profiláctica-terapéuticas en medicina humana y veterinaria. Sin embargo, su indicación no racional o abusiva, ha llevado a que la eficacia de los mismos disminuya considerablemente al punto de que algunos antibióticos sean actualmente "inutilizables" para determinados grupos de microorganismos. El aumento de bacterias resistentes a los antibióticos representa una importante amenaza en salud humana y animal. Frente a la ausencia de desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos, la resistencia a los antibióticos se ha convertido en uno de los principales problemas de Salud Pública a nivel mundial.

La resistencia bacteriana evoluciona rápidamente mediante la adquisición de mecanismos sofisticados que les permiten sobrevivir a las bacterias, a diferentes entidades químicas con poder biocida. A su vez, muchas bacterias resistentes pueden transmitirse en forma bidireccional

del animal al hombre (zoonosis) y del hombre al animal. Aunque la resistencia a los antibióticos es un fenómeno constante, está directamente relacionada con el volumen de antibióticos consumidos. Cada vez se utilizan más cantidades de antibióticos en la atención sanitaria y en la agricultura, diseminando principios activos en el medio ambiente. Por consiguiente, el impacto del uso generalizado de los antibióticos es enorme, promoviendo la aparición y diseminación de la resistencia a los antimicrobianos.

A pesar de los esfuerzos, la situación de emergencia de resistencia bacteriana en medicina veterinaria en el país no está oficializada, aunque existen algunos grupos de investigación trabajando en la temática en diferentes especies animales. Por lo contrario, en medicina humana existen diferentes planes de seguimientos epidemiológicos de resistencia organizados (Ministerio de Salud, Hospitales, Institutos y laboratorios de diagnósticos protocolizados),

Dr. Alejandro L. Soraci



Dr. Sergio Sánchez Bruni



que permiten caracterizar cepas de bacterias resistentes a los antibióticos convencionales en forma temprana y en consecuencia optimizar los tratamientos farmacológicos.

Pensamos que una buena iniciativa de abordaje de la temática de resistencia bacteriana en medicina veterinaria a nivel país debería sustentarse en varios pilares, a saber:

- Generación de conocimiento, formación e información a profesionales veterinarios sobre el uso prudente y responsable de antibióticos, sustentado sobre bases farmacocinéticas, farmacodinámicas y toxicológicas.

- Comercialización de formulaciones antibióticas de alta calidad farmacotécnica destinadas a diferentes vías parenterales y enterales.

- Seguimiento anual de los volúmenes de venta de antibióticos a nivel provincial y nacional y, comercialización de antibióticos a través del canal veterinario a cargo de un profesional matriculado.

- Estandarización de metodologías analíticas de todos los laboratorios de diagnóstico veterinario para la caracterización de resistencia.

La Alianza Mundial Contra la Resistencia a los Antibióticos (WAAAR- World Alliance Against Antibiotic Resistance), en su última declaración (junio 2014), insta a todos a participar en esta cruzada, en cada uno de los campos de interés. Finalmente esta declaración concluye en que “El milagro médico del tratamiento antibiótico debe ser protegido - esta es una prioridad mundial y nuestro deber. Por favor, ayúdenos a actuar ahora, promover el uso prudente de los antibióticos en los animales y en la salud humana, y las acciones políticas acompañantes necesarias para apoyar una mejor educación, la vigilancia integrada para la acción de salud pública y la investigación”.

- Seguimiento fármaco-epidemiológico protocolizado de cepas bacterianas resistentes por laboratorios de diagnóstico en redes oficiales.

- Establecimiento de un sistema de vigilancia microbiológica de resistencia bacteriana a cargo de entes oficiales

Se estima que al menos 25.000 pacientes en Europa y 23.000 en los EE.UU. mueren cada año por infecciones causadas por bacterias resistentes. Investigaciones recientes muestran que un 40% de los pacientes sometidos a reemplazos de cadera tendrían una infección postoperatoria, con una tasa de letalidad de aproximadamente el 30% asociada a resistencia Antibiótica. Otra consecuencia de impacto socioeconómico es que en un futuro cercano, la comunidad internacional, plenamente convencida de la gravedad del fenómeno, establezca controles rutinarios no solamente sobre

la calidad bacteriológica, sino sobre las potenciales posibilidades de transferencias de resistencias.

