

# Resistencia antimicrobiana: *¿Quo Vadis?*

## Antimicrobial resistance: *¿Quo Vadis?*



Errecalde, J.O.<sup>1</sup>

**El hombre, en su lucha frente a la enfermedad, ha elegido un rival formidable. Las bacterias tienen 3500 millones de años de experiencia sobre el planeta contra dos millones de años en el caso de la especie humana. Nos llevan una buena ventaja, ¿no es cierto?**

Los antimicrobianos son sustancias naturales o sintéticas capaces de detener el crecimiento o directamente matar microorganismos. Debemos tomar conciencia de que tienen que ser utilizados prudentemente. No enfrentamos a un rival fácil.

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. Posteriormente a la penicilina, sulfamidas y tirotricina, en la década del 40 aparecen estreptomomicina, 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 cefaclor. 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. Esto es solamente una muestra parcial que incluye agentes representativos.

Por supuesto que todos estos descubrimientos estuvieron estimulados por algo. Ese algo fue una mezcla de componentes formada por la inquietud de los investigadores y de la industria por una parte, pero innegablemente, por la aparición de diversos niveles de resistencias bacterianas por el otro. Esto dio lugar a 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.

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.

### **¿NECESITAMOS DEL LABORATORIO PARA INSTAURAR UN TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO?**

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 tra-

tamiento 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 simultáneamente? 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.

### **¿EXISTEN RIESGOS POR PRESENCIA DE RESIDUOS DE ANTIMICROBIANOS EN ALIMENTOS?**

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

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

<sup>1</sup>Médico Veterinario. MSc, Dr. en Ciencias Veterinarias. Profesor Titular, Cátedra de Farmacología, Farmacotecnia y Terapéutica y Cátedra de Farmacología Básica y Farmacodinamia, Facultad de Ciencias Veterinarias. UNLP, Argentina.

Recibido: 1/2/12 Aprobado: 20/2/12

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).

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: Una mielodepresión dosis dependiente que se presenta en el curso de un tratamiento con la droga y en segundo lugar, menos frecuente pero mucho más grave, 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. Esta es la razón por la que el cloranfenicol ha sido prohibido en algunos países y que 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 de alimentos de origen animal, vinculado con la utilización de antibióticos en animales, no está dado por los residuos de antimicrobianos en el alimento consumido, 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, pero también al riesgo de transfe-

ncia de bacterias resistentes de los animales al hombre, o de genes portadores de información que codifica resistencia de bacterias de animales a bacterias humanas.

## LOS MECANISMOS Y LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA RESISTENCIA MICROBIANA

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 el nuevo agente. Esto se ha ido cumpliendo inexorablemente con la mayoría de los 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, 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 morboso. 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 la bacteria se haga resistente. Sobre esta mutación actúa luego la selección ejercida por el antibiótico. Mayor importancia aún tiene el mecanismo de la transferencia de material genético.

Resistencia antimicrobiana: ¿*Quo Vadis?*

En términos generales, las resistencias no parecieran tan difundidas en bacterias Gram positivas como en los Gram negativos, en los que el fenómeno es muy grave.

La transmisibilidad de los factores de resistencia puede dar lugar a un problema aún mayor: la multi-resistencia. Estos microorganismos no solamente son resistentes a una serie de drogas, sino que pueden transferir esa capacidad, por lo que se transforman en reservorios de resistencia. La multiresistencia es el mayor problema que la terapia antimicrobiana enfrenta en este momento.

### LOS MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

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 ácido paraaminoibenzoico fue el primero en determinarse, siendo el más conocido. Además de la hiperproducción metabólica, otros mecanismos incluyen:

- Inactivación enzimática de los antibióticos.
- Impermeabilidad de la membrana o pared celular bacteriana.
- Expulsión por mecanismos activos del antibiótico.
- Modificación del receptor del antibiótico en la bacteria.

### LALLEGADA 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 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.

### 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 los animales y en el hombre. 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 CAME-VET), 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 permitan 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 muer-

te 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. Es importante considerar algunas cosas:

**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. 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.

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 post-antibiótico (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.

**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).

**Parámetros farmacocinético-farmacodinámicos (Pk-Pd).** En los últimos años, se ha avanzado en el conocimiento de la relación Pk-Pd. A través de ese análisis, algunos parámetros farmacocinéticos se correlacionan con parámetros farmacodinámicos, a efectos de obtener predictores más robustos de eficacia terapéutica.

Los parámetros Pk-Pd 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 (Cmax/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).

A la luz de los nuevos conocimientos aparecen tres tipos de drogas antimicrobianas: 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).

