

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

ESCUELA DE FARMACIA

**ANÁLISIS DE LA RESISTENCIA BACTERIANA
CREADA EN ANIMALES POR EL MAL USO DE
ANTIBIÓTICOTERAPIA EN AMÉRICA Y EUROPA
ENTRE LOS AÑOS 2000 A 2017, Y SUS
IMPLICACIONES EN LA SALUD DEL SER
HUMANO**

KARLA VICTORIA MELÉNDEZ MOLINA

San José, Costa Rica, agosto, 2018

Agradecimiento

En primer lugar a Dios, por darme Salud, Trabajo, sabiduría y mucha fuerza para llegar hasta este momento, y permitirme ver culminar mis estudios en esta carrera que tanto me gusta, gracias porque a pesar de tantos obstáculos los logré superar gracias a Él.

Gracias infinitas a mi madre Nidia Meléndez Molina, por el apoyo incondicional, por todo el amor la paciencia que me brinda cada día de mi vida. No me alcanzan las palabras para describir lo dichosa de tenerla siempre cerca, por apoyarme en todos mis proyectos de vida, por enseñarme que las cosas no son fáciles pero que lo que me proponga lo puedo cumplir con mucho esfuerzo y trabajo constante, eres mi gran tesoro. Te Amo.

Gracias a mi familia y amigos por estar siempre para darme una palabra de aliento en los momentos difíciles.

Gracias a mi Tutor, Dr; Carlos Mora Rodríguez, por los consejos que me brindo, la paciencia que me tuvo y las enseñanzas que me compartió para alcanzar esta meta.

Dedicatoria

Este logro se lo dedico a Dios, por darme la vida y permitirme finalizar mi etapa de estudios de una manera exitosa. A mi madre Nidia Meléndez Molina que es mi pilar de vida, porque Dios me premio con la mejor madre del mundo. Gracias infinitas.

Contenido

Resumen	11
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	12
Planteamiento del problema	12
Objetivos.....	13
Objetivo General	13
Objetivos Específicos.....	13
Justificación.....	14
Antecedentes	16
Internacionales	16
Nacionales	21
CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA	24
Antibióticos	24
Uso de antibióticos en producción animal	26
Estrategias para reducir las tasas de resistencia de antibióticos en terneros lactantes	31
Riesgos asociados a la presencia de antibióticos en alimentos	32
Resistencia bacteriana.....	34
La resistencia a los antimicrobianos, sus mecanismos y epidemiología	35
Tipos de resistencia bacteriana.....	37
Resistencias cromosómicas	37
Resistencias transferibles	38
Mecanismos de resistencia a antibióticos.....	39
Inactivación enzimática de los antibióticos.....	39
Impermeabilidad de la membrana o de la pared celular.....	39
Expulsión por mecanismos activos del antibiótico	39
Antibióticos con mayor impacto en la resistencia bacteriana	41
Tetraciclinas	44
Resistencia.....	45
Indicaciones clínicas	45
Origen.....	46

Clasificación.....	47
Estructura química.....	47
Mecanismos de acción	48
Usos.....	48
Aminoglucósidos.....	49
Descubrimiento	50
Estructura química.....	50
Mecanismos de acción	50
Propiedades y toxicidad	52
Usos.....	53
Colistinas.....	55
Descubrimiento	56
Estructura química.....	56
Reacciones adversas.....	59
Mecanismos de acción	60
Propiedades y toxicidad	61
Nefrotoxicidad.....	62
Usos.....	64
Betalactámicos	64
Descubrimiento	66
Estructura química.....	66
Mecanismos de acción	67
Propiedades y toxicidad	68
Usos.....	70
Sulfonamidas.....	71
Descubrimiento	72
Estructura química.....	73
Mecanismos de acción	74
Propiedades y toxicidad	74
Usos.....	75
Microorganismos que presentan resistencia en animales.....	76
Salmonella.....	76

Etiología	77
Etiología en medicina.....	77
Patogenia.....	78
Mecanismos de invasión	79
Cuadro clínico	80
Campylobacter	80
Datos históricos	82
Características del género.....	85
Taxonomía.....	87
Morfología.....	88
Principales especies zoonóticas de campylobacter.....	89
Vías de transmisión	90
Periodo de incubación	91
Epidemiología	91
Patogenia.....	92
Escherichia Coli	92
Causas del mal uso de antimicrobianos y su vinculación con la generación de bacterias resistentes	93
Implicancias de la resistencia bacteriana en la salud pública	95
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	98
Método	98
Fuentes de información	99
Tabla 1: Fuentes de información.....	99
Categorías de análisis	102
Categoría 1: Resistencia bacteriana.....	102
Categoría 2: Antimicrobianos	102
Categoría 3: Microorganismos	102
Procedimiento de recolección y análisis de datos	102
Fase I.....	102
Fase II.....	103
Fase III	103
Fase IV	103

Fase V.....	103
CAPÍTULO IV: ANALISIS DE RESULTADOS.....	104
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	126
Conclusiones	126
Recomendaciones.....	128
Referencias	131

Resumen

El trabajo de graduación que se presenta a continuación es titulado “Análisis de la resistencia bacteriana creada en animales por el mal uso de antibíoticoterapia en Aḿerica y Europa entre los ańos 2000 a 2017, y sus implicaciones en la salud del ser humano”, tiene como objetivo general analizar la resistencia bacteriana desarrollada en animales por el mal uso de antibíoticoterapia, y sus implicaciones en la salud del ser humano, y se presentan como objetivos espećficos determinar los principales microorganismos que crean resistencia a los antibíoticos en la sanidad animal, indicar los grupos de antibíoticos de mayor resistencia terapéutica, evaluar la prescripci3n de los antibíoticos a las patologías o a otros usos no respaldados con estudios cient́ficos, comparar las medidas existentes que se podrían aplicar, para evitar la resistencia a los antibíoticos.

