

# POSIBLES ESTRATEGIAS PARA LA RESISTENCIA BACTERIANA EN LA SALUD PÚBLICA

MARCHETTI MARÍA LAURA

Farmacología y Toxicología Veterinaria. Facultad de Ciencias Veterinarias. UNLP.

[mlmarchetti@fcv.unlp.edu.ar](mailto:mlmarchetti@fcv.unlp.edu.ar)

La problemática de la antibióticorresistencia genera preocupación en los más elevados niveles de decisión mundial, pues resulta un problema extremadamente severo para la salud pública. La OMS, OIE y FAO han emitido documentos conjuntos fijando posición y haciendo recomendaciones a los países miembros (Joint Workshops Ginebra 2003, Oslo 2004, Seúl 2006, Roma 2007), lo cual denota que es un problema multifactorial y que implica un riesgo creciente en salud humana, salud animal y medio ambiente.

Los antibióticos son utilizados de diversas formas en medicina veterinaria. En primer lugar, el uso terapéutico, para el tratamiento de enfermedades infecciosas, del mismo modo que se realiza en medicina humana. El uso profiláctico, que implica la utilización de medicamentos para la prevención de enfermedades. El uso metafiláctico, que es exclusivo de medicina veterinaria e implica el tratamiento con antimicrobianos del lote de animales después de la aparición de una infección bacteriana en *algunos* individuos del grupo, con objeto de evitar un brote de la enfermedad. Y por último, el uso como promotores de crecimiento a dosis subterapéuticas.

Las explotaciones intensivas, tal como es el caso de la producción avícola, porcina y bovina (feedlot) son sistemas cuyo objetivo central es lograr rápida ganancia de peso de los animales en cortos periodos de tiempo, a fin de satisfacer las demandas del mercado. Para ello, los individuos se confinan y crecen en grupos de grandes densidades con alimentación estimulada. Uno de los inconvenientes de este tipo de manejo, es la inmunodepresión animal con el consecuente riesgo de adquirir diferentes patologías y generar un contagio masivo con graves consecuencias económicas. Es por esto, que muchas veces se requiere de la implementación de antimicrobianos como herramientas profilácticas, metafilácticas, terapéuticas y promotoras del crecimiento.

Sin embargo, es bien sabido que el uso indiscriminado e irracional de antibacterianos contribuye de manera importante a la selección, permanencia y transferencia de cepas bacterianas resistentes y multirresistentes en el entorno.

Las bacterias pueden ser intrínseca o naturalmente resistentes a los antibióticos debido a la ausencia de los mecanismos celulares requeridos para la acción antibiótica. La resistencia adquirida ocurre por mutaciones cromosómicas que conducen a cambios estructurales en la célula bacteriana o bien por transferencia de material genético de una bacteria a otra. Este intercambio ocurre a lo largo de una cadena más o menos complicada, que implica la adquisición de resistencia por una primera bacteria y la transferencia horizontal de determinantes de resistencia que pueden ir de hospedador en hospedador, de animal en animal y llegar, eventualmente, al hombre (Prescott & Baggot, 2002). Los vehículos más importantes para la transferencia de genes de resistencia son los plásmidos, transposones, integrones y bacteriófagos (EMEA, 1999).

En los últimos años, la preocupación por el uso de antimicrobianos como promotores de crecimiento en explotaciones agropecuarias, se focalizó en la seguridad del consumo humano de dichos productos animales, principalmente por el posible riesgo de selección de bacterias resistentes a los mismos y posterior transmisión de los genes que determinan dichas resistencias. Esto condujo a un proceso de retirada progresiva de los antimicrobianos promotores de crecimiento iniciado en los países escandinavos y la Union Europea. **Sin embargo, en muchos países del mundo, incluyendo Argentina resulta que esta tendencia del uso continuo de antibióticos en producciones intensivas como promotores de crecimiento, progresa regularmente** (Errecalde, 2004).

A través del alimento el hombre puede ser expuesto a patógenos zoonóticos resistentes a los antimicrobianos y a bacterias comensales. Las bacterias transmitidas por el alimento se originan en el tracto gastrointestinal de los animales y llegan al hombre a través de la contaminación fecal de la carne, los huevos y los productos derivados. El tracto gastrointestinal constituye un reservorio ecológico de diversas poblaciones bacterianas. Muchos de estos microorganismos no resultan patógenos para el animal, ni tampoco son blanco de los tratamientos antimicrobianos (Nikolich et al., 1994). Sin embargo,

la exposición a dichos fármacos afecta a todas las bacterias presentes. Cuando las personas consumen bacterias entéricas a través de alimentos contaminados, estas retornan a un nicho ecológico similar del que salieron y pueden provocar enfermedad o exponer a la microbiota presente a determinantes genéticos de resistencia (van den Bogaard et al., 2000; Levy et al., 1978).