Los parámetros Pk-Pd pueden ser utilizados 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 col., 1991).

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% al 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.

### ¿SE DEBE SUSPENDER EL USO DE ANTIMICROBIANOS COMO PROMOTORES DEL CRECIMIENTO?

Desde hace tiempo se ha instalado una discusión internacional sobre la conveniencia y la factibilidad de dejar de utilizar antibióticos con fines de promoción del crecimiento. Estos medicamentos son utilizados en dosificaciones bajas, subterapéuticas, en alimentos animales, a los efectos de mejorar la calidad del producto final (una menor proporción de grasa y una mayor proporción de proteínas). Otro beneficio de la utilización de estas drogas en la dieta es el control de patógenos zoonóticos, como Salmonella, Campylobacter, E. coli y enterococos. Por otra parte, hay quienes argumentan que la utilización de cualquier antibiótico en estas condiciones favorece la selección de resistencia en bacterias patógenas, limitando en consecuencia su utilización en casos clínicos.

Muchas han sido las teorías que tratan de explicar el efecto de los antibióticos como promotores del crecimiento. Lo que es indudable es que su efecto está vinculado a la intensificación de la explotación productiva. Se ha pensado en que estos medicamentos pueden suprimir parte de la población bacteriana intestinal que pueden llegar a consumir hasta un 6% de la energía neta en cerdos (Jensen, 1998). Controlando la población bacteriana, probablemente la pérdida energética sea menor. Thomke



Resistencia antimicrobiana: *¿Quo Vadis?*

y Elwinger (1998), sugieren que las citocinas liberadas durante el proceso inmune estimulan la liberación de hormonas catabólicas que reducirían la masa muscular. Obviamente, una reducción de las infecciones intestinales actuaría en contrario. El efecto de los antimicrobianos sobre bacterias anaerobias puede ser otra explicación (los anaerobios son raramente buscados), esto podría prevenir enfermedades como las enteritis necrotizantes e incluso, al suprimir bacterias capaces de producir exotoxinas, evitar los efectos de éstas.

Independientemente de la teoría que se quiera utilizar, parece innegable que el resultado de la utilización de promotores del crecimiento redundará en aumentos diarios de peso en el rango de 1% a 10% con carnes de mejor calidad.

El que se trate de un tema tan conflictivo, explica, de alguna manera, las diferencias en la utilización de este tipo de drogas en áreas desarrolladas del mundo, así podemos comprobar que, mientras en los EE.UU. utilizan extensivamente una gran cantidad de antimicrobianos como promotores del crecimiento, Suecia, no utiliza actualmente antibióticos con los mismos propósitos. En 1995 el Parlamento sueco prohibió la utilización de antibióticos con fines de promoción del crecimiento. Si bien con un costo en pérdidas productivas importantes, y con mayores costos en instalaciones y manejo, Suecia ha demostrado que se puede producir carne en forma moderna sin utilizar promotores del crecimiento antibacterianos. El Animal Health Institute of America (AHI, 1998), por su parte, considera que, sin la utilización de antimicrobianos como promotores del crecimiento, los EEUU necesitarían 452 millones de pollos, 23 millones de bovinos y 12 millones de cerdos extra, para alcanzar los niveles de producción que se alcanzan con las prácticas actuales. En párrafos anteriores mencionamos la experiencia llevada cabo en Dinamarca (documento WHO), en que se suspendió la utilización de antimicrobianos para la promoción del crecimiento en cerdos y aves. La conclusión de ese documento fue que, en condiciones similares a las de Dinamarca, el uso de antimicrobianos con el único propósito de promoción del crecimiento podría ser discontinuado, sin demasiados complicados efectos colaterales. Aquí debemos remarcar las palabras «en condiciones similares a las de Dinamarca», dado que esas condiciones son, en realidad bastante difíciles de cumplimentar, especialmente en los países del tercer mundo. Las medidas profilácticas implementadas en Dinamarca, permitieron que el programa fuera exitoso con pérdidas mínimas en producción porcina y prácticamente sin pérdidas en explotaciones avícolas. Las pérdidas, según el informe serían completamente compensadas por el aumento de confianza del consumidor en los productos producidos bajo el nuevo sistema y por el valor agregado de las exportaciones danesas. Los expertos concluyen que la experiencia danesa es extrapolable a otros países en similares condiciones de desarrollo agropecuario. Esto significa: elevada intensidad, bioseguridad, alojamiento cerrado y muy elevado estándar sanitario. Es extremadamente discutible la última conclusión del trabajo, en que asegura que: «a la vista de los resultados obtenidos en Dinamarca, es poco probable que una acción similar en países en desarrollo pueda disminuir la producción total de carne». Nosotros pensamos que, desde el punto de vista sanitario, muchas explotaciones tercermundistas no están en condiciones mínimas de resistir un proyecto como el mencionado. Por otra

parte, parece lógico pensar que debemos luchar contra las resistencias bacterianas con las armas más adecuadas, pero que esa lucha no debería basarse en una pérdida de productividad en regiones del globo en que cada gramo de alimento es esencial para paliar el hambre. Por lo tanto, en las actuales condiciones, deberá dedicarse mucho al desarrollo económico, técnico y cultural de ciertas partes del globo, antes de pretender enrolos en programas de mejoramiento de la calidad alimentaria que obedezcan a políticas de mejora de la salud pública global.

### ¿CUÁLES SON LAS ALTERNATIVAS AL USO DE ANTIBIÓTICOS COMO PROMOTORES DEL CRECIMIENTO?

Cuando se considera la prohibición del uso de antimicrobianos como promotores del crecimiento, se debería considerar paralelamente cuales son las posibles medidas a tomar como alternativas.

Una alternativa lógica sería la de desarrollar drogas con mecanismos de acción similares, lo que no sería más que el descubrimiento de nuevos antimicrobianos con mecanismos de acción diferentes de los críticamente importantes en clínica médica humana. Una ruta más compleja sería el mejoramiento de la sanidad animal. Esto es algo elemental. Fue descrito por Prescott y Bagot (1993), que los promotores del crecimiento funcionan mejor cuanto peores sean las condiciones sanitarias. Pero el mejoramiento de la salud animal no es algo fácil de conseguir, especialmente cuando las condiciones económicas y sanitarias generales correspondientes al país no se conciben con ello.

Una de las alternativas que se manejan corrientemente son las enzimas, que adicionadas a las dietas de pollos y cerdos, mejoran el nivel de digestión de ciertos componentes, incrementado sustancialmente el nivel de aprovechamiento de los nutrientes.

Los probióticos están siendo utilizados de manera variable desde hace tiempo ya. Los probióticos son microorganismos que se incluyen en la dieta o son administrados por otras vías. Consisten en microorganismos o mezclas de los mismos que se comportan de manera «amistosa» con el organismo. Sus mecanismos de acción están en discusión, pero, resumidamente se podría decir que podrían seguir una o más de las siguientes acciones: a. Actuar en función del principio de exclusión competitiva, en que una bacteria a grupo de ellas coloniza el intestino de un paciente, con lo que evita que un patógeno pueda ocupar lo que ya está ocupado. b. Actuar estimulando el sistema inmune del paciente. c. Actuar influenciando el metabolismo intestinal, haciéndolo más eficiente.

Pese a sus teóricas ventajas y a varias demostraciones de eficacia, la actividad de los probióticos sigue generando dudas en la comunidad científica.

Las medidas de manejo que se puedan implementar siempre repercutirán favorablemente en la productividad. En Australia se ha trabajado sobre el sistema llamado «todo adentro, todo afuera», lo que significa que cuando se establece un movimiento en la granja, este es total y no quedan animales en la misma, evitando infecciones cruzadas. Si bien esto es generalmente aplicado en explotaciones avícolas, en explotaciones porcinas se trata de algo más complicado y novedoso, que seguramente una vez implementado generará beneficios.

Errecalde, J.O.

Los planes de vacunación, por su parte, tampoco pueden ser discutidos y, más allá de los costos involucrados, sus resultados suelen ser satisfactorios.

Sin embargo, pareciera que, por el momento, no aparece una opción realista para suplantar a los antibacterianos como promotores del crecimiento.

### **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 resumimos:

- a. Elegir alimentos tratados con fines higiénicos. La pasteurización de la leche es un ejemplo prácticamente universal. 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.
- c. Consumir inmediatamente todos los alimentos cocinados.
- d. Guardar cuidadosamente los alimentos cocinados.
- e. Recalentar bien los alimentos ya cocinados.

f. Evitar el contacto entre alimentos crudos y cocinados.

g. Lavarse las manos a menudo.

h. Mantener escrupulosamente limpias todas las superficies de la cocina.

h. Mantener todos los alimentos fuera del alcance de insectos, roedores y otros animales.

i. Utilizar agua pura.

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.

### **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.

**Referencias bibliográficas**

- 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):S233-237.
- 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* 9:280-299.
- 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.* Academic Press. Orlando, Florida.
- 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.
- Soussy 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.* 108:835-840.
- Weidermann B, Heisig P. (1999). Bakterielle resistanz 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.