

# **OPINIÓN DEL COMITÉ CIENTÍFICO DIRECTOR SOBRE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS**

**28/05/99**

**Xavier Fàbregas**

fabregas@retemail.es

## **Resumen**

La evaluación del Scientific Steering Committee (SSC) ha puesto de manifiesto las decisiones que se deben tomar inmediatamente para reducir, de forma equilibrada en todas las áreas (medicina humana, medicina veterinaria, producción animal y protección vegetal), el uso generalizado de antimicrobianos. Esta reducción podría implicar la mejora de los medios de prevención frente a las enfermedades, la eliminación del uso innecesario e inadecuado de antimicrobianos, la mejora del uso efectivo de los antimicrobianos actualmente disponibles basada en un diagnóstico más preciso del agente infeccioso y en el control de la resistencia a los antimicrobianos y de la utilización de los antimicrobianos.

## **1. INTRODUCCIÓN**

La resistencia a los antimicrobianos ha existido anteriormente a su introducción en medicina humana y veterinaria. Recientes evidencias apuntan a un inexorable incremento en la prevalencia de la resistencia bacteriana a fármacos, paralelo a su uso antimicrobiano en todos los ámbitos. Concretamente, ciertas especies bacterianas plantean difíciles problemas de control, por poseer la habilidad de adquirir resistencia a la mayoría, y posiblemente a todos, los agentes disponibles. El aumento de la prevalencia de la resistencia se ha convertido en un problema de importancia creciente, que tiene graves implicaciones para el tratamiento y la prevención de las enfermedades infecciosas en el hombre y en los animales.

### **1.1. Antecedentes**

El potencial de los microorganismos para desarrollar resistencias a los antimicrobianos quedó demostrada después de la introducción de la penicilina en 1940, con la aparición de estafilococos resistentes a la penicilina. Este problema se solventó con el desarrollo de nuevos y efectivos agentes quimioterapéuticos antimicrobianos. No obstante, en

los últimos años, se ha producido una significativa disminución en el desarrollo de estos agentes, paralelamente a un rápido y general incremento de la resistencia a los antimicrobianos.

## **1.2. Proyecto, mandato y términos de referencia**

Por las implicaciones que para la salud humana y animal puede tener el rápido incremento de la tasa de desarrollo de resistencias, la Comisión (DG XXIV) ha solicitado al Comité Científico Director (Scientific Steering Committee/SSC) que revise la información disponible sobre este tema. El SSC ha creado un Grupo de Trabajo con el siguiente mandato:

- Evaluar científicamente la actual situación de prevalencia y el desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos.
- Examinar las implicaciones para la salud humana y animal, concretamente el desarrollo y el manejo de las infecciones.
- Evaluar los factores contribuyentes del origen de la actual situación.
- Examinar los métodos de control o de modulación del desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos.
- Proponer recomendaciones basadas en evidencias científicas.
- Aconsejar sobre los métodos de control de los resultados de las medidas a recomendar y sus implicaciones.

Los siguientes elementos deberían ser considerados especialmente:

- Vigilancia y control del uso de antimicrobianos.
- Uso y mal uso/abuso en medicina humana y veterinaria (profilaxis y terapéutica), incluida la sobreprescripción.
- Escaso cumplimiento por los pacientes del tratamiento prescrito.
- Escaso cumplimiento de las dosificaciones por los propietarios de los animales.
- Infecciones nosocomiales.
- Uso y mal uso/abuso como aditivos en alimentación animal.
- Uso y mal uso/abuso para su utilización en protección vegetal.
- Uso y mal uso/abuso de los genes de resistencia a los antibióticos en organismos modificados genéticamente (GMOs).
- Prevención de zoonosis – seguridad alimentaria.
- Microorganismos resistentes/multiresistentes.

- Ecología microbiana.
- Identificación de los factores involucrados en el incremento de la resistencia a los antimicrobianos.
- Métodos preventivos alternativos en medicina humana y veterinaria (nivel de implementación y promoción).

### **1.3. Ámbito del informe**

El Grupo de Trabajo considera que las cuestiones tienen que ser consideradas de acuerdo con cuatro áreas específicas de aplicación:

- Tratamiento y prevención de las enfermedades en el hombre.
- Tratamiento y prevención de las enfermedades en los animales.
- Mejora de la producción animal (uso de aditivos en alimentación animal).
- Protección vegetal y efectos de los antimicrobianos en el medio ambiente.

Los agentes antimicrobianos pueden ser utilizados con otros propósitos (aditivos alimentarios, conservantes y descontaminantes de superficies). Dos antimicrobianos (natanicina y nisina) están autorizados como aditivos alimentarios en la UE (Directiva 96/85/EC). El Comité Científico para Alimentos recomienda que los antibióticos usados para tratamientos de infecciones en el hombre no puedan ser añadidos a los alimentos. Otra importante área a considerar es el uso de microorganismos modificados genéticamente para propósitos comerciales de uso confinado o en el medio ambiente. Estas aplicaciones no han sido consideradas detenidamente en este informe.

Existen diversas razones que diferencian estas dos primeras áreas de aplicación. Los aditivos antimicrobianos para alimentación animal, pueden ser beneficiosos para la salud, pero no son administrados con la finalidad de tratar enfermedades, sino con el objetivo de mejorar la producción animal (Directiva 96/51/EC). Estos antimicrobianos son clasificados por la Directiva 70/524/EEC en:

- Antibióticos.
- Coccidiostáticos y otras sustancias medicamentosas.
- Promotores del crecimiento.

Este informe trata sólo de las sustancias incluidas en la categoría de los antibióticos. La autorización comunitaria de un aditivo para alimentación animal se da solamente si, a los niveles permitidos, están excluidos el tratamiento o la prevención de enfermedades animales. Este requisito no es de aplicación para los coccidiostáticos y las otras sustancias medicamentosas.

El Grupo de Trabajo tiene en cuenta la diferencia entre antibióticos y sustancias quimioterapéuticas, pero no la considera en la práctica relevante. En el informe se ha utilizado el término antimicrobiano para referirse a los antibacterianos y a otros medicamentos antimicrobianos. Aunque el Grupo de Trabajo también tiene en cuenta la relativa importancia de la resistencia antimicrobiana a virus, hongos y protozoos, considera que la resistencia a los antibacterianos es el problema más urgente en la UE; por ello se refiere principalmente a la cuestión de la terapéutica antibacteriana.

#### **1.4. Procedimientos de autorización de los antimicrobianos**

El uso terapéutico de los antimicrobianos en humana y veterinaria está sujeto a una autorización europea y/o nacional. Los antimicrobianos como fitosanitarios han de ser autorizados en el ámbito de la UE o nacional. Por el contrario, los agentes aprobados como aditivos para alimentación animal, están sujetos a la Directiva 70/524/EEC, que otorga la autorización en el ámbito comunitario.

##### **1.4.1. Productos medicinales de uso humano**

Deben ser autorizados con anterioridad a su puesta en el mercado. Para algunos productos desarrollados por algunos procesos biotecnológicos, la Comisión concede la autorización. La evaluación científica es llevada a cabo por el Comité para la Propiedad de los Productos Medicinales (CPMP) en la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA), según el Reglamento EEC 2309/93. Para los productos autorizados en el ámbito nacional (Directiva 65/65/EEC), el procedimiento de mutuo reconocimiento se efectúa para medicamentos a comercializar en más de un Estado Miembro (Directiva 75/319/EEC). La autorización específica, entre otras, las indicaciones terapéuticas y la posología, y es válida por 5 años, siendo renovada previa solicitud y entrega de la información necesaria.

#### 1.4.2. Productos medicinales veterinarios

Están también sujetos a una autorización de comercialización. Los nuevos productos de alta tecnología deberán superar el procedimiento centralizado de autorización (Reglamento EEC 2309/93). El Reglamento EEC 2377/90 obliga a la evaluación de los datos sobre residuos (establecimiento de LMRs) en productos medicinales veterinarios destinados a animales de producción. La evaluación para la autorización comunitaria en el procedimiento centralizado y en la valoración de residuos es llevada a cabo por el Comité para Productos Medicinales Veterinarios (CVMP) en el EMEA. Los productos medicinales veterinarios sujetos a una autorización nacional (Directiva 81/851/EEC) deben ser autorizados por el procedimiento de mutuo reconocimiento, si son para comercializar en más de un Estado Miembro. Cada autorización especifica las especies animales de destino, las indicaciones terapéuticas, la dosificación y el período de supresión para animales de producción. La autorización es válida por 5 años y es renovada previa solicitud y entrega de la información necesaria.

#### 1.4.3. Aditivos para alimentación animal

En la UE, su uso está regulado por la Directiva 70/524/EEC modificada. Estos aditivos han de reunir una serie de características específicas y pueden no ser autorizados si por razones de salud pública o animal, su uso debe ser restringido para fines médicos o veterinarios. Una autorización provisional puede darse para el uso de nuevos aditivos o para un nuevo uso de un aditivo ya autorizado que cumpla estas condiciones específicas, pero cuya efectividad no haya sido aún demostrada. Los Estados Miembros tienen libertad para autorizar o no, en el ámbito nacional, la lista de aditivos provisionales autorizados hasta el 30/9/99. Desde el 1/10/99, las autorizaciones provisionales serán válidas en toda la Comunidad, por un plazo de 4 años.