**Por otra parte, es relevante contemplar la importancia de la exposición a los antimicrobianos por parte de la microbiota comensal. La resistencia a los antibióticos no es una característica propia de microorganismos patógenos. Los genes de resistencia pueden ser adquiridos o seleccionados en las bacterias comensales luego de una exposición a antimicrobianos. Incluso, se han aislado grandes cantidades de bacterias comensales resistentes en intestino de individuos expuestos a ambientes en donde la utilización de antimicrobianos es muy frecuente como en granjas y/u hospitales (van den Bogaard et al., 2000). Es por ello, que la microbiota intestinal humana y animal, no solamente constituyen un enorme reservorio de genes de resistencia para bacterias patógenas, zoonóticas y/o comensales, sino que también el nivel de resistencia manifiesto en estos microorganismos puede ser considerado un excelente indicador del grado de presión de selección de resistencia antimicrobiana (Levy et al., 1978; Moreno et al., 2000).**

A esta gran problemática se le suma la resistencia a múltiples fármacos o **multirresistencia**. De hecho, en la actualidad existen determinados tipos de infecciones en seres humanos y animales, generadas por gérmenes multirresistentes, para las que ya no hay terapia eficaz. Las causas provienen de la mala utilización de los antimicrobianos (uso innecesario, dosis bajas, intervalos incorrectos, tratamientos cortos, etc)

Con todo lo expuesto debemos pensar en posibles herramientas para enfrentarnos a la antibioco-resistencia que no solo afecta a la salud de los animales sino también a la del hombre y su entorno, pues el agua y el suelo son permanentes vectores de bacterias resistentes eliminadas por los animales y el hombre.

En primer lugar, es importante analizar **alternativas al uso de antimicrobianos como promotores de crecimiento en las producciones intensivas**. Muchas han sido las teorías que tratan de explicar el mecanismo por el cual el uso de antibióticos permite mejorar los productos, con aumentos diarios de peso en el rango de 1 a 10 % y con carnes de mejor calidad. Es indudable que su efecto está vinculado a la intensificación y mejora de la explotación productiva (Cancho Grande et al., 2000). Pero por otra parte, esta forma de uso de los antimicrobianos es a la que se le atribuye la mayor responsabilidad de seleccionar y diseminar resistencia entre los animales y el hombre, en las producciones de tipo intensivo.

Una primera alternativa sería la de desarrollar nuevos fármacos con mecanismos de acción diferentes a los de los antimicrobianos críticamente importantes en clínica médica humana. En este caso, no existiría una gran diferencia, pues la presión de selección seguiría existiendo, y la resistencia bacteriana se perpetuaría.

Una ruta más compleja sería el mejoramiento de la **sanidad animal y medidas de manejo adecuado**. Los promotores del crecimiento funcionan mejor cuanto peores sean las condiciones sanitarias (Prescott y Baggot, 1993). Pero este punto no es algo fácil de conseguir, especialmente cuando las condiciones económicas y sanitarias generales correspondientes al país no se condicen con ello (Errecaide, 2004).

Otra posibilidad que resulta prometedora es el uso de prebióticos y probióticos. Los **probióticos** son una especie de suplemento dietario disponible para los microorganismos intestinales, que favorecen la colonización del tracto digestivo por bacterias beneficiosas. Estos deben escapar a la digestión enzimática del hospedador y alcanzar el intestino grueso para estar disponibles para los microorganismos beneficiosos. Proporcionan nutrientes limitados a la mucosa intestinal y benefician indirectamente la salud del hospedador (Patterson et al., 2005). Los **probióticos** han sido definidos como microorganismos vivos que se incorporan a la dieta, y ejercen un efecto benéfico para el tracto intestinal del hospedador, manteniendo y reforzando los mecanismos de defensa ante patógenos, sin perturbar las funciones fisiológicas y bioquímicas normales (Anadón et al., 2006).

*Una de las dudas más grandes que actualmente persisten respecto de la utilización de probióticos, son los riesgos potenciales involucrados en la transferencia de resistencia antibiótica y factores de virulencia críticos.*

Otra posible herramienta es el uso de **aditivos** importantes en la alimentación animal, especialmente por la optimización energética y proteica, mejoran el nivel de digestión de ciertos componentes. Se incrementa sustancialmente el nivel de aprovechamiento de los nutrientes, gracias a que son responsables indirectamente del desarrollo de la microflora beneficiosa a nivel intestinal (Ravindram et al., 2010).

No obstante, pareciera que, por el momento, no aparece una opción realista para suplantar a los antibacterianos como promotores del crecimiento, y en consecuencia el uso de antimicrobianos en producción animal debería restringirse a aquellos

fármacos que no son críticamente importantes en medicina humana, ni usados terapéuticamente en medicina veterinaria.

En cuanto a la **multirresistencia bacteriana**, la más grave expresión de resistencia desde el punto de vista clínico, cabe mencionar que una de las causas es la presencia de múltiples genes de resistencia plasmídicos (plásmidos R), cada uno de ellos con la capacidad de codificar un mecanismo distinto de resistencia para un solo antimicrobiano. El ensamblaje de estos genes en un simple plásmido R, es el resultado de la acción de transposones, integrones y segmentos de inserción (Nikaido et al., 2009; Nikaido et al., 2011).

Por otra parte, este fenómeno también puede ser consecuencia de un mecanismo bacteriano único de resistencia, responsable de expulsar activamente los fármacos que ingresan a la célula bacteriana, evitando de este modo la acumulación del mismo y su consecuente efecto lesivo, estos son los sistemas de **bombas de eflujo activo sobreexpresados** en ciertos microorganismos bacterianos (Nikaido et al., 2009) .

Las bombas de eflujo son transportadores de membrana involucrados generalmente en la extrusión de sustancias tóxicas desde el interior de las células hacia el medio externo. Las células bacterianas y las eucariotas tienen variados sistemas transportadores de membrana con múltiples funciones vitales como ingreso de nutrientes, excreción de sustancias tóxicas y mantenimiento de la homeostasis (Scatamburlo Moreira et al., 2004; Thanassiet al., 1997). Pueden ser específicas para un sustrato, o bien pueden transportar una amplia variedad de compuestos químicamente diferentes, incluyendo antimicrobianos de múltiples clases (MDR: del inglés Multiple Drug Resistance) (Webber & Piddock, 2003).

Si la responsabilidad de la resistencia múltiple es propiedad de la sobreexpresión de bombas de eflujo sobre la membrana bacteriana, existen diversas estrategias para modificar su funcionalidad e intentar bloquear la multirresistencia: (1) *Evasión de los mecanismos de bombas de eflujo*; (2) *Inhibición biológica de la actividad de eflujo* y (3) *Inhibición farmacológica del eflujo*.

En diferentes lugares del mundo se han publicado diversos trabajos sobre multirresistencia ocasionada por bombas de eflujo, en su mayoría pertenecientes a la familia de resistencia RND. En muchos de ellos, se evalúa la importancia de la utilización de inhibidores de bombas de eflujo como herramienta para bloquear la sobreexpresión de estos sistemas (responsables de dar origen a cepas MDR), así como la prevalencia de la resistencia de tales microorganismos en aislamientos de origen animal y del hombre (Hannula et al., 2008; Thorrold et al. 2007; Hendricks et al, 2003; Chevalier et al, 2004).

Finalmente podemos concluir que la estrategia más eficaz contra la resistencia a los antimicrobianos es hacer bien el trabajo desde el principio, es decir, destruir inequívocamente los microorganismos, derrotando de ese modo la resistencia antes de que aparezca (Mestorino, 2011). La herramienta fundamental para luchar contra la antibioticorresistencia es el **uso prudente de los antimicrobianos**.

Cuando se emplean antimicrobianos, es importante utilizar el fármaco correcto, en la concentración, intervalo de dosificación y duración adecuadas. Para su elección se deben tener en cuenta varios factores, entre ellos, de fundamental importancia, son la susceptibilidad de los patógenos al agente y las propiedades farmacocinéticas/farmacodinámicas (PK/PD) del fármaco.

Finalmente, debemos remarcar, que el esclarecimiento de los mecanismos de resistencia y multirresistencia, el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas y la implementación de alternativas terapéuticas sin el manejo prudente de los antimicrobianos, solo ayudará a generar conocimiento pero no a controlar y minimizar la emergencia y diseminación de resistencia. Es de importancia fundamental no perder de vista la estrategia más eficaz contra la resistencia a los antimicrobianos es decir, **el uso racional**. Partiendo de una buena utilización de los mismos y de la mano de las nuevas herramientas terapéuticas las bacterias empezarán a estar en desventaja en la interminable guerra contra la multirresistencia.

## Bibliografía

- (1) Anadon A, Martínez-Larranaga MR, Marínez MA. Probiotics for animal nutrition in the European Union. Regulation and safety assessment. Regul Toxic Pharmacol. 2006;45(1):91-95
- (2) Cancho Grande, B.; García Falcón, M. S.; Simal Gándara, J. El uso de los antibióticos en la alimentación animal: perspectiva actual. Cienc. Tecnol. Aliment. Vol. 3, No. 1, pp. 39-47, 2000
- (3) Chevalier J, Bredin J, Mahamoud A, Mallea M, Barbe J, Pages JM. Inhibitors of antibiotic efflux in resistant En-

- terobacter aerogenes and Klebsiella pneumoniae strains. Antimicrob Agents Chemother 2004 Mar 1;48(3):1043-6.
- (4) EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 1999. Antibiotic resistance in the European Union associated with therapeutic use of veterinary medicines. EMEA/CVMP/342/99. London, UK; 1999.
- (5) Errecalde, J. Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Incidencia del desarrollo de resistencias en salud pública Roma, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentación. FAO. 2004
- (6) FAO/OMS/OIE. Reunión conjunta FAO/OMS/OIE de expertos sobre los antimicrobianos de importancia crítica. Informe de la reunión de expertos. Sede de la FAO, Roma (Italia) del 26 al 30 de noviembre de 2007 <http://www.fao.org/docrep/013/i0204s/i0204s00.pdf>
- (7) Hannula M, Hanninen ML. Effect of putative efflux pump inhibitors and inducers on the antimicrobial susceptibility of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli. J Med Microbiol 2008 Jul 1;57(7):851-5.
- (8) Hendricks O, Butterworth T, Kristiansen J. The in-vitro antimicrobial effect of non-antibiotics and putative inhibitors of efflux pumps on Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus aureus. Int J Antimicrob Agents 2003;22:262-4.
- (9) Levy S. Emergence of antibiotic-resistance bacteria in the intestinal flora of farm inhabitants. J Infect Dis 1978;137:689-90
- (10) Mestorino N. Uso de antimicrobianos en grandes animales y en alimentos agropecuarios y su implicancia en humanos. En: Documento final "La multiresistencia: un problema a abordar en forma interdisciplinaria e interinstitucional", Taller Post-Congreso SADI-INE. 2011.
- (11) Moreno MA, Domínguez L, Teshager T, Herrero IA, Porrero M. Antibiotic resistance monitoring: the Spanish programme. Int J Antimicrob Ag 14[4], 285-290. 1-5-2000. Abstract
- (12) Nikaido H, Takatsuka Y. Mechanisms of RND multidrug efflux pumps. BBA-Proteins Proteom2009 May;1794(5):769-81.
- (13) Nikaido H. Structure and mechanism of RND-type multidrug efflux pumps. Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol 2011;77:1-60.
- (14) Nikolich M., Hong G, Shoemaker N, Salyers A. Evidence for natural horizontal transfer of tetQ between bacteria that normally colonize humans and bacteria that normally colonize livestock. Appl Environ Microbiol 1994;60:3255-326
- (15) Patterson JA. Prebiotic feed additives: Rationale and use in pigs. In: Foxcroft GR, Ball RO, editors. Proceedings of Advances in Pork Production; Banff ork Seminar: Banff, Alberta: University of Alberta, Department of Agricultural Food and Nutritional Sciences; 2005. p. 149-59
- (16) Prescott JF, Baggot JD, Walter RD. Terapéutica antimicrobiana en medicina veterinaria. Tercera Edición ed. Buenos Aires: Editorial Intermédica; 2002
- (17) Ravindram V. Aditivos en la alimentación animal: presente y futuro. Proceeding: XXVI Curso de Especialización FEDNA. 2010
- (18) Thorrold C, Letsoalo M, Dusé A, Marais E. Efflux pump activity in fluoroquinolone and tetracycline resistant Salmonella and E. coli implicated in reduced susceptibility to household antimicrobial cleaning agents. Int J Food Microbiol 2007;113:315-20.
- (19) van den Bogaard AE, Stobberingh EE. Epidemiology of resistance to antibiotics: Links between animals and humans. Int J Antimicrob Ag 14[4], 327-335. 1-5-2000. Abstract.
- (20) Webber MA, Piddock LJV. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother 2003 Jan 1;51(1):9-11.