Consideramos que la prescripción de un anti infeccioso en medicina veterinaria debe ser un acto re -jerarquizado, responsable e indelegable por parte del veterinario. Un

antibiótico es un medicamento como ningún otro (EMA: European Medicines Agency), y son fármacos esenciales para la vida por lo que su uso imprudente atenta contra su eficacia y consecuentemente contra la salud humana y animal.

Mantener su efectividad es responsabilidad de todos.

CONCEPTOS BÁSICOS SOBRE LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN VETERINARIA

Por la Dra. Elida Gentilini, Profesora de Microbiología de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires.

La resistencia (R) a los antibióticos (AB) constituye un problema sanitario de relevancia mundial tanto en medicina como en veterinaria. El uso de AB no sólo está dirigido al tratamiento de infecciones, sino también para promover el crecimiento animal o cómo profilaxis, favoreciendo a la selección y propagación de R entre poblaciones bacterianas y a la diseminación en el ambiente que se comporta como reservorio de bacterias resistentes.

Es una realidad que en el marco de los procedimientos veterinarios, el uso habitual en la clínica de AB para los tratamientos de infecciones, favoreció el desarrollo de R tanto en bacilos gramnegativos como en cocos grampositivos. Esta situación se refleja por el surgimiento de aislamientos multiresistentes que pueden llevar a la falla terapéutica. Si nos planteásemos las probables causas de esta situación, podemos inferir que se trata de un suceso multifactorial, aunque la presión antibiótica ejercida por tratamientos sucesivos ocupa un lugar referencial para generar R.

Cuando un animal presenta un cuadro infeccioso, el profesional deberá preguntarse si se encuentra frente a una infección de origen bacteriano, cuál es su localización y qué microorganismos pueden ser responsables de la misma. En general los tratamientos de las infecciones son empíricos y en situaciones de recidiva o cronicidad de la enfermedad se requiere una orientación diagnóstica rápida para la elección de un AB de eficacia probada. Lo ideal, sería ante la sospecha de infección, realizar previamente el

estudio de susceptibilidad tras el aislamiento del microorganismo. Así la elección del tratamiento no estará condicionada a todo lo anteriormente expuesto.

Cada bacteria o grupo bacteriano posee un patrón de R natural a ciertos AB, ya sea por modificación o ausencia de su lugar de acción o bien por impermeabilidad. A menudo, los microorganismos pueden adquirir R por exposición continua a los AB y se generan cambios en la información cromosómica a través de mutaciones o por mecanismos de transferencia genética. Esta última es la más importante y está mediada por plásmidos, transposones o integrones que pueden pasar de una bacteria a otra. Las cepas resistentes se hacen predominantes sobre las sensibles por la presión selectiva de los antibióticos utilizados tanto en veterinaria como en medicina humana.

Al momento de instaurar un tratamiento, debemos tener en cuenta los diferentes mecanismos de R que presentan las bacterias y que se refieren casi en su totalidad a las enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, algún otro bacilo gramnegativo no fermentador, estreptococos, estafilococos entre los patógenos implicados con mayor frecuencia en nuestro medio en los procesos infecciosos.

La R a betalactámicos se puede producir por varios mecanismos pero el más importante, por frecuencia y efecto es la producción de enzimas betalactamasas (plasmídicas o cromosómicas). Las betalactamasas plasmídicas producen alto nivel de R y están muy extendidas sobre todo en las enterobacterias. Algunas son de espectro ampliado y confieren R a casi la totalidad de los betalactámicos.

Trabajos realizados en nuestro laboratorio sobre cambios de la R "in vitro" de *Escherichia coli* aisladas de infecciones en perros y gatos frente a betalactámicos, permitieron detectar diferentes betalactamasas: AmpC, hiperAmpC, betalactamasas de espectro ampliado y de espectro extendido (BLEE), estas últimas pueden hidrolizar a todas las penicilinas, cefalosporinas, pero no a cefoxitina y tampoco son afectadas por los inhibidores de betalactamasas. Una característica de las BLEE es que son mediadas por plásmidos, lo cual les confiere la capacidad de diseminación entre diferentes especies. En la práctica, una infección por una bacteria productora de BLEE debe el clínico considerarla como R a las penicilinas, cefalosporinas de amplio espectro y a los monobactámicos. Además en el mismo plásmido que porta los genes de BLEE, pueden encontrarse genes que codifican R para aminoglucósidos, tetraciclinas, trimetoprima/sulfametoxazol, es decir multiresistencia.

Respecto al comportamiento de los estafilococos coagulasa negativos tanto de origen canino, felino y bovino (mastitis) y en *S. intermedius* aislados de perros y gatos observamos R a oxacilina, esta R se debe a la adquisición del gen *mecA* que codifica una nueva proteína fijadora de penicilina, que posee baja afinidad por todos los betalactámicos y por lo tanto implica R a todos los betalactámicos de uso en la clínica. Esta R al igual que la producida por las BLEE, también puede acompañarse de multiresistencia, quedando el profesional sin opciones terapéuticas.

Otro grupo de antimicrobianos de interés son las quinolonas. El principal mecanismo de R es consecuencia de mutaciones en los genes de la ADN girasa y la topoisomerasa IV.

En los últimos años se describen R plasmídicas mediada por varios genes, de los cuales un gen codifica una enzima inactivante de aminoglucósidos y otros codifican para bombas de expulsión activa.

Los estudios realizados en nuestro laboratorio en *Pseudomonas aeruginosa* aisladas de diferentes infecciones en caninos frente a ciprofloxacina (CIP), desde 1988 a la fecha, muestran un aumento estadísticamente significativo en la R de este microorganismo.

Considerando que *P. aeruginosa* puede presentar de manera simultánea varios mecanismos de R y que estas se presentan de manera gradual y escalonada, estaría indicado realizar un seguimiento intratratamiento para detectar la posible aparición de R. En estafilococos coagulasa positivos y en *E. coli* aislados de caninos y felinos se detectó alta porcentaje de R frente a CIP.

Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B (MLS). Son tres familias diferentes que poseen mecanismos y sitio de acción similares (subunidad 50S del ribosoma bacteriano). Los fenotipos de R que se pueden observar son: 1) MLSc: (R constitutiva a eritromicina a clindamicina y a las estreptograminas B) por modificaciones en la diana ARNr 23S, debida a la acción de metilasas codificadas por los genes *erm*, con R cruzada a todos los antimicrobianos del grupo MLS y 2) MLSi: (R inducible a la eritromicina y sensibilidad a clindamicina y a las estreptograminas B) con igual mecanismo que la anterior pero se manifiesta con R a macrólidos y sensibilidad a lincosamidas y a las estreptograminas en ausencia de un inductor como la propia eritromicina. 3) Fenotipo M: por genes que codifican bombas de expulsión y 4) Fenotipo L: genes que codifican enzimas que inactivan exclusivamente lincosamidas.

Dra. Elida Gentilini



Estos fenotipos de R los hemos detectado en estafilococos aislados de felinos, caninos y bovinos. En un relevamiento de un tambo de la Provincia de Buenos Aires, las vacas presentaban alta prevalencia de mastitis clínica y subclínica producidas por estafilococos y estreptococos con una marcada R a este grupo antimicrobiano. Estos animales eran tratados con un macrólido de aplicación muy difundida en nuestro país en el sector lechero. Esto es un ejemplo claro de lo que ocurre con los macrólidos, donde la diseminación clonal de la R es importante.

El tema de R antibiótica es muy complejo y día a día se van incorporando nuevos conocimientos sobre este tópico. Finalmente es importante señalar para tomar decisiones sobre que AB usar, además del resultado de susceptibilidad del laboratorio, es necesario conocer la cinética de esa droga en relación al lugar del foco infeccioso.