Los aditivos pertenecientes al grupo de antibióticos, coccidiostáticos y otros productos medicamentosos y los promotores del crecimiento autorizados antes del 1/1/88, son autorizados provisionalmente hasta el 1/4/98. Después de ser evaluados (a más tardar, el 1/10/2003), deberán vincularse a la persona responsable de su puesta en el mercado, por un período de 10 años. Para antibióticos, coccidiostáticos y otros productos medicamentosos autorizados después del 31/12/87, este procedimiento de reevaluación no está previsto, pero

están acogidos a una autorización específica, que puede otorgarse hasta el 1/10/99, para un período de 10 años.

La prohibición en la UE de cuatro antibióticos como aditivos (bacitracina de zinc, espiramicina, virginiamicina y fosfato de tilosina) tendrá efecto el 1/7/99; siguen estando autorizados: flavofosfolipol, monensina sódica, salinomicina sódica y avilamicina. Otra prohibición, la de los promotores del crecimiento olaquinox y carbadox, se producirá el 1/10/99. Los antimicrobianos aditivos para alimentación animal, como los medicamentos veterinarios, tienen un tiempo de espera obligatorio.

#### 1.4.4. Protección vegetal

Los productos para protección vegetal están sujetos a una autorización de venta por la Directiva 91/414/EC, que se caracteriza por:

- La autorización de la sustancia activa se propondrá en un proceso de revisión en toda la UE.
- La autorización de los productos formulados para venta depende de los Estados Miembros. El Anexo 6 de la Directiva 91/414/EC, en los Principios de Uniformidad, proporciona los criterios de autorización para la venta de productos en todos los Estados Miembros.

Todas las nuevas sustancias activas están siendo revisadas por este procedimiento. Las ya existentes están sujetas a una revisión adicional, que se efectuará por un proceso entre los Estados Miembros. Todos los antimicrobianos para protección vegetal se encuentran en la categoría de sustancias ya existentes. No existían solicitudes para nuevas sustancias activas desde la adopción de la Directiva 91/414/EC. Además, como ninguno de los antimicrobianos actualmente utilizados está entre estas 90 sustancias adicionalmente revisadas, la autorización de los antimicrobianos se mantiene bajo la legislación de los Estados Miembros. Algunos Estados Miembros (Alemania, Austria) han restringido la autorización para los antimicrobianos, estando limitado su uso solamente a situaciones de emergencia, por períodos limitados de tiempo, para un propósito específico y con una dosificación definida. Otros Estados Miembros (España y Grecia) han restringido la autorización para usos y proporciones específicas, pero no requieren un permiso especial.

En la UE, los antimicrobianos registrados para usos de protección vegetal son: kasugamicina (ES, EL, NL), octilina (IRL, UK, E), oxitetraciclina (EL), polioxinas (E, GR), estreptomina (BE, NL, EL, A) y validamicina (NL). En el Reino Unido, los antimicrobianos sólo son utilizados en plantas ornamentales. En Italia, el uso de productos de protección vegetal que contengan principalmente antimicrobianos está prohibido desde 1971.

### **1.5. Venta y suministro**

El control del suministro y de la venta de productos medicinales (sujetos a prescripción o sin prescripción) sigue dependiendo de las autoridades nacionales de cada Estado Miembro de la UE. En teoría ningún país de la UE permite el suministro sin prescripción de antibacterianos sistémicos a personas, pero existe una gran variación respecto al grado de rigor con que se aplica esta medida en las farmacias de algunos países. El patrón de uso de los antimicrobianos también está influenciado por el porcentaje de subvención, que los diferentes sistemas de salud aplican a los medicamentos para humana con receta médica. El mismo problema se plantea para los antimicrobianos veterinarios con receta veterinaria.

La venta y distribución de aditivos en alimentación animal está armonizada en la UE. Los antibióticos y coccidiostáticos están sujetos a una autorización ligada a la persona responsable de su puesta en el mercado. Estos aditivos sólo deben ser suministrados por establecimientos autorizados a intermediarios autorizados o por establecimientos que fabriquen premezclas.

## **2. LAS BASES DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS**

Los múltiples mecanismos intrínsecos y adquiridos, relacionados con la resistencia bacteriana a los agentes antimicrobianos y los distintos modos de transmisión, intra y entre especies bacterianas, de los genes que codifican estos mecanismos son factores importantes en el incremento de la prevalencia de la resistencia a los antimicrobianos. Un factor crucial, que influye también en esta prevalencia, es la presión de selección favorable a los organismos resistentes, que ejerce el uso de agentes antimicrobianos. Es muy difícil demostrar una clara relación entre el uso de un medicamento y la prevalencia de la resistencia, no sólo por la ausencia de datos respecto a la cantidad y modos de consumo, sino también porque la respuesta del huésped a la infección es multifactorial.

### **2.1. Bases de la acción antibacteriana**

La utilidad terapéutica de los fármacos antibacterianos consiste en producir un efecto tóxico en la bacteria, pero no en el hospedador, al aprovechar las diferencias en la composición o en el metabolismo de las células bacterianas y de los animales.

### **2.2. Bases de la resistencia y selección de poblaciones resistentes**

#### **2.2.1. Mecanismos**

La resistencia antimicrobiana es la habilidad que tienen los microorganismos de cierta especie para sobrevivir e incluso crecer, en presencia de una concentración de un antimicrobiano que normalmente es suficiente para inhibir o matar bacterias de la misma especie. Esta resistencia puede ser:

- **Intrínseca.** Las especies no son normalmente sensibles a un fármaco concreto debido a: incapacidad del antibacteriano para entrar en la célula bacteriana y alcanzar su lugar de acción, ausencia de afinidad entre el antibacteriano y su lugar de acción en la célula.
- **Adquirida.** La especie es normalmente sensible a un fármaco concreto pero ciertas estirpes expresan resistencia bacteriana, que puede estar mediada por ciertos mecanismos:



- Destrucción enzimática del antimicrobiano dentro o fuera de la célula.
- Disminución intracelular de la concentración del antimicrobiano como resultado de una disminución de su entrada y/o del aumento de su excreción.
- Modificación del lugar de acción.
- Creación de una ruta metabólica alternativa que evita el lugar de acción.

En estas estirpes, que tienen un mecanismo de resistencia intrínseco o adquirido, las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) del fármaco tienen que ser superiores a las que se podrían alcanzar en el lugar de la infección en un período determinado. A veces, dos o más mecanismos coexisten simultáneamente en el mismo organismo y se combinan para producir incluso un mayor grado de resistencia. La exposición de una población bacteriana a un sólo fármaco puede seleccionar organismos que presenten resistencias a un gran número de agentes similares.

#### 2.2.2. Selección de poblaciones resistentes

En presencia de un antimicrobiano, los organismos con resistencia intrínseca o adquirida serán seleccionados. Se pueden considerar tres posibilidades en las que el sistema inmunitario del hospedador no resuelve la infección sin la ayuda de los antibacterianos:

- Si todos los organismos en el lugar de la infección son resistentes al agente incluso antes de la exposición al medicamento.
- Si la infección está causada inicialmente por una especie con un subpoblación de cepas resistentes, la presión de selección ejercida por el antibacteriano puede implicar una infección residual causada solamente por los organismos resistentes.
- Si la infección inicial es debida a más de una especie, de las que al menos una no es sensible al agente antibacteriano aplicado, puede detectarse un cambio en el patógeno predominante, paralelamente al fallo terapéutico.

Esta administración del antibacteriano puede ejercer también una presión de selección en la flora normal del huésped característica de localizaciones distintas de la infección inicial.

### 2.3. Determinación laboratorial de la resistencia

En terapéutica, las pruebas laboratoriales de resistencia a un antibacteriano están basadas en la comparación de los cambios *in vitro* de las concentraciones inhibitorias del

agente para los patógenos-objetivo y su farmacocinética, normalmente en plasma. En la UE no existen criterios unificados sobre los mejores métodos de testaje de la sensibilidad y estos, pueden dar CMI's ligeramente distintas. Además, los perfiles plasmáticos de las concentraciones de fármacos pueden no ser relevantes para predecir la actividad contra los patógenos en el lugar de la infección. En los laboratorios clínicos, los métodos de difusión en disco son usados más frecuentemente para determinar la sensibilidad. Por otra parte, debido a los múltiples factores que afectan el resultado de la infección en el huésped vivo, la respuesta *in vivo* de un organismo resistente a un agente, no es totalmente predecible a partir de los resultados de los tests de sensibilidad *in-vitro*.

#### **2.4. Transferencia de la resistencia**

Existe una base genética en todas las resistencias bacterianas a los agentes antimicrobianos. La resistencia intrínseca está determinada por el genoma de una especie bacteriana concreta. La resistencia adquirida es inducida por una mutación al azar del DNA del genoma bacteriano o por la adquisición de DNA con genes codificados con mecanismo(s) de resistencia.

El DNA puede ser transmitido a otras células bacterianas por tres procesos: conjugación, transformación y transducción, pero no todas las especies pueden aceptar ácidos nucleicos ajenos por todos estos métodos. La transferencia de material genético que codifique un solo mecanismo, puede suponer una resistencia cruzada a múltiples fármacos afines. A su vez, los genes que codifican la resistencia a más de una clase de antibacterianos, pueden ser transferidos a la vez y dar resistencias múltiples.

### **3. PREVALENCIA DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN PATÓGENOS DEL HOMBRE, ANIMALES Y PLANTAS Y SU IMPACTO EN LA SALUD Y EN LA PRODUCTIVIDAD**

#### **Introducción**

En la UE existen pocos datos fiables relativos a la prevalencia de la resistencia a los antimicrobianos en patógenos importantes en el hombre, los animales y las plantas. No obstante, son suficientes para mostrar que las tasas de resistencias están incrementándose en muchas especies bacterianas, especialmente para ciertos medicamentos o clases de

medicamentos, y que existe una considerable variación de la prevalencia de la resistencia entre los países de la UE.

El objetivo de la detección de resistencias mediante tests *in-vitro* es predecir la probable efectividad de un medicamento frente a un patógeno en un huésped infectado. Sin embargo, la correlación entre la susceptibilidad *in vitro* y los resultados clínicos y microbiológicos no es precisa. Esta susceptibilidad *in vitro* es probablemente el mejor método disponible para predecir el éxito de un tratamiento. Estas diferencias pueden ser debidas a que la concentración del fármaco alcanzada en el lugar de la infección, puede ser distinta a la observada en el plasma. La escasa eficacia de los resultados puede promover el uso de antimicrobianos nuevos y, a menudo, más caros.

### **3.1. Resistencia en bacterias del hombre**

#### **3.1.1. Prevalencia**

Se han realizado diversos estudios sobre resistencias en el ámbito local y nacional, pero tratan normalmente sobre la prevalencia y son poco frecuentes los que evalúan los cambios en el tiempo. En la siguiente relación de los patógenos más importantes que afectan al hombre, debe valorarse esta limitación:

- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Neisseria meningitidis*
- *Neisseria gonorrhoea*
- *Campylobacter* y *Salmonella*
- *E. coli* en infecciones del tracto urinario
- Enterococos vancomicina-resistentes (VRE)
- Bacilos Gram-negativos en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)
- *Staphylococcus aureus* meticilina-resistentes (MRSA)

La resistencia a los antimicrobianos entre los patógenos causantes de las infecciones en hospitales y en la población está aumentando. Las posibles razones de este incremento pueden incluir: superpoblación, incremento del número de ancianos, movilidad de la población, uso aumentado e inapropiado de antimicrobianos, sobredosificación de antibióticos, prescripción inadecuada de antibióticos, falta de conformidad en las actuaciones,

escasos recursos para educación y control de las infecciones y disminución de los presupuestos para vigilancia de la salud pública. Actualmente, no se dispone de evidencias científicas para confirmar la importancia relativa de cada una de estas razones. Por otra parte, aunque los hospitales y la comunidad extrahospitalaria puedan parecer medios distintos, existen muchas posibilidades para transferir patógenos resistentes entre ambos lugares.

### 3.1.2 Impacto clínico

#### *Morbilidad, mortalidad y tratamiento de la infección*

La morbilidad y la mortalidad pueden incrementarse por un retraso en la administración del tratamiento en infecciones causadas por organismos resistentes, que normalmente es prescrito empíricamente, sin confirmación microbiológica (Cohen, 1992, Swartz, 1997). Al fallo del primer tratamiento, le sigue un cambio de antibiótico no basado en información laboratorial. Se ha debatido también la mayor o menor virulencia de las cepas de bacterias resistentes, respecto a sus homólogas no resistentes (Levy, 1998; Levy, 1998). Ante la problemática de las resistencias a los antimicrobianos, los hábitos de prescripción médica pueden cambiar hacia la utilización de fármacos más nuevos, más caros, y de espectro más amplio, que pueden perpetuar el problema.

#### *Generalización de la infección*

Un retraso en el tratamiento efectivo debido a la resistencia a los antimicrobianos puede dar como resultado un riesgo prolongado de generalización de la infección en hospitales y en el resto de la población, pudiendo ocasionar brotes de infecciones nosocomiales (Cohen, 1992; WHO, 1997; WHO, 1998).

#### *Efectos adversos en tratamientos complejos*

La aparición de la resistencia a los antibióticos, puede afectar a las terapéuticas antineoplásicas y a los trasplantes de órganos (Cohen, 1997) y anular potencialmente, importantes progresos en medicina de los últimos 25 años.

#### *Costes*

No existen suficientes datos para atribuir específicamente el incremento de los costes en salud pública al aumento de la resistencia a los antimicrobianos. Las implicaciones económicas de la resistencia incluyen:

- Hospitalización prolongada.

- Diagnósticos y terapéuticas adicionales.
- Uso de fármacos alternativos, generalmente más caros y de administración parenteral.

### 3.2. Resistencia en bacterias de los animales

La resistencia a los antimicrobianos varía según la especie, la gravedad y el tipo de enfermedad(es) y el uso de antimicrobianos. Las condiciones en que se desarrollan los sistemas de producción intensiva son favorables a la aparición y diseminación de agentes infecciosos. El uso de antimicrobianos, imprescindibles para controlar estas infecciones, ejerce una presión de selección para el desarrollo de resistencias en bacterias patógenas y comensales.

#### 3.2.1. Prevalencia

Algunos países han iniciado la vigilancia continuada de la resistencia a los antimicrobianos en bacterias aisladas en animales de granja y de compañía. Los datos recogidos a lo largo del tiempo son especialmente valiosos si muestran cambios en la prevalencia de la resistencia a estudiar.

##### *Escherichia coli*

*E. coli* es uno de los patógenos entéricos más importantes en los animales de producción. Los datos sobre resistencias en los *E. coli* porcinos aparecen en muchos países y tasas altas de resistencia se dan en toda Europa (Baquero, 1996; DANMAP, 1997; McKinnon, 1993; Morvan, 1994; Pohl, 1991; Wray, 1993):

- Tetraciclinas, sulfonamidas y estreptomina  $\geq 50\%$ .
- Ampicilina 20 - 50%.
- Trimetroprim-sulfonamida 18 – 46%.

En España, se han observado altas tasas de resistencia en aves (67 – 94%) para estreptomina, tetraciclina, sulfonamidas y trimetroprim-sulfametoxazol, mientras que el 13 – 24% son resistentes a las fluoroquinolonas (Blanco, 1996). La limitada información disponible sobre la prevalencia de la resistencia a cepas de *E. coli* O157 bovinos u otras cepas verotoxigénicas, muestra tasas de resistencia bajas (CDC/FDA/USDA/UK, 1996).

##### *Salmonella typhimurium*

La salmonelosis es una zoonosis en el hombre y algunos serotipos pueden causar problemas clínicos en los animales, especialmente en terneros y cerdos. Existe una diseminación importante de serotipos resistentes en el hombre y en los animales, con altas tasas de resistencia, incluida resistencia múltiple, especialmente en cepas bovinas (Heisig, 1993; Martel, 1995; Morvan, 1994; Threlfall, 1997; Wray, 1993). Algunas cepas son resistentes a ampicilina, cloranfenicol, estreptomycin, sulfonamidas y tetraciclina.

#### *Serpulina hyodysenteriae*

Esta espiroqueta anaerobia es el agente causante de la disenteria porcina. La tilosina y la lincomicina se han utilizado ampliamente para tratar esta infección y la aparición de resistencias es frecuente en los aislamientos clínicos (Buller, 1996; Gunnarsson, 1991; Kitay, 1979). El carbadox y el olaquinox han ejercido un efecto inhibitorio sobre *S. hyodysenteriae* en cerdos de engorde. La tiamulina ha sido utilizada recientemente y la presencia de la resistencia es muy poco frecuente (Gunnarsson, 1991; Ronne, 1990; Buller, 1996), aunque existen cepas resistentes (Buller, 1996; Gresham, 1998).

#### *Pasteurella spp* y *Actinobacillus spp*

Estas especies son inherentemente susceptibles a los antimicrobianos beta-lactámicos. En muchos países, no obstante, un alto porcentaje de estas bacterias son resistentes a la penicilina (Burrows, 1993; Martel, 1995; Rossmannith, 1991; Swartz, 1989). En aislamientos bovinos de *P. Haemolytica* y *P. Multocida* (Hörmansdorfer, 1996; Watts, 1994), la resistencia a las tetraciclinas es frecuente.

#### *Staphilococcus aureus*

*S. aureus* es el patógeno más importante en la mastitis bovina. Aunque los tratamientos preventivos y curativos difieren entre los diferentes países, distintos antibacterianos se utilizan ampliamente en ambas situaciones. Sin embargo, las tasas de resistencia son difíciles de conocer ya que han sido publicados pocos estudios. La frecuencia de las cepas penicilina-resistentes es del 5 – 90% (Aarestrup, 1998; IDF, 1991).

#### *Streptococcus* y *Enterococcus spp*

La resistencia a la penicilina no ha sido reseñada en *S. agalactiae*, *S. dysgalactiae* y *S. uberis*, importantes agentes causales de la mastitis bovina. Los enterococos sólo causan enfermedad ocasionalmente en los animales de granja. Desde que se conoce que estos

microorganismos a menudo pueden tener genes de resistencia transferibles, que pueden mediar resistencias a los antimicrobianos usados en medicina humana, el uso de avoparcina, tilosina y espiramicina, y virginiamicina como aditivos en alimentación animal, ha sido especialmente cuestionado (WHO, Berlin, 1997). La utilización de avoparcina como promotor del crecimiento ha sido asociada con una alta prevalencia en los elevados porcentajes de resistencia a los glicopéptidos (*VanA*-mediados) en muestras de animales (Aarestrup, 1995; Bates et al., 1994; Devriese et al., 1996; DANMAP, 1997). Los últimos datos sobre el uso de macrólidos y estreptograminas en pollos y cerdos demuestran su relación con la aparición de resistencias a estos productos en los enterococos.

#### *Aeromonas salmonicida*

La resistencia a los antimicrobianos mediada por plásmidos ha sido identificada en un gran número de bacterias patógenas de los peces (Aoki, 1988; de Grandis y Stevenson, 1985). Smith et al. (1994) han realizado una útil revisión sobre las bacterias asociadas a las enfermedades de los peces y del hombre.

#### *Discusión*

El uso de antibacterianos para terapéutica y prevención en producción animal ha aumentado la resistencia a los antimicrobianos en las bacterias patógenas y comensales. La aparición y diseminación de esta resistencia en los animales de granja es paralela a la ocurrida en los hospitales, al ser utilizados en los dos ámbitos, las mismas clases de antimicrobianos. Por esta razón, las infecciones bacterianas en animales de producción, o no tienen tratamiento o están siendo tratadas con los antimicrobianos más recientemente desarrollados: fluoroquinolonas y cefalosporinas de 3<sup>a</sup> generación. Para el trimetoprim y las fluoroquinolonas, existen evidencias epidemiológicas que correlacionan su autorización con la aparición de resistencias. La situación es variable según los países, aunque en general, la prevalencia de la resistencia es menor en Escandinavia.

#### 3.2.2. Impacto en medicina veterinaria y efectos en la salud humana

##### *Morbilidad, mortalidad y tratamiento de las infecciones*

El primer impacto de la resistencia a los antibacterianos es un fallo en la terapéutica empírica de la infección. No obstante, las infecciones sin tratamiento posible son realmente raras en medicina veterinaria. En medicina humana, incluso ni en el aspecto económico es aplicable el mismo manejo que en las enfermedades animales, donde las patologías de grupo

obligan al tratamiento por lotes. En estos casos, la resistencia puede causar fallo terapéutico, con aumento de la morbilidad y mortalidad, y requiere sustitución de la formulación antimicrobiana. La prevalencia de la resistencia ha reducido la prescripción de antimicrobianos de espectro reducido.

#### *Diseminación de la infección y reducción de la resistencia a la colonización*

La diseminación de bacterias es determinante para el paso de resistencias antimicrobianas de los animales al hombre (zoonosis). Las prácticas de higiene pueden prevenir parcialmente esta diseminación; por esta razón, el control de patógenos en la granja (*Salmonella*) es importante.

La resistencia a los antibacterianos puede prolongar la infectividad y el riesgo de transmisión de la infección y de bacterias resistentes, a otros animales, al medio ambiente y al hombre, directamente o por la cadena alimentaria. El transporte de animales vivos a otras regiones y países puede transmitir estas resistencias a animales criados en lugares geográficamente distantes. La Comisión Regional para Europa de la OIE ha realizado recientemente unas recomendaciones sobre estos aspectos (OIE, 1998).

Las bacterias antibiótico resistentes están presentes en el tracto intestinal de la mayoría de animales de producción (Nijsten, 1996; van den Bogaard, 1996, 1998). La difícil prevención de la contaminación durante el sacrificio y las posteriores etapas, puede transmitir estas bacterias al hombre, vía alimentos (Hinton, 1988; Gustafson, 1997). Todos los aspectos relacionados con la higiene en la granja, el transporte, el matadero y en el procesado de alimentos, así como la educación sanitaria del personal, son fundamentales en la prevención de este problema.

En pollos, la administración de antimicrobianos (avoparcina) altera la flora intestinal normal y aumenta la susceptibilidad a la colonización por organismos como *Salmonella* (Smith, 1975; Barrow, 1984).

#### *Efectos en la salud pública*

El uso de antimicrobianos veterinarios puede constituir una amenaza para la salud pública, pero el impacto de la resistencia entre bacterias zoonóticas y el riesgo de transferencia de determinadas resistencias entre patógenos animales y humanos, es aún un riesgo incuantificable. En relación al uso de AMGP (antimicrobianos promotores del crecimiento), la bibliografía no señala evidencias que, avilamicina, flavomicina, monensina y



salinomicina, induzcan o coseleccionen cepas con resistencias cruzadas a los antibióticos usados en medicina humana.

El impacto médico del uso de antimicrobianos como aditivos en alimentación, en animales de producción, es un riesgo potencial para la salud pública. El uso de fluoroquinolonas (WHO, 1997; WHO, 1998), ha provocado la aparición de *Campylobacter* y *Salmonella* fluoroquinolona-resistentes.

### 3.2.3. Impacto en producción animal

La aparición de resistencias ha limitado el número de antimicrobianos efectivos disponibles, incrementando el coste de su uso y obligando a aplicar en ciertos casos medidas de erradicación (Baggesen y Bager, 1998). Con el paso del tiempo, los efectos promotores de crecimiento de los AMGPs han disminuido. Se ha observado que los AMGPs son más efectivos en granjas con bajos niveles de sanidad animal e higiene (Stahly, 1994). Actualmente, cualquier uso de AMGPs a concentraciones superiores, para la prevención de enfermedades, es un incumplimiento de la Directiva 70/524/EEC. Si el objetivo de estos antimicrobianos es controlar las infecciones intestinales, tendrían que regularse como medicamentos veterinarios, usados sólo a dosis terapéuticas y en períodos limitados de tiempo. El impacto de la resistencia en la acuicultura implicará la mejora en las condiciones de cría y en el desarrollo de alternativas como las vacunas.

## 3.3. Resistencia bacteriana en protección vegetal

Los antimicrobianos usados en protección vegetal tienen ventajas sobre los pesticidas químicos convencionales (Misato et al., 1977):

- Disminuyen de 10 a 100 veces la cantidad a utilizar.
- Se degradan más fácilmente en el suelo.
- Se acumulan menos en el medio ambiente.

### 3.3.1. Prevalencia

La resistencia a kasugamicina, estreptomycin y oxitetraciclina ha sido demostrada por Tabei y Mukoo (1955), Misato et al. (1977) y Wakimoto y Mukoo (1963).

### 3.3.2. Impacto en la salud y en la productividad

*Riesgos para el hombre y los animales*

El riesgo de enfermedad debida a patógenos resistentes de vegetales en el hombre es insignificante, aunque especies del mismo género pueden causar enfermedades en plantas y animales (*Pseudomonas*). No obstante, el riesgo de transmisión horizontal de genes que codifiquen resistencias en patógenos vegetales por patógenos humanos o animales, puede existir a través de la exposición a los antimicrobianos de patógenos o comensales de mamíferos presentes en el medio ambiente. Puede darse una posible transmisión de bacterias desde ciertos cultivos vegetales hacia los animales y el hombre, que pueden producir infecciones directas en los consumidores con patógenos animales como *E. coli* O157:H7 si se han fertilizado los cultivos con efluentes animales. Estos patógenos pueden desarrollar resistencia a los antimicrobianos usados en protección vegetal. En los microorganismos presentes en frutas y verduras se detectan niveles de resistencia antimicrobiana del 70-90% (Levy, 1984). Puede darse riesgo de transferencia de genes resistentes desde microorganismos del medio ambiente a patógenos de mamíferos o si la resistencia se desarrolla frente a antimicrobianos similares (kasugamicina) o iguales (estreptomicina) a los utilizados en medicina.

#### *Riesgos para los vegetales*

El mayor impacto de la resistencia en patógenos vegetales reside en las prácticas de protección vegetal. La actual y frecuente existencia de resistencias sugiere que el control de las enfermedades vegetales con antimicrobianos no es posible a largo plazo. Los estudios han demostrado que estos patógenos resistentes se adaptan rápidamente a los nuevos antimicrobianos y es necesaria una rotación de productos u otros métodos de control. El efecto de la resistencia en la productividad es particularmente marcado cuando el control está principalmente basado en los antimicrobianos frente a otros pesticidas.

### **3.4. Bacterias resistentes en el medio ambiente**

#### **3.4.1. Prevalencia**

Los antimicrobianos se han extendido en el medio ambiente, pudiendo aislarse bacterias resistentes en aguas continentales y marinas, en la tierra y en plantas de tratamiento de aguas residuales. Las bacterias kanamicina/neomicina-resistentes son ubicuitarias en la naturaleza. Su prevalencia depende de su origen, alcanzando los mayores niveles (39%) en purines de cerdo. También pueden detectarse en el medio ambiente hasta un 10% de bacterias ampicilina-resistentes (Parveen et al. , 1997). La medicación antibiótica aplicada a los animales de producción llega al medio ambiente excretada por las heces o por la orina.

### 3.4.2. Impacto en la salud

La transferencia de genes bacterianos ocurre no sólo en el intestino del hombre y los animales sino en todos los lugares ricos en nutrientes. La resistencia puede diseminarse desde las bacterias vegetales tratadas con antimicrobianos o fertilizadas con aguas con residuos fecales del hombre, de los animales o de la acuicultura. La resistencia debe entenderse, por lo tanto, como un fenómeno de genética ecológica global, al existir también distintos reservorios y hábitats que mantienen estos microorganismos resistentes: hospitales, granjas, acuicultura y bacterias comensales humanas y animales. Los antimicrobianos excretados por el hombre y los animales y los utilizados en protección vegetal, que son lavados hacia el suelo y el agua, son degradados lentamente y ejercen una presión de selección continua que favorece la diseminación de genes resistentes.

### 3.5. Genes marcadores de resistencia antibiótica en vegetales modificados genéticamente

En la modificación genética de vegetales se usan marcadores de selección en dos eslabones:

- Ingeniería de construcción del gen usado para transformar la planta (con *E. coli*).
- Transformación de la planta y selección de plantas transformadas.

Estos marcadores se usan en la selección de los transformados de los no transformados. Algunos de los genes marcadores de resistencia antibiótica codifican resistencia a ampicilina, cloranfenicol, kanamicina, estreptomina, amikacina, tetraciclina, higromicina, gentamicina y fleomicina.

#### 3.5.1. Destino del DNA vegetal en el tracto gastro-intestinal

Consumidos como componentes de los vegetales y la fruta fresca, los genes marcadores de resistencia antibiótica son descompuestos en el tracto gastro-intestinal. Un porcentaje inferior al 5% del DNA ingerido se excreta en las heces (Schubbert et al., 1994, 1997).

#### 3.5.2. Potencial de integración del DNA alimentario a los microorganismos intestinales

La transformación de bacterias intestinales con DNA de alimentos vegetales no ha sido demostrada. La recombinación es probablemente la barrera más importante a la transferencia genética funcional interespecífica. La mediada por transformación natural ocurre

en individuos de la misma o de especies próximas. Muchas de las plantas transgénicas tienen el plásmido pUC 18, que no tiene homología con los genomas bacterianos.

### 3.5.3. Probabilidad de expresión de un gen integrado en los microorganismos intestinales

La expresión de genes marcadores de resistencia antibiótica que sirven para facilitar la selección de transformados está bajo el control de secuencias reguladoras. Estas secuencias han podido permitir la expresión de genes marcadores en al menos algún tipo de bacteria intestinal.

### 3.5.4. La proteína codificada para resistencia genética a los antibióticos en plantas como potencial consecuencia para la seguridad

Existe la posibilidad teórica que una terapéutica clínica pueda comprometerse por la inactivación de una dosis oral de antibiótico resultado del consumo de alimentos derivados de plantas transgénicas. Este riesgo depende de la cantidad de enzima funcionalmente activo en el tracto gastro-intestinal, que varía según la ingestión diaria estimada y de la estabilidad de la proteína.

### 3.5.5. Impacto en la salud humana y animal y en la producción animal

En general puede concluirse que:

- Muchos, si no todos los genes antibiótico resistentes ingeridos en forma vegetal son degradados en el tracto gastro-intestinal, antes de alcanzar las áreas críticas donde tiene lugar la potencial transformación de microorganismos.
- La probabilidad que microorganismos competentes puedan ser transformados naturalmente por este DNA exógeno en el hombre, los animales o el medio ambiente es muy bajo.

Esta probabilidad estará condicionada por la administración oral y por una alta presión de selección. La naturaleza del gen y su expresión en productos, así como las condiciones en el tracto gastro-intestinal, pueden determinar si se dan problemas de seguridad alimentaria. Otros aspectos a considerar son los sustratos antibióticos en terapéutica humana y animal y sus alternativas (vancomicina, otros glicopéptidos, fluoroquinolonas, tetraciclina, gentamicina y nuevos derivados beta-lactámicos), la frecuencia de uso (probabilidad de la presión de selección) y vía de administración. La valoración del potencial de transferencia de genes

marcadores de resistencia antibiótica des de las plantas a la comunidad bacteriana debe ser estudiada más profundamente.

## **4. ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS**

### **Introducción**

Los datos por países podrían indicar una correlación entre el consumo de cada antibiótico y las variaciones en la prevelencia de la resistencia a cada uno de ellos. La información disponible es limitada y no se conoce si el factor clave es la cantidad de sustancia activa consumida o el modo de administración. Los datos de FEDESA (1997) para este mismo año, indican un consumo de 10.493 toneladas de antibióticos-sustancia activa, repartidos de la siguiente forma:

- Medicina humana 52%.
- Medicina veterinaria 33%.
- Producción animal 15%.

### **4.1. Medicina humana**

En medicina humana, el 80% del consumo es debido a los generalistas y el 20% a los especialistas en los hospitales (Harrison, 1998). Actualmente, no existe acuerdo sobre la unidad de medida para comparar el consumo de antibióticos entre hospitales y la comunidad extrahospitalaria, y por esta razón, los datos no son comparables. La metodología ATC/DDD (Clasificación Anatómica y Terapéutica/administración diaria prescrita) ha sido utilizada por muchos investigadores para comparar el uso de fármacos en los hospitales.

### **4.2. Medicina veterinaria y cría animal**

La calidad de los datos disponibles no permite hacer comparaciones entre países ni entre diferentes especies animales en las que las dosificaciones son muy dispares. FEDESA (1997) indica que en 1995, en Europa se han gastado 3.3 billones de Euros en el mercado de los productos para sanidad animal:

- Fármacos terapéuticos 48%.
- Aditivos para alimentación animal 37%.
- Biológicos 15%.

### **4.3. Consumo humano vs. animal**

Es difícil comparar el consumo de antimicrobianos entre la población humana y la animal en la UE. En general, el consumo (ingestión de sustancia activa antibiótica/kg peso metabólico) es mayor en el hombre que en los animales (Wierup, 1984; van den Bogaard, 1997).

### **4.4. Protección vegetal**

En todo el mundo son utilizados una gran variedad de antimicrobianos entre los que se incluye cloranfenicol, griseofulvina, nistatina, ácido oxolínico, estreptomina y (oxi)tetraciclina. En la UE, la información referente a cantidades utilizadas es escasa. En España, una encuesta de la CE DGVI indica un consumo en 1997 de 1.994 kg de kasugamicina

### **4.5. Conclusiones**

La calidad de la información disponible sobre el uso de antibióticos es escasa e inadecuada para poder establecer conclusiones prácticas. Es necesaria la mejora de esta información para poder evaluar cualquier propuesta de intervención. La recogida de estos datos según una metodología estandarizada permitirá establecer los consumos relativos y detectar los cambios en el tiempo de las pautas de consumo.

## **5. RELACIÓN ENTRE EL USO DE ANTIMICROBIANOS RESPECTO A LA RESISTENCIA Y SU TRANSFERENCIA ENTRE LOS ECOSISTEMAS**

### **Introducción**

La aparición de la resistencia antibiótica y su diseminación y transferencia entre distintos ecosistemas es compleja. Existen muchos eslabones entre la aparición de resistencia y los fallos en los tratamientos terapéuticos en el hombre y los animales: aparición de la resistencia, selección como resultado del uso de antibióticos, diseminación de la resistencia antibiótica de un compartimento ecológico a otro e impacto clínico de la infección con bacterias resistentes en el hombre y los animales.

### **5.1. Medicina humana**

#### **5.1.1. Uso y disponibilidad de antibacterianos**

Los países con mayores tasas de resistencia antibacteriana entre patógenos humanos tienen también altos niveles de consumo de antibacterianos per cápita. Austin et al. (1999) han mostrado que se requiere alcanzar un nivel crítico de consumo de fármacos para desencadenar la aparición de resistencia a niveles significativos y que el tiempo para la aparición de esta resistencia es menor que la reducción de la resistencia posterior al cese o la disminución del uso del fármaco. Esta dinámica hace necesaria una intervención rápida cuando se detecta un problema de resistencias.

#### 5.1.2. Tipos y modos de uso de los antibacterianos

Algunos agentes bacterianos seleccionan para resistencia más rápidamente que otros (rifampicina). La dosis administrada, la vía de administración y la duración de la terapéutica tienen una contribución a la presión de selección actualmente poco conocida.

#### 5.1.3. Uso de antimicrobianos en hospitales vs. la comunidad

Se desconoce cuál es el factor más importante que contribuye a la prevalencia de los microorganismos resistentes: la presión total de selección o la intensidad de la presión de selección. La diseminación de microorganismos resistentes es más rápida en los hospitales, mientras que en la comunidad se da por vía oral y respiratoria.

### 5.2. Medicina veterinaria y producción animal

Aproximadamente el 90% de los antimicrobianos usados en medicina veterinaria y todos los AMPGs son suministrados oralmente a los animales de producción, en el alimento, en el agua o en la leche. Como resultado de legislación de la UE y de los efectos del Informe Swann (Joint Committee, 1969), muchos de los antimicrobianos usados para clínica en el hombre y los animales no son administrados como AMPGs. Medicamentos de la misma clase, con los que pueden haber resistencias cruzadas son, no obstante, utilizados actualmente:

- Fluoroquinolonas en aves (*Campylobacter jejuni*).
- Glicopéptidos. La avoparcina, usada como AMPG, selecciona VRE (enterococos vancomicina-resistentes) en la flora intestinal de los animales alimentados con avoparcina (Bates, 1994). En la flora fecal de humanos sanos y de animales de compañía donde se usa avoparcina como AMPG se aíslan VRE (Endtz, 1991; van Belkom, 1996; van den Bogaard, 1996, 1997).

- Macrólidos y estreptograminas usados como AMPGs. La resistencia a eritromicina y estreptograminas es común en los enterococos de cerdos y pollos alimentados con tilosina o virginiamicina (van den Bogaard, 1997) como AMPGs.
- Tetraciclinas (en *Salmonella/E.coli*).
- Olaquinox y carbadox (*E. coli/Salmonella*).

### **5.3. Protección vegetal**

La conexión entre el uso de antibióticos en protección vegetal y la resistencia puede considerarse en dos niveles diferentes: desarrollo de la resistencia en el hombre y en los patógenos vegetales. No se produce una exposición significativa de los antimicrobianos (estreptomina, oxitetraciclina) usados como pesticidas en frutas y vegetales en la dieta humana. No obstante, estos antimicrobianos son lavados al suelo y al agua, donde pueden seleccionar para resistencia a las bacterias, favoreciendo la diseminación de genes resistentes. Existe una correlación entre el uso de estreptomina y el desarrollo de resistencias en bacterias patógenas de manzanos y perales tratados con este antibiótico (Burr et al., 1988; Chiou y Jones, 1991, 1993)

### **5.4. Transferencia de resistencia entre componentes de los ecosistemas**

Los cuatro compartimentos ecológicos (el hombre, los animales, las plantas y la tierra-agua) tienen los antimicrobianos, las bacterias y los genes codificados para la resistencia como factores comunes. Los genes se mueven entre las bacterias de cada compartimento y las bacterias entre los compartimentos.

### **5.5. Transferencia de la resistencia bacteriana y de los genes de resistencia de los animales al hombre**

Una cuestión importante es hasta qué punto el aumento de la prevalencia de la resistencia antimicrobiana en animales contribuye al incremento de la prevalencia de la resistencia entre los patógenos humanos. La transmisión al hombre de agentes zoonóticos como *Salmonella* spp. y *Campylobacter* spp. tiene particular importancia para valorar esta relación. En el tracto intestinal de la mayoría de animales de producción existen bacterias resistentes y salmonella que en la contaminación ocurrida durante la carnización, pasan a la cadena alimentaria (Bôgel, 1991). El hombre adquiere así organismos antibiótico-resistentes patógenos y no patógenos de los animales.



### 5.5.1. Bacterias zoonóticas

#### *Salmonella*

*S. enteritidis* no causa normalmente síntomas clínicos en las aves afectadas, por lo que no son entonces tratadas con antimicrobianos. La presión de selección es por tanto baja y muchas muestras aisladas son susceptibles a muchos antimicrobianos. Esporádicamente se producen epidemias debidas a cepas de mayor patogenicidad (*S. typhimurium*) que son tratadas con antimicrobianos, apareciendo multi-resistencias como resultado de esta presión de selección. Desde 1994, *S. typhimurium* DT 104 era resistente a la mayoría de los antimicrobianos usados normalmente en el tratamiento de las infecciones entéricas en los animales y adquirió resistencia además al trimetoprim y a las fluoroquinolonas, que eran los únicos antimicrobianos eficaces en este tratamiento.

#### *Campylobacter* y *Yersinia*

Endtz (1991) observa que la aparición en el hombre de infecciones por *C. jejuni* fluoroquinolona-resistente en los Países Bajos, coincide con la introducción de la enrofloxacin (una fluoroquinolona) para la terapéutica de aves en 1987. La transferencia de cepas de *Y. enterocolitica* cloranfenicol-resistentes ha sido descrita por Pérez-Trallero (1988).

### 5.5.2. Bacterias comensales

La exposición a los antimicrobianos está asociada al incremento de la prevalencia entre las bacterias de la flora normal del hombre y de los animales, que puede ser considerada un buen indicador de la presión de selección ejercida por el antimicrobiano usado (Murray, 1992) y de los problemas de resistencias esperados en patógenos (Lester, 1990). Estudiando la prevalencia de la resistencia en *E. coli* y los enterococos, estas bacterias pueden ser indicadoras de la transferencia recíproca de bacterias resistentes entre hombres y animales (Nijsten, 1996; van den Bogaard, 1996,1997, Schouten, 1997; Quednau, 1998; Edlund, 1997).

### 5.5.3. Transferencia de los genes de resistencia desde la flora de los animales a los patógenos humanos y a las bacterias comensales

Hummel et al. (1986) examinaron las consecuencias de la introducción en 1992, en la DDR, de la nourseotricina como AMGP en cerdos. En un año, la resistencia a este producto fue frecuente en *E. coli* fecales de cerdos alimentados con este antimicrobiano. El gen responsable fue localizado en el transposon Tn 1825 que en dos años fue hallado en las heces de los granjeros de porcino y de sus familias, en residentes urbanos y en *E. coli* aislados de

infecciones urinarias en humanos. Algunos años más tarde, la resistencia fue hallada también, no sólo en *Salmonella* spp., una bacteria zoonótica, sino también en *Shigella* spp., una bacteria que sólo afecta al hombre y que no tiene reservorio animal.

#### 5.5.4. Discusión y conclusiones

Las formas de administración de los antimicrobianos influyen en la selección de resistencias. La diseminación de microorganismos resistentes es debida a deficiencias en las prácticas de higiene en el hogar, la comunidad, los hospitales, las granjas y en el procesado de alimentos. Sin embargo, actualmente, poco se sabe sobre la importancia relativa de los factores relacionados con el desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos y no es posible predecir la aparición o desaparición de la resistencia basándose en la cantidad o en los patrones de uso de los antimicrobianos. Cualquier restricción de uso que pueda ser decidida, sólo debe realizarse después de un análisis cuidadoso de cada antimicrobiano, de su forma de utilización y de la prevalencia de la resistencia.

La prevalencia de la resistencia en cada compartimento ecológico parece está relacionada con las características de los genes de resistencia, la composición de la población bacteriana y la presión de selección del antimicrobiano. Sin embargo, existen conexiones entre los compartimentos y, desde un punto de vista microbiológico, el “pool” de genes de resistencia puede ser considerado común para todas las bacterias. Evers et al. (196) y Davies (1994) concluyen que los clusters de resistencia a los antibióticos derivan de un gran y diverso “pool” de genes ambiental. La vía por la que se mueven los genes de resistencia son: cassettes, integrones, transposones y plásmidos (Hall y Collis, 1995). Las conexiones entre los distintos compartimentos hacen suponer que el uso de antimicrobianos y la aparición de resistencias en un compartimento influirá en la aparición de resistencias en los otros.

### 5.6. Implicaciones ecológicas secundarias de la resistencia antimicrobiana

La resistencia es un importante fenómeno de regulación ecológica conocido como alelopatía, que incluye la resistencia antimicrobiana natural. La introducción de genes de resistencia a los antimicrobianos por varias rutas, en sistemas acuáticos y terrestres modifica la ecología microbiana al cambiar los recursos genéticos. Para mejorar la información científica sobre el impacto ecológico de la resistencia a los antimicrobianos, es necesario:

- Conocer el destino a largo plazo de los genes de resistencia en la tierra y en las aguas y la reversibilidad de la resistencia.

- Investigar las condiciones, la duración y las consecuencias de la reversibilidad de la resistencia.
- Elaborar estrategias, métodos y datos para justificar que, al margen de la ecología microbiana, no existen efectos negativos en el medio ambiente por parte de los organismos resistentes.

## **6. OPCIONES PARA EL CONTROL Y LA CONTENCIÓN DE LA RESISTENCIA**

### **Introducción**

El control y la contención de la resistencia tendrá éxito si las siguientes medidas empleadas incluyen la reducción del uso de antimicrobianos en todos los ámbitos de su aplicación usual.

### **6.1. Mejora de la prescripción**

La prescripción de un antibiótico presume que existe una indicación para su uso y que se ha establecido un diagnóstico presuntivo o definitivo. No obstante es difícil, definir el uso apropiado o no debido a las deficiencias en los conocimientos actuales en relación al impacto de los antimicrobianos en los resultados clínicos y microbiológicos, en la duración de la morbilidad y en el riesgo de secuelas. Existe escasa información sobre la dosis óptima, los intervalos entre dosis y la duración de la terapia que permitan solucionar el proceso infeccioso con mínimo riesgo de selección de organismos resistentes entre los patógenos-objetivo y con la menor desorganización de la flora normal del huésped. La combinación de estos factores hace difícil definir el “uso prudente” de los antimicrobianos y también establecer unas pautas de actuación en la práctica.

#### **6.1.1. Medicina humana**

##### *Pautas de actuación para el uso de antimicrobianos*

Han sido propuestas varias pautas de actuación sobre el uso de antimicrobianos, por distintas organizaciones, asociaciones y gobiernos. No está claro sin embargo, que estas pautas reflejen el patrón de resistencia a los antimicrobianos y que sean actualizadas en función de los cambios en la prevalencia de la resistencia y la aparición de nuevos fármacos. De cualquier forma, estas pautas sirven en general para promover el uso racional de medicamentos y para:

- Disminuir parcial o totalmente la prescripción innecesaria, preservando a la vez la calidad de la atención.
- Aconsejar en la elección del fármaco y del régimen que optimice resultados mientras minimiza a la vez la aparición de resistencias.
- Evitar el uso de antibióticos de amplio espectro.

La efectividad de las pautas de actuación debe ser evaluada. Estos principios son igualmente aplicables a la medicina veterinaria.

#### *Prescripción asistida por ordenador*

Esta pauta de actuación ofrece la posibilidad de tener en cuenta la resistencia y otros factores locales en las decisiones de prescripción. Las necesarias inversiones en hardware, software y formación a llevar a cabo en el sistema sanitario posibilitarán su aplicación.

#### *Identificación rápida y sensibilidad de patógenos*

El diagnóstico laboratorial se utiliza sólo si ha fallado el tratamiento primario y secundario. La rápida identificación del patógeno permitirá la elección de la terapia más adecuada. Aunque existe algún test de diagnóstico rápido, es necesario un esfuerzo de la investigación y la industria para comercializar nuevos tests.

### 6.1.2. Medicina veterinaria

#### *Modos de prescripción en medicina veterinaria*

Los antimicrobianos se prescriben con propósito profiláctico, terapéutico y metafiláctico. El conocimiento de la historia clínica de la explotación es fundamental para evaluar la necesidad de utilizar preventivamente antimicrobianos, paralelamente a la mejora del manejo, la higiene, las instalaciones y las vacunaciones.

#### *Pautas de prescripción*

Los objetivos de las pautas deben ser:

- Alcanzar un óptimo efecto terapéutico y/o de protección de los animales.
- Controlar las resistencias antibióticas.
- Ofrecer un tratamiento que evite el riesgo de residuos o de defectos en los productos animales para consumo humano.

- Facilitar información sobre las dosis adecuadas, los intervalos y la duración de las aplicaciones, los tiempos de espera y las posibilidades de uso en primera, segunda o tercera elección.

### *Vigilancia de la resistencia*

El control y el análisis regular de la prevalencia y de los patrones de resistencia deben ser desarrollados de forma prioritaria. Estos programas de vigilancia antimicrobiana deben estar basados en la recogida de muestras representativas, en estrategias de muestreo uniformes, en la selección de especies bacterianas prioritarias, en el muestreo de los distintos antimicrobianos utilizados y en la armonización de los resultados precedentes de distintos laboratorios.

### *Registro del uso de antimicrobianos*

El registro del uso de antimicrobianos es imprescindible para establecer la correlación entre el uso y la prevalencia de la resistencia. El cumplimentar el libro de registro en cada explotación será de gran utilidad para comprobar la eficacia de los tratamientos antimicrobianos en condiciones prácticas. El registro de todos los antimicrobianos y los AMGPs utilizados en las granjas debe estar disponible para la inspección.

### *Conclusiones*

En el uso de antimicrobianos, la revisión regular de las pautas de actuación y la introducción de programas sanitarios veterinarios y su registro, a disposición de la inspección, han de permitir controlar todos los antimicrobianos utilizados, la elección de la terapéutica óptima y prevenir las infecciones bacterianas con el mínimo riesgo de selección y diseminación de resistencias.

## **6.2. Control del uso sin prescripción**

### **6.2.1. Producción animal**

Para la evaluación del uso sin prescripción de los antimicrobianos y de la posible utilización futura de los AMGPs, los antimicrobianos usados como promotores de crecimiento pueden ser considerados en tres grupos:

- Antimicrobianos utilizados sólomente en el tratamiento de enfermedades. Los antimicrobianos terapéuticos no pueden ser usados como AMGPs (Swann Commitee, 1969).

- Antimicrobianos que pueden seleccionar para resistencias cruzadas con los antimicrobianos terapéuticos. La utilización de un antimicrobiano empleado en terapéutica humana o que selecciona para resistencia cruzada con los antimicrobianos terapéuticos en humana, no debe ser usado como AMGP (WHO, 1997).
- Antimicrobianos no usados como terapéuticos y que inducen resistencias cruzadas contra estos fármacos. Teóricamente, el uso de estos antimicrobianos como AMGP no afecta la terapéutica antimicrobiana en el hombre y los animales, pero existe la posibilidad que:
  - Se desarrollen moléculas similares a las actualmente utilizadas como AMGP (parecidas a avilamicina y virginiamicina).
  - Los AMGP sean usados a concentraciones superiores a las de prevención, lo cual viola la Directiva 70/524/EEC.
  - Las estrategias de sustitución del uso de AMGP pueden tener éxito en producción porcina y avícola, aunque pueden incrementarse los costes de producción y manifestarse infecciones antes controladas por los AMGP.

### **6.3. Reducción de la necesidad de uso de antimicrobianos**

#### 6.3.1. Medicina humana

##### *Control de la infección*

El rápido reconocimiento y control de las infecciones transmisibles a la población es el factor clave para la reducción de los casos que requieren terapia antibacteriana. El desarrollo de métodos rápidos de identificación laboratorial también será útil para disminuir el período en que el paciente es un reservorio no reconocido. En algunos países, las limitaciones presupuestarias han influido en la disponibilidad de camas y de personal y en el nivel de limpieza. El diseño de los hospitales es también inherente a un buen control de las infecciones y obligará a modificaciones en los hospitales ya existentes y en construcción.

##### *Vacunas e inmunoestimulación*

La investigación de vacunas debe ser potenciada ya que es un método de creciente importancia en la prevención de infecciones producidas por patógenos multiresistentes. Actualmente es posible identificar sustancias que tienen un efecto beneficioso en la protección del sistema inmune.

##### *Resistencia a la colonización en el hombre*

Los probióticos son microorganismos vivos que pueden establecerse entre la población microbiana del intestino grueso aumentando el efecto de resistencia a la colonización. Los prebióticos (suplementos químicos, a menudo oligosacáridos) favorecen la proliferación de bacterias “promotoras de salud” a expensas de las patógenas.

### 6.3.2. Medicina veterinaria y cría animal

#### *Reducción del uso por la adopción de medidas preventivas frente a las enfermedades*

Contrariamente a la situación en medicina humana, distintos métodos preventivos pueden adoptarse en producción animal: formación de lotes por edades, sistema todo dentro/todo fuera, rutinas de bioseguridad, óptima nutrición, condiciones medioambientales favorables y rutinas de manejo. La restricción/supresión de AMGPs puede implicar la aparición de enfermedades que supondrán un incremento temporal del uso de los antimicrobianos. Las vacunas son especialmente efectivas en la prevención de las infecciones bacterianas en los animales.

#### *Alternativas a los AMGPs en cría animal*

Las posibles alternativas a los AMGPs que pueden ayudar a mantener una óptima producción animal (Vanbelle, 1989) son los ácidos orgánicos, los probióticos, los prebióticos y los enzimas.

Roth y Kirchengesner (1995) han demostrado que los ácidos orgánicos ejercen un efecto antimicrobiano en el propio alimento animal, aumentando la acidez en el estómago y el íleon, incrementando la digestibilidad de los alimentos y actuando como un antimicrobiano en el intestino. Los probióticos, como determinadas cepas de bacterias ácido-lácticas viables mejoran los rendimientos en el ganado vacuno, cerdos y aves domésticas (Vanbelle, 1990; Teller, 1991; Wallace, 1993; Chaucheras, 1995). Se han realizado muchos estudios con la administración conjunta con inulina y oligofruktosa, que parece promover el crecimiento de Bifidobacterias, a la vez que la inhibición de Clostridium y E. coli. Los enzimas para alimentación animal han sido desarrollados en los últimos 20 años, especialmente en Escandinavia (Cowan, 1995). En la UE, el 40% de los piensos para broilers y lechones contienen un cóctel de enzimas, mientras que sólo el 10% de los piensos para ponedoras y cerdos de engorde están suplementados con estos productos. Los enzimas mejoran los rendimientos nutritivos de ciertas materias primas y parecen ser especialmente beneficiosos para los monogástricos.

### 6.3.3. Protección vegetal: prácticas culturales, biocontrol y medio ambiente

Las buenas prácticas culturales pueden ayudar a minimizar los problemas causados por patógenos vegetales sin utilizar antimicrobianos en exceso. Los agentes de biocontrol han mostrado excelentes resultados en la prevención de enfermedades bacterianas. Cualquier método que disminuya el uso de antimicrobianos, reducirá la contaminación del medio ambiente con efluentes que contengan bacterias resistentes y antimicrobianos procedentes del hombre, los animales, la acuicultura y la agricultura.

## 6.4. Desarrollo de nuevos antimicrobianos

En la última década (Shlaes, 1993) no se ha introducido ningún antibacteriano que incorpore nuevos modos de acción, pero existen varios en fase de desarrollo clínico (oxazolidonas y everninomicinas). Diversos factores limitantes, principalmente el coste de inversión por cada antimicrobiano en dinero (350 millones de dolares USA; Gold, 1996) y en tiempo (6-7 años; Cohen, 1992; Billstein, 1994), dificultan su desarrollo. En la investigación de nuevos quimioterapéuticos antimicrobianos, se buscan fármacos que interfieran con factores de virulencia o mecanismos de resistencia, o que modifiquen la biología molecular de los patógenos resistentes.

## 6.5. Educación en la prescripción, el uso y en el público

### 6.5.1. Prescriptores

La formación en buenas prácticas de prescripción y minimización del uso de antimicrobianos son deficientes en las licenciaturas y a nivel de postgrado. Para los clínicos, médicos y veterinarios, la higiene en áreas clínicas y los programas de control sanitarios son, respectivamente, aspectos de creciente interés en la formación de los profesionales de la salud. Las auditorías del uso de los antimicrobianos y de los resultados clínicos pueden ser un buen medio de control para evaluar el impacto de esta formación.

### 6.5.2. Pacientes y clientes

La educación de los potenciales usuarios es fundamental para disminuir el uso de antimicrobianos. En el caso de los granjeros, esta formación revisará los aspectos legales de la venta, la prescripción y el uso de estos productos. El dato “fecha de consumo” puede ser de interés como “feed-back”, para verificar tendencias y cambios de uso, así como los patrones de resistencia. A nivel general de la población, la educación en higiene, recomendando medidas de prevención de las infecciones, debe llevarse a cabo ya desde la edad escolar.



## 7. ÁREAS A INVESTIGAR

En las áreas referidas se deberán investigar los siguientes temas:

- Obtención de datos:
  - Tipo de información disponible en cada estado miembro.
  - Mejora de la calidad de esta información.
- Presión de selección y transferencia de la resistencia:
  - Factores que influyen en la selección de organismos resistentes, especialmente a nivel epidemiológico e *in vivo*.
  - Factores (biológicos, químicos y físicos) que estimulan o previenen la transferencia genética de genes resistentes.
- Impacto:
  - Métodos de medida del impacto de la resistencia a los antimicrobianos en la mortalidad y morbilidad humanas.
  - Influencia de los factores sociales en la eficacia de los antimicrobianos y en el desarrollo de resistencias.
  - Resultados de la transferencia interespecies de estas resistencias.
  - Factores asociados al uso de antimicrobianos en protección vegetal.
  - Potencial de los patógenos vegetales o de los microorganismos del medio ambiente, de transferir resistencias a los patógenos animales y humanos.
  - Impacto de las diversas rutas de transferencia en la resistencia aparente “total”.
- Uso prudente:
  - Mejora de la prescripción de uso de antimicrobianos.
  - Ensayos de optimización de la dosis, el intervalo entre dosis y la duración del tratamiento.
- Prácticas de prescripción:
  - Investigación aplicada sobre la motivación y la mejora de los hábitos de prescripción de médicos y veterinarios (auditorías, “feed-back” y pautas de actuación).
- Control de la infección:
  - Métodos que reduzcan la necesidad de los antimicrobianos por disminución de la prevalencia de la infección.
  - Implementación de métodos de control de la diseminación de patógenos.

- Medidas suplementarias:
  - Impacto de los cambios de las condiciones de la cría y de la sanidad animal.
  - Alternativas al uso de los fitosanitarios.
- Diagnóstico rápido:
  - Métodos de diagnóstico rápido de infecciones bacterianas.
- Comité Director para la UE:
  - Participación de científicos y profesionales en el establecimiento de las prioridades para la investigación en el ámbito europeo.

## **8. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **8.1 Conclusiones**

La resistencia a los antimicrobianos ya existía anteriormente a la introducción de estos fármacos en medicina humana y veterinaria. Todas las evidencias muestran un incremento inexorable de la prevalencia de la resistencia a los fármacos, paralelo a la expansión de su uso en todos los ámbitos. Este importante problema tiene graves implicaciones en el tratamiento y la prevención de las enfermedades infecciosas en el hombre y en los animales.

A pesar de la gran cantidad de información científica disponible, no se comprenden totalmente algunos aspectos del desarrollo de la resistencia antimicrobiana. Se sabe que su selección está favorecida y su diseminación intensificada por el uso de agentes antimicrobianos. Además de los años de investigación necesarios para confirmar estos aspectos, la mejor oportunidad para obtener estas evidencias puede darse durante el análisis de las intervenciones llevadas a cabo para controlar las resistencias.

El objetivo de las actuales intervenciones es evitar que la resistencia antimicrobiana se convierta en un problema más grave y, a la vez, preservar la utilidad de los antimicrobianos actualmente disponibles. La estrategia principal, la reducción de las cantidades utilizadas, es aplicable a cada una de las cuatro áreas tratadas en este informe (medicina humana, medicina veterinaria, producción animal y protección vegetal), mientras que otras serán de aplicación en determinadas áreas de uso. Los resultados obtenidos deben ser analizados para identificar las mejores y peores estrategias y para poder así modificar las posteriores intervenciones.

De acuerdo con estas conclusiones, se proponen las siguientes recomendaciones:

## 8.2. Recomendaciones

El SSC recomienda que se establezcan urgentemente acuerdos y programas de cooperación en el ámbito de la UE, en especial para la priorización de las acciones. Las estrategias más eficaces en el control y la contención de la resistencia antimicrobiana se pueden introducir inmediatamente y sin costes adicionales, y pueden ser puestas en marcha y controladas en toda la UE. Para apoyar estas propuestas será necesario elaborar la legislación efectiva adecuada.

Se proponen cuatro áreas de acción:

### 8.2.1. Uso prudente de antimicrobianos

Las estrategias propuestas se refieren al control sobre la disponibilidad y el acceso a los antimicrobianos y a la promoción de su uso prudente mediante campañas de información a todos los usuarios. Las medidas a considerar son las siguientes:

- Deberían incrementarse los controles sobre la venta, el suministro y la distribución de los antimicrobianos a través de la aprobación de mecanismos legales en cada uno de los estados miembros.
- El uso de antimicrobianos en cada una de las cuatro áreas debe ajustarse a las disposiciones legales.
- Deberían eliminarse los incentivos, en especial los económicos, que inducen al uso inadecuado de antibióticos.
- Deberían elaborarse normativas con indicaciones sobre el uso de ciertos agentes para el tratamiento de las enfermedades humanas y animales, con el objetivo de establecer acuerdos en toda la UE que incluyan guías de buenas prácticas.

En este sentido, es necesario llevar a cabo investigaciones sobre:

- ( a ) los métodos que permitan mejorar la prescripción de uso de los antimicrobianos, incluyendo los estudios clínicos.
  - ( b ) la motivación de médicos y veterinarios en la prescripción y la mejora de los hábitos de prescripción.
  - ( c ) el desarrollo de métodos de diagnóstico de las infecciones bacterianas más rápidos.
- Deberían desarrollarse programas de formación de los profesionales sanitarios, de los granjeros, de los industriales en alimentación humana y animal y de los consumidores,

que incluyan códigos de buenas prácticas de uso de los antimicrobianos.

- El uso de antimicrobianos como agentes promotores del crecimiento y de los agentes utilizados y utilizables en medicina humana y veterinaria, debería restringirse y finalmente prohibirse.
- El uso para protección vegetal, de los antimicrobianos utilizados y utilizables en medicina humana y veterinaria debería desaconsejarse.
- Es recomendable que los genes marcadores sean extraídos de las células vegetales cuando sea factible, antes de su comercialización.
- Es recomendable que se considere el desarrollo potencial de la resistencia antimicrobiana que pueda derivarse de la liberación de dichos organismos en el medio ambiente.

#### 8.2.2. Prevención de la infección y contención de los organismos resistentes

Estas estrategias pueden contribuir indirectamente a una reducción global del uso de antimicrobianos *via* minimización de la necesidad de terapia antimicrobiana en el hombre, en los animales y en la agricultura, mediante la prevención, el control y el tratamiento óptimo de las infecciones. En este sentido se proponen las siguientes medidas:

- Deberían existir acuerdos y colaboración en la implementación, para toda la UE, de valores para el control de las infecciones en todas las instituciones sanitarias.
- Deberían iniciarse acciones para reducir el riesgo de infecciones en los individuos y en la población, mediante las vacunaciones, la formación en higiene en el hogar, la atención sanitaria y la mejora de las condiciones sociales y de la vivienda.
- Deberían llevarse a cabo acciones de formación de veterinarios, granjeros, propietarios de animales de compañía, productores de alimentos y consumidores sobre los métodos de prevención de enfermedades en los animales y sobre la prevención de infecciones zoonóticas en el hombre y en los animales.
- Deberían realizarse esfuerzos para reducir la necesidad de los tratamientos en los rebaños mediante la mejora de la cría, las vacunaciones y el control y la erradicación de las enfermedades infecciosas.
- Deberían crearse e implementarse, en los sistemas de producción animal, programas de control sanitarios y otros métodos preventivos frente a las enfermedades, para reducir la adición de antimicrobianos a los piensos.

### 8.2.3. Nuevas modalidades de prevención y tratamiento de las infecciones

- Deberían cooperar y coordinarse los departamentos académicos, la industria farmacéutica y los centros de investigación médica y veterinaria para investigar el desarrollo de agentes antimicrobianos nuevos y eficaces y de terapias preventivas.
- La identificación de nuevas formas de control de la resistencia puede ser fomentada mediante la investigación.
- Debe ser fomentada la investigación de los no-antimicrobianos para la prevención y el control de las enfermedades vegetales.

### 8.2.4. Control de los efectos de las intervenciones

Aunque existen diversas limitaciones que afectan el control de los efectos de las intervenciones, las medidas que deberían considerarse son las siguientes:

- Debería existir en la UE una coordinación entre los organismos que toman las muestras, y de los métodos de testaje de la sensibilidad, utilizados para analizar los patrones de resistencia.
- Deberían llevarse a cabo investigaciones sobre los métodos que evalúan el impacto de las resistencias a los antimicrobianos en la mortalidad y morbilidad humanas.
- Deberían establecerse para toda la UE, requisitos para controlar el consumo de agentes antimicrobianos en el hombre, en los animales, en los vegetales y en el medio ambiente. Todos los antimicrobianos utilizados en las granjas, incluidos los AMGP deben estar en un registro y disponibles para la inspección.
- Los resultados de todas las intervenciones deben ser revisados constantemente por un fórum de ámbito UE.
- La resistencia a los antimicrobianos es un problema global y las posibles intervenciones deben ser consideradas bajo esta perspectiva. Así, es necesario establecer normativas para el control de entradas de animales, carnes y alimentos procedentes de países no pertenecientes a la UE, para evitar la introducción de bacterias resistentes importadas.