Este trabajo pretende brindar datos, por medio de revisi3n bibliográfica de libros y art́culos cient́ficos, sobre la resistencia bacteriana que están creando los animales por el mal uso de antibioticooterapia, así como que el uso de los antibíoticos presenta un doble papel. En primer lugar, estos pueden utilizarse con fines terapéuticos, siendo los piensos medicamentosos una de las vías más usadas para administrar el fármaco. En segundo lugar, pueden emplearse como promotores de crecimiento animal favoreciendo el control de la flora bacteriana, lo que conlleva un mayor aprovechamiento de los nutrientes y un aumento considerable de peso. Investigaciones realizadas demuestran la posible relaci3n entre el consumo de antibíoticos por animales y la aparici3n de bacterias resistentes, tanto en estos animales como en los consumidores de alimentos procedentes de los primeros.

Al finalizar el trabajo de investigaci3n, y luego de obtener los principales resultados con respecto a lo que se deseaba investigar, se pudo llegar a concluir que se crea resistencia bacteriana en los animales por el mal uso de antibíoticos y, además, que la resistencia compromete gravemente la eficacia del tratamiento antimicrobiano. La mortalidad de los pacientes que reciben un tratamiento antibíotico adecuado suele ser similar en infecciones causadas por bacterias sensibles que en las causadas por cepas resistentes.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Este capítulo presenta el planteamiento del problema, el cual explica los motivos y delimitaciones por los cuales surge esta investigación. También se presentan los objetivos, generales y específicos, la justificación y los antecedentes realizados sobre la investigación.

Planteamiento del problema

El presente trabajo de investigación está basado en estudios clínicos-científicos en el que se aborda el tema de la resistencia bacteriana creada en animales por el mal uso de antibioticoterapia y sus implicaciones en la salud del ser humano.

La farmacia veterinaria, como rama de la profesión, está descuidada. La toma de conciencia que el mal uso de los medicamentos, en este caso de los antibióticos, es un problema de salud para el mismo ser humano, es parte fundamental del quehacer del farmacéutico, quien debe asumir un papel más proactivo en procurar retomar un área que se ha descuidado.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2011), los antibióticos son medicamentos esenciales para la salud humana y animal. Desde su descubrimiento, y a medida que se fueron incorporando nuevos principios activos, millones de vidas se salvaron gracias a ellos. Sin embargo, su uso masivo ha generado la aparición y el veloz desarrollo del fenómeno de la resistencia bacteriana.

La resistencia bacteriana es uno de los mecanismos que tienen los microorganismos para defenderse en un medio desfavorable, como lo es la presencia de los antibióticos. En otras palabras, es la capacidad de un microorganismo de resistir el efecto de estos medicamentos. Si bien toda clase de microbio puede desarrollar resistencia, el mayor impacto sobre las posibilidades terapéuticas actuales ocurre especialmente en las bacterias.

Según la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) (2011), los antibióticos aprobados para uso en países desarrollados deben apearse a una serie de estándares de inocuidad, eficacia y calidad. Cuando se consideran productos veterinarios para uso en animales productores de alimentos, evidencia científica coherente debe presentarse con el fin de que estos cumplan el efecto deseado sin generar otros efectos perjudiciales. Estos compuestos para uso agropecuario deben regularse de forma extensiva en cada país.

Sin embargo, por su uso masivo e incorrecto se genera la aparición de cepas bacterianas resistentes a estos agentes, causando importantes pérdidas humanas y económicas.

Es de este tipo de problema, que se presenta, donde surge la pregunta de investigación: ¿Cuál es la resistencia bacteriana desarrollada en animales por el mal uso de antibiótico terapia, y sus implicaciones en la salud del ser humano?

Objetivos

Objetivo General

Analizar la resistencia bacteriana desarrollada en animales por el mal uso de antibiótico terapia, y sus implicaciones en la salud del ser humano.

Objetivos Específicos

-Determinar los principales microorganismos que crean resistencia a los antibióticos en sanidad animal.

-Indicar los grupos de antibióticos de mayor resistencia terapéutica.

-Evaluar la prescripción de los antibióticos a las patologías o a otros usos no respaldados con estudios científicos.

-Comparar las medidas para evitar la resistencia a los antibióticos.

Justificación

En esta investigación se pretende brindar información de manera sencilla y completa sobre la resistencia bacteriana creada en animales por el mal uso de antibioticoterapia en América y Europa y sus implicaciones en la salud del ser humano, ya que la resistencia de bacterias a los antibióticos es problema a nivel mundial que pone en peligro la vida humana.

El 17 de noviembre de 2011, bajo el concepto de “una sola salud”, se reunieron representantes de la Organización Mundial de la Salud, la FAO, la Organización Mundial de la Salud Animal (OIE) y expertos internacionales de salud pública, sanidad animal y medio ambiente, quienes declararon la resistencia de bacterias a los antibióticos como una de las tres principales amenazas mundiales emergentes.

Según Andrew (2013), desde los años setenta, la resistencia bacteriana viene acompañada de la aparición de enfermedades nuevas u ocultas que se caracterizan por su carácter zoonótico y pandémico. Este fenómeno adquiere mayores dimensiones en el ambiente hospitalario, debido a la presión ejercida por el uso de los antimicrobianos, promoviendo la selección y acumulación de genes de resistencia entre las poblaciones bacterianas residentes.

Esta situación ha hecho que la resistencia a los antibióticos haya pasado a ser considerada por algunos países y por los organismos internacionales antes mencionados, un desafío mundial.

Según Smith y Johnson (2008), los factores que inciden en la aparición de resistencia a los antimicrobianos en los animales de consumo humano y en la industria agropecuaria aparentemente son similares a los que causan resistencia entre los seres humanos; es decir, el problema no se comprende bien y hay falta de capacitación sobre las guías de uso apropiado y los efectos del uso inadecuado de antimicrobianos en la resistencia. Estas

carencias afectan tanto a productores agropecuarios como a las personas que prescriben y dispensan antimicrobianos de uso veterinario.

El uso de antimicrobianos en relación con los animales tiene tres formas: como profilaxis, tratamiento y promoción del crecimiento. Como un todo, la mayor cantidad de antimicrobianos se utiliza como suplemento alimentario corriente para profilaxis y promoción del crecimiento agregado a la alimentación de rebaños y aves de corral. Así, un gran número de animales resulta expuesto a dosis frecuentes de antimicrobianos en dosis subterapéuticas, al margen de su estado de salud.

Es más, la falta de servicios de diagnóstico y la percepción de que su costo es alto lleva a que gran parte del uso de antimicrobianos en animales sea empírico y no tenga como fundamento pruebas de laboratorio que demuestren la presencia de enfermedad. Cuando se crían animales, incluso aves, en rebaños o manadas en granjas o fincas, la identificación de unos pocos casos de enfermedad lleva a que se dé tratamiento a todos los animales para evitar la propagación de la infección y las pérdidas consiguientes.

Por estas razones, la terapia antimicrobiana debe partir de un criterio claro del médico veterinario, idealmente basado en la epidemiología de la enfermedad o, en la medida de las posibilidades, en el cultivo del agente específico y en la sensibilidad de las bacterias a los antibióticos, sumado a un análisis de los riesgos para la salud pública de la terapia a emplear. La meta es mejorar el bienestar animal, así como la calidad del producto, mientras se salvaguarda la salud del ser humano.

Antecedentes

Para la recolección de los antecedentes nacionales e internacionales relacionados con esta investigación, se utilizaron bases de datos electrónicas tales como: BINASS y SCIELO, así como bibliotecas de universidades nacionales como: Universidad de Costa Rica y Universidad Nacional de Costa Rica. Se cuenta con once antecedentes internacionales y dos nacionales hasta el momento; sin embargo, se continúa con la recopilación de más estudios o tesis para agregarlos posteriormente.

Desde que se descubrió la penicilina en 1928, los antimicrobianos que salvan vidas han revolucionado nuestra economía y nuestra sociedad. Estos logros se ven amenazados en la actualidad, debido, principalmente, al uso excesivo o inadecuado de antimicrobianos, lo cual ha acarreado la creciente aparición y propagación de bacterias multirresistentes. A falta de acciones eficaces para invertir las tendencias actuales, podríamos afrontar un retorno a los tiempos anteriores a los antibióticos, en los que las infecciones y heridas leves causarían un daño significativo e incluso la muerte y los procedimientos médicos rutinarios entrañarían un riesgo muy elevado.

Internacionales

Erralcalde (2004), de la Universidad de la Plata en Argentina, en su estudio nombrado "Uso de antimicrobianos en animales de consumo", hace mención que los antimicrobianos son sustancias que se obtienen por síntesis o naturalmente a partir de los cultivos de microorganismos. Los agentes del grupo de los colorantes fueron los primeros agentes sintéticos utilizados. El primer antibiótico natural fue la penicilina, que es el ejemplo excluyente, al representar el primer escalón de un grupo enorme de drogas de gran actividad y uso extendido, y el inicio de una nueva etapa en la historia de la humanidad. La utilización de antimicrobianos y antiinfecciosos en medicina veterinaria tiene tanta antigüedad como su uso médico. Además de su uso como agentes antiinfecciosos terapéuticos, se han usado como promotores del crecimiento, dado que a concentraciones

subterapéuticas, por mecanismos no muy bien esclarecidos, son capaces de aumentar la conversión de alimento.

Según Mejía, Calatayud, Zapata, Quintero, Sánchez y Mateu (2008), en Venezuela desarrollaron "Sensibilidad a los antimicrobianos de cepas de salmonella aisladas de granjas porcinas del estado de Zulia", y realizaron una metodología cuantitativa; a raíz de esto obtuvieron que las pruebas de sensibilidad antimicrobiana demostraron que los más altos niveles de resistencia fueron frente a la sulfamida (54%), tetraciclina (40%), ácido nalidíxico (29%) y ampicilina (23%). Sin embargo, la sensibilidad superior al 95% fue encontrada frente a la ceftriaxona, gentamicina, apramicina y colistina, y concluyeron que la proporción de cepas de salmonella de origen porcino con características de multiresistencia a los agentes antimicrobianos es medianamente elevada (30%), y esta multiresistencia puede afectar a cualquier serotipo. Desde este punto de vista, la infección de las personas por cepas de salmonella de origen porcino conlleva el riesgo potencial de presentar dificultades en el tratamiento específico.

Santiago, Espinoza y Bermúdez (2009) realizaron el estudio del "Uso de antibióticos en la camaronicultura", el cual se desarrolló en México; el objetivo se basó en analizar la frecuencia de antibióticos administrados durante el ciclo de cultivo en la producción de camarón. Además, concluyeron que el uso de los antibióticos en la industria acuícola se debe basar en el entendimiento farmacocinético que tienen estos compuestos en organismos específicos, como es el caso de camarón, y también en el impacto que tienen estos químicos sobre la microflora del ambiente; de esta manera se logrará disminuir la generación de resistencia bacteriana y la residualidad de antibióticos en los productos destinados al consumidor y comercializados en los mercados nacionales e internacionales.

Ramírez (2009), en su investigación realizada en la universidad de Antioquia en Colombia, la cual nombró "Por un uso racional de los medicamentos veterinarios", el objetivo principal propuesto es concientizar sobre el uso racional de los antibióticos en los animales de consumo y advertir sobre el peligro que representa su aplicación indiscriminada, en especial en el ganado productor de leche. En conclusión, la terapia antimicrobiana debe partir de un criterio claro del médico veterinario, idealmente basado en la epidemiología de la enfermedad o en la medida de las posibilidades, en el cultivo del

agente específico y en la sensibilidad de las bacterias a los antibióticos, sumado a un análisis de los riesgos para la salud pública de la terapia a emplear.

Por su parte Máttar, Calderón, Sotelo, Sierra y Tordecilla (2009), en su investigación denominada "Detección de antibióticos en leches: Un problema de salud pública", realizaron una metodología cuantitativa, obteniendo los siguientes resultados: no se detectaron antibióticos en la leche pasteurizada, solo en las leches crudas, concluyendo que, aunque el uso de antibióticos en la industria agropecuaria es útil en ocasiones para el tratamiento de enfermedades infecciosas, el abuso de ellos puede repercutir en la salud pública humana.

Judod (2010) realizó en Chile una tesis llamada "Susceptibilidad a antibióticos en cepas de salmonella entérica de origen animal y alimentario", mediante una metodología cuantitativa, obteniendo como resultado que el 54,38% de los aislados presenta resistencia a uno o más de los antibióticos utilizados en el estudio, concluyendo que con la frecuencia de resistencia encontrada en este estudio y el riesgo que existe de que estas cepas lleguen al hombre a través de la cadena alimentaria, se debe dar un seguimiento de este patógeno, a fin de establecer un monitoreo de la resistencia.

Martínez (2012), de la Universidad Nacional de Colombia, en su tesis llamada "Uso de antimicrobianos en la avicultura: sus implicaciones en la salud pública", realizó una metodología cualitativa donde encontró estos principales resultados, y la importancia zoonótica de las tres bacterias; sin embargo, cada una tiene una diferencia de peso dependiendo de su vía de transmisión.

Salmonella spp.: "es una bacteria de control oficial y se ha prohibido por tal el tratamiento antimicrobiano cuando las aves están infectadas con esta bacteria para evitar que las aves generen una infección latente y continúen eliminando la enfermedad al medio"; *E. coli*: "en el sector avícola es la bacteria que más se aísla", concluyó en que la aparición de la resistencia antimicrobiana es un fenómeno natural, que surge como resultado del uso de los antibióticos. Sin embargo, este proceso se ha venido incrementando debido al uso excesivo e inadecuado de estos en diferentes ámbitos.

Según Gutiérrez et al. (2013), en su revisión nombrada “Probióticos: una alternativa de producción limpia y de remplazo a los antibióticos promotores de crecimiento en la alimentación animal”, indican: que los probióticos se han consolidado como una de las alternativas naturales al uso de los antibióticos promotores de crecimiento en animales, pues no generan efectos colaterales y producen mejor digestibilidad, ganancia en peso y mayor índice de conversión alimentaria. Concluyeron en la importancia de los probióticos como alternativa al uso de los antibióticos como promotores de crecimiento (APC) en animales, apoyados en diferentes estudios realizados en animales de granja, de los antibióticos como aditivos en la alimentación animal, y de sus consecuencias en la generación de cepas bacterianas antibióticas multirresistentes.

Por su parte, en Colombia, Zabaleta (2014), en su trabajo de tesis nombrado “Evaluación de susceptibilidad antimicrobiana de salmonella spp., aislada en la cadena cárnica porcina en tres regiones del país”, donde su objetivo principal fue determinar la susceptibilidad antimicrobiana en aislamientos de salmonella spp., provenientes de plantas de beneficio y puntos de venta en la cadena cárnica porcina, utilizando una metodología cuantitativa, donde se reporta una cepa *S. Derby* aislada de carne de cerdo presenta multirresistencia a Ampicilina, Trimetoprima/sulfametoxazol, Cloranfenicol y Tetraciclina.

Sánchez, M.P., Gutiérrez, N.P., Padilla, M.Y., Suárez, L.L. (2015), realizaron una investigación acerca de la resistencia antimicrobiana, la cual titularon “Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas de clínicas veterinarias de la ciudad de Ibagué, Colombia”. Dicha investigación tenía como objetivo aislar bacterias que circulan en clínicas veterinarias de la ciudad de Ibagué, conocer su perfil de resistencia a antimicrobianos y en algunas, su capacidad de transferir dicha resistencia a bacterias sensibles. En dicho análisis los microorganismos que aparecieron con mayor frecuencia en los diferentes sitios de las clínicas fueron: *Staphylococcus intermedius*, *Acinetobacter baumannii*, *Pantoea agglomerans*, *Klebsiella pneumoniae* y *Burkholderia cepacia*. Los lugares donde se aislaron microorganismos multirresistentes con más frecuencia fueron el piso de consulta externa y la mesa de examen clínico. La resistencia se presentó principalmente a amoxicilina y cloranfenicol. El estudio muestra la presencia de patógenos

potenciales de causar infecciones nosocomiales, que se constituyen en reservorio de genes de resistencia a los antibióticos para las bacterias patógenas no resistentes.

Según Pulgar (2016), en su tesis nombrada “Determinación de la sensibilidad antimicrobiana de campylobacter jejuni y campylobacter coli aisladas de bovinos de carne y cerdos”, de la Universidad de Chile, mediante metodología cuantitativa, encontró que existen cepas de *Campylobacter* spp, aisladas principalmente de cerdos, con resistencia a los antibióticos analizados, y concluyó que es necesario proponer y establecer sistemas de vigilancia de la resistencia en este patógeno, con un enfoque integral entre Medicina Veterinaria, Medicina Humana y en producción de alimentos, con el fin de resguardar la salud pública.

Por su parte, en Argentina, Quesada (2017), en su tesis de maestría en salud pública, la cual fue una revisión sistémica de estudios epidemiológicos de la susceptibilidad antimicrobiana de salmonella spp. aislada en alimentos de origen animal para consumo humano en América Latina, donde encontró estos principales resultados: los antibióticos a los cuales los aislamientos de Salmonella spp. presentaron resistencia con mayor frecuencia fueron tetraciclina, estreptomina, ácido nalidíxico y ampicilina. Concluyó que la resistencia desarrollada a antibióticos es de importancia crítica en la terapéutica humana y animal.

En México Cota, Hurtado, Pérez y Alcantara. (s.f.) realizaron una revisión sistemática de estudios prospectivos sobre resistencia a antibióticos en cepas bacterianas aisladas de animales destinados al consumo humano. En dicha revisión se analizaron diferentes grupos de antibióticos, tales como betalactámicos, macrólidos, glucopéptidos, aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas y sulfamidas, en los que predominó la resistencia al grupo de los betalactámicos, donde se obtuvo como resultado que el género con mayor número de cepas resistentes fue salmonella. Concluyeron que es evidente que el uso indiscriminado de los antibióticos en animales destinados al consumo humano ha contribuido al fenómeno de resistencia, lo que es considerado un problema de salud pública.

Muñoz, E. (2017), en su tesis llamada “Análisis del comportamiento de los principales géneros bacterianos frente a antimicrobianos, obtenidos a partir de muestras clínicas de origen animal remitidas a un laboratorio veterinario en la ciudad de Cali, Colombia”, como se indica en su título, se basa en determinar los géneros bacterianos que se presentan con mayor frecuencia en los animales y determinar el comportamiento de los mismos frente a los antimicrobianos. La autora Muñoz, por medio del análisis realizado, determina que los géneros bacterianos más frecuentes son *Staphylococcus* spp., *Escherichia* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp.

Este antecedente es muy importante para la realización de esta investigación, ya que, mediante su análisis cuantitativo, da a conocer cuáles son los géneros que se presentan con mayor frecuencia y cuál antimicrobiano está creando resistencia.

Nacionales

Fernández (2002), en su trabajo de investigación denominado “Aislamiento y caracterización de cepas de enterococcus vancomicina resistentes (VRE) en piezas de pollo de abastecimientos comerciales”, en el cual su objetivo general es estudiar la presencia de enterococcus vancomicina resistentes en piezas de pollo para consumo humano, donde concluyó que sí hay presencia de enterococcus vancomicina resistentes (VRE) en piezas de pollo de abastecimientos.

En Costa Rica Gutiérrez, Alfaro, Granados, Sánchez, García y Rodríguez (2010) elaboraron una investigación, a la cual nombraron “Detección de tetraciclinas en nueve lotes de alimentos para cerdos, tilapias y pollos producidos en Costa Rica: incumplimiento de normativas y disconformidades con el etiquetado oficial de garantía”, la metodología utilizada fue cuantitativa, mediante la cual se obtuvo que algunos alimentos para consumo animal producidos en Costa Rica, así como productos agrícolas obtenidos en fincas donde los animales reciben estos alimentos, podrían ser susceptibles de sanciones o cierre de mercados debido a la presencia de bacterias resistentes, genes de resistencia y/o antibióticos en concentraciones no permitidas.

Po su parte, Alvarado, Mora, Arias, Rojas y Chaves, en una investigación en el 2011, a la cual llamaron "Resistencia antimicrobiana de cepas de sthaphylococcus áureos en Costa Rica"; donde su objetivo principal fue determinar y comparar los perfiles de resistencia de cepas de *S. aureus* aisladas de quesos, producidos en la Zona Sur de Costa Rica y de un centro hospitalario de la misma región, utilizaron una metodología cuantitativa, a raíz de la cual obtuvieron los siguientes resultados:

El promedio obtenido para el recuento de coliformes totales fue de $9,7 \times 10^6$ UFC/g, para coliformes fecales de $6,7 \times 10^5$ y para *S. aureus* de $2,8 \times 10^5$ UFC/g, obteniéndose un 83 % de muestras positivas por esta bacteria. En cuanto a la resistencia antimicrobiana, se obtuvieron porcentajes de resistencia mayores en las cepas de origen clínico. Se encontró también que 23 de las cepas (96%) provenientes de muestras clínicas, presentaban resistencia a más de un antibiótico, mientras que siete de las obtenidas a partir de queso (27%) presentaban esta característica. Con respecto a los betalactámicos (ampicilina, oxacilina y penicilina) se observó la existencia de una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) entre las cepas de ambas fuentes, presentándose mayor resistencia en las de origen clínico.

Alvarado y Granados (2015) elaboraron una investigación nombrada "Inocuidad microbiológica de los alimentos para animales en Costa Rica"; esta investigación da énfasis en que cuando se consideran productos veterinarios para uso de animales productores de alimentos, se tiene que mostrar evidencia científica coherente, con el fin de que estos cumplan el efecto deseado sin generar otros efectos perjudiciales. Además, enfatizan en que es crucial el uso prudente de antimicrobianos no solamente para minimizar su resistencia, sino para asegurar la continua eficacia, la disponibilidad de estos productos y minimizar sus residuos y su impacto sobre la salud humana.

En esta revisión se analizan 3 contaminantes distintos que afectan directamente la inocuidad alimentaria: la presencia de salmonella en alimentos balanceados y materias primas; la presencia de aflatoxina M1 en leche y queso de Costa Rica, y la determinación de tetraciclinas y bacterias resistentes en alimentos para animales.

Por medio de este antecedente, en el caso de la resistencia a antibióticos, es necesario hacer más conciencia, a nivel país, de la importancia de aplacar este problema tan grave, y de aumentar y mejorar los programas de vigilancia y de educación sobre dichos contaminantes.

Los agentes antimicrobianos son medicamentos esenciales para la salud y el bienestar de los seres humanos y los animales. La resistencia a los agentes antimicrobianos constituye una preocupación mundial para la salud pública y animal, que está influenciada por el uso de dichos agentes, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria.

CAPÍTULO II: MARCO DE REFERENCIA

Antibióticos

Los antibióticos son medicamentos seguros y de gran eficacia que durante décadas han ayudado a disminuir los porcentajes de mortalidad en todo el mundo. Sin embargo, no siempre los usamos como es debido.

Según Erralcalde (2004): "Los antimicrobianos son sustancias que se obtienen por síntesis o naturalmente a partir de los cultivos de microorganismos. Mediante modificaciones de la estructura química de un agente obtenido naturalmente, es posible producir agentes semisintéticos." (p.1).

De igual manera, Erralcalde comenta:

"El primer antibiótico natural fue la penicilina, que es el ejemplo excluyente, al representar el primer escalón de un grupo enorme de drogas de gran actividad y uso extendido y el inicio de una nueva etapa en la historia de la humanidad."

El empleo de compuestos orgánicos para el tratamiento de infecciones se conoce desde la antigüedad. Existe constancia documental de la utilización de extractos de algunas plantas medicinales que se han utilizado durante siglos, y también de los hongos que crecen en ciertos quesos para el tratamiento tópico de las infecciones.

El desarrollo empírico de los antibióticos y el conocimiento de su mecanismo de acción no llegó hasta el siglo XX. A principios de ese siglo, el bacteriólogo alemán Rudolf von Emmerich descubrió un preparado capaz de destruir las bacterias del cólera y la difteria en un tubo de ensayo. Sin embargo, no era eficaz en el tratamiento de las enfermedades. Unos años después, el físico y químico alemán Paul Erlich probó decenas de sustancias químicas capaces de atacar de manera selectiva a los microorganismos infecciosos sin lesionar al organismo huésped. Su trabajo desembocó en el desarrollo, en 1909, del salvarsán ("arsénico que salva"), un compuesto de arsénico con acción selectiva frente a las

espiroquetas, las bacterias responsables de la sífilis. El salvarsán fue el único tratamiento eficaz contra la sífilis hasta la purificación de la penicilina en la década de 1940.

Pese a estos antecedentes, se considera que la Historia de los Antibióticos comienza en realidad en 1928, cuando un científico británico, Alexander Fleming, descubre accidentalmente la penicilina. Fleming notó que un moho que contaminaba una de sus placas de cultivo había destruido la bacteria cultivada en ella. Sin embargo, transcurrieron diez años hasta que pudo ser concentrada y estudiada gracias al trabajo de otros científicos, entre ellos Howard Florey y Ernst Chain.

El primer antibiótico empleado en humanos fue la tirotricina, aislada de ciertas bacterias del suelo por el bacteriólogo norteamericano René Dubos en 1939. Debido a su toxicidad, su uso era exclusivamente tópico (uso externo, solo aplicado en la piel).

Fue en la década de los 50 cuando comenzó el uso extendido de los antibióticos.

El comienzo del uso clínico de antibióticos empezó en la Segunda Guerra Mundial. Unas empresas del Reino Unido plantearon la utilidad de la penicilina para el tratamiento de heridas de guerra y comenzaron a fabricarla a partir de cultivos de penicillium (el hongo que genera la penicilina de manera natural). Las cantidades producidas por estas empresas eran insuficientes, así que intentaron convencer a las compañías farmacéuticas estadounidenses de que fabricaran penicilina. La empresa química Pfizer, de Brooklyn, que fabricaba ácido cítrico mediante la fermentación de melazas, se interesó por el proceso. Después de muchas investigaciones adaptó dicho proceso para producir penicilina.

La generalización del empleo de los antibióticos comenzó a partir de los años 50 y cambió de forma radical el panorama de las enfermedades. Así, enfermedades infecciosas que habían sido grandes causas de muerte, como la tuberculosis, la neumonía o la septicemia, son mucho menos graves en la actualidad. También supuso un avance espectacular en el campo de la cirugía, permitiendo la realización de operaciones complejas y prolongadas sin un riesgo excesivo de infección.

Los antibióticos presentan distintos mecanismos de acción por una serie de mecanismos, con dianas terapéuticas (zona o proceso sobre el que actúan) en diferentes regiones de la célula atacada. A continuación, se detallan los distintos mecanismos de acción:

A) Inhibidores de la síntesis de la pared celular. La pared celular es una estructura rígida que actúa como protección, permitiéndoles a las bacterias soportar grandes presiones osmóticas. Esta estructura es característica de las bacterias, solo la tienen ellas, por lo que parece una diana muy apropiada. Al impedir que las bacterias fabriquen correctamente esta pared, este tipo de antibióticos provocan que la célula se rompa y muera. Pertenecen a este grupo las penicilinas, como la amoxicilina (Clamoxyl) y las cefalosporinas, como la cefuroxima, (Zinnat), fosfomicina (Monurol), entre otros.

B) Antimicrobianos, que actúan sobre membranas celulares. Alteran la capacidad de las membranas para actuar como barreras selectivas. Frecuentemente son sustancias bastante tóxicas, pues también actúan sobre las membranas eucarióticas (las que tienen las células de nuestro cuerpo). Aquí estarían las polimixinas.

C) Inhibidores de los ácidos nucleicos. Generalmente impiden la síntesis de estos ácidos, con lo que evitan la multiplicación de las bacterias. Son la rifampicina, las quinolonas, como ciprofloxacino.

D) Inhibidores de la síntesis de proteínas. Impiden que las bacterias fabriquen proteínas; es decir, las moléculas que forman la estructura de sus cuerpos. Algunos ejemplos son los aminoglucósidos (gentamicina), las tetraciclinas como la doxiciclina (Doxiclat®) o los macrólidos (eritromicina).

Uso de antibióticos en producción animal

El creciente aumento de la aparición de bacterias resistentes a antibióticos y la falta de alternativas que permitan combatir enfermedades infecciosas, tanto en humanos como en animales, constituye uno de los mayores retos a los que se enfrenta la medicina moderna. En un esfuerzo por reducir el uso abusivo de antibióticos y la ocurrencia de resistencias,

especialmente en Veterinaria. Encuestas recientes han analizado la prescripción de antibióticos para varias especies animales y cuáles son las enfermedades para las cuales se prescriben más comúnmente los antibióticos; en el sector bovino, en particular, se observó que la mayoría de antibióticos prescritos (48%) se destinaban al tratamiento de enfermedades infecciosas que afectan a vacas lecheras, como son la mastitis e infecciones uterinas, mientras que solo un 17,8% iba destinado al tratamiento de diarreas e infecciones respiratorias en terneros. A pesar de esta tendencia en el uso de antibióticos en el ganado bovino, varios estudios han indicado que terneros jóvenes albergan poblaciones bacterianas entéricas más resistentes que animales adultos, mientras que altas prevalencias de *Escherichia coli* fecales resistentes a antibióticos han sido también reportadas en terneros no expuestos a antibióticos. De hecho, investigadores del Instituto Nacional de Veterinaria de Suecia afirmaron que incrementos en las prevalencias de *E. coli* resistente a antibióticos en el tracto gastrointestinal de terneras lactantes están influenciados por múltiples características a nivel de granja y animal, así como por la utilización de leche producida por vacas tratadas con antibióticos en la alimentación de terneros lactantes.

La creciente aparición de bacterias resistentes a antibióticos y la falta de alternativas que permitan combatir enfermedades infecciosas, tanto en humanos como en animales, constituye uno de los mayores retos a los que se enfrenta la medicina moderna. En un esfuerzo por reducir el uso abusivo de antibióticos y la ocurrencia de resistencias, especialmente en Veterinaria, encuestas recientes han analizado la prescripción de antibióticos para varias especies animales y cuáles son las enfermedades para las cuales se prescriben más comúnmente los antibióticos en Europa. En el sector bovino, en particular, se observó que la mayoría de antibióticos prescritos (48%) se destinaban al tratamiento de enfermedades infecciosas que afectan a vacas lecheras, como son la mastitis e infecciones uterinas, mientras que solo un 17,8% iba destinado al tratamiento de diarreas e infecciones respiratorias en terneros. A pesar de esta tendencia en el uso de antibióticos en el ganado bovino, varios estudios han indicado que terneros jóvenes albergan poblaciones bacterianas entéricas más resistentes que animales adultos, mientras que altas prevalencias de *Escherichia coli* fecales resistentes a antibióticos han sido también reportadas en terneros no expuestos a antibióticos. De hecho, investigadores del Instituto Nacional de Veterinaria

de Suecia afirmaron que incrementos en las prevalencias de *E. coli* resistente a antibióticos en el tracto gastrointestinal de terneras lactantes están influenciados por múltiples características a nivel de granja y animal, así como por la utilización de leche producida por vacas tratadas con antibióticos en la alimentación de terneros lactantes. (Restrepo, 1983).

En cuanto a la vía de administración de los antibióticos, estudios previos desarrollados con cerdos y pollos de engorde, han indicado que tratamientos antibióticos por vía oral tienen un mayor efecto sobre la selección de bacterias resistentes que tratamientos por vía intramuscular. Por otro lado, mayores concentraciones de antibiótico en plasma y tejido intestinal han sido también reportadas en cerdos tratados por vía intramuscular en lugar de por vía oral, sugiriendo que la administración de ciertos antibióticos por vía oral puede resultar en concentraciones inadecuadas de antibiótico y favorecer la selección de bacterias resistentes en el tracto gastrointestinal de los animales. No obstante, solo unos pocos estudios han comparado protocolos de tratamiento parenteral y oral con respecto a la prevalencia de resistencias en terneros lactantes, observándose resultados inconsistentes. Mientras que Checkley y col. no observaron diferencias en las prevalencias de *E. coli* resistentes entre terneros tratados metafilácticamente con antibióticos vía parenteral y profilácticamente a través de la alimentación, Berge y col. reportaron mayores niveles de multirresistencia en *E. coli* fecales de terneros lactantes que recibieron tratamiento profiláctico mediante la adición de antibióticos en la leche que en aquellos que recibieron tratamientos con dosis terapéuticas individuales para enfermedades infecciosas. No obstante, es importante destacar también el tiempo de exposición a los antibióticos entre los distintos tipos de tratamiento, el cual fue mayor en terneros tratados profilácticamente que terapéuticamente, y la transitoriedad en las prevalencias de *E. coli* resistente observada en los terneros tratados terapéuticamente.

Otro factor que puede influenciar sobre la prevalencia de resistencias en terneros lactantes es la contaminación ambiental con bajas dosis de antimicrobianos y determinantes resistentes a los antimicrobianos. Si bien es claro que el uso de antibióticos es fundamental en la selección de resistencias, la facilidad con la que genes de resistencia y bacterias resistentes son propagadas entre distintos ecosistemas bacterianos contribuye también al

problema. De hecho, existen evidencias que demuestran que la microbiota intestinal de animales puede ser colonizada por bacterias resistentes del ambiente o de otros animales por contacto directo o por consumo de alimento contaminado. Además, bacterias resistentes que han sido seleccionadas en el tracto intestinal de animales adultos pueden ser liberadas en el ambiente y propagadas vía aguas residuales y heces a animales de otros grupos de edad en la explotación. De hecho, Duse y col. indicaron que terneros lactantes de explotaciones que utilizaban tratamientos antibióticos intramamarios en vacas lecheras presentaban mayores prevalencias de *E. coli* resistente a antibióticos aminoglucósidos, los cuales eran comúnmente utilizados para el tratamiento de vacas lecheras durante el periodo de secado. Por otro lado, los autores indicaron que terneros de explotaciones de mayor tamaño eran más propensos a tener mayores prevalencias de resistencias a antimicrobianos que aquellos provenientes de explotaciones más pequeñas, debido probablemente a una mayor incidencia de enfermedades infecciosas y, en consecuencia, a un uso más frecuente de antibióticos en estas explotaciones.

También dos factores importantes afectan la emergencia y la diseminación de la resistencia a los antibióticos: los genes transferibles de resistencia y la presión selectiva por el uso de antibióticos. Además de los hospitales, con una concentración de pacientes propensos a infecciones y al uso correspondiente de antibióticos, la producción animal constituye un segundo reservorio de uso intensivo de antibióticos y de resistencia transferible a los mismos. La producción industrial de ganado mantiene a un gran número de animales en espacios comparativamente pequeños, y los brotes de infecciones pueden propagarse con facilidad. Por razones técnicas se practica con frecuencia la medicación en serie de todos los animales de un rebaño particular. En Europa los animales son sometidos, además, al estrés de transporte, cuando se embarcan desde las estaciones de cría a las granjas de engorde. La consecuencia es una profilaxis con antibióticos a gran escala.

Durante varias décadas se han utilizado agentes antimicrobianos como promotores de crecimiento, especialmente en cerdos y aves de corral. El uso de promotores de crecimiento conduce a un incremento del 4 al 5% en el peso corporal de los animales que los reciben, en comparación con los controles. Se utilizan mayores cantidades de antibióticos para este fin, que en aplicaciones médicas. En Dinamarca, durante 1994, se usaron 24 kg del

glucopéptido vancomicina para tratamiento humano, mientras que se utilizaron 24,000 kg de un glucopéptido similar, la avoparcina, en los alimentos para animales. De 1992 a 1996, Australia importó un promedio anual de 582 kg de vancomicina con fines médicos y 62,642 kg de avoparcina por año para la cría de animales. La vancomicina y la avoparcina tienen el mismo modo de acción; la resistencia a uno puede conferir resistencia al otro. Las bases biológicas de los efectos de los promotores de crecimiento están lejos de ser entendidas. De acuerdo con datos provenientes de Suecia, este efecto puede demostrarse principalmente bajo condiciones subóptimas de manejo de los animales. Que el uso agropecuario de antibióticos resultará en la transferencia de bacterias resistentes a estos y de los genes transferibles de resistencia a los humanos ya se discutía hace 30 años, especialmente en relación con los promotores de crecimiento (A, Fajardo, 2011).

En 1969, el Comité Swann del Reino Unido concluyó que los antibióticos no deben usarse como promotores de crecimiento si también se utilizan para la quimioterapia en humanos y/o si seleccionan para resistencia cruzada contra antibióticos usados en humanos. Los criterios para la legislación en los países de la Comunidad Europea, como respuesta a esta recomendación, se publicaron 16 años después. Sin embargo, estos criterios se han aplicado solo a las sustancias admitidas para legislación/aprobación regulatoria y no a las “viejas”, las cuales están en uso desde hace mucho tiempo. Las autoridades de Estados Unidos nunca consideraron suficientes las evidencias para prohibir el uso de la penicilina o la tetraciclina como promotores de crecimiento. El glucopéptido avoparcina nunca se registró en Estados Unidos. Durante los últimos 10 años, los métodos para la toma de las huellas moleculares de los agentes patógenos bacterianos y de sus genes de resistencia se han convertido en poderosas herramientas para el rastreo epidemiológico, y han proporcionado evidencias más concluyentes de la diseminación de la resistencia a los antibióticos de los animales a los humanos. En la actualidad dos temas son sujetos de discusión entre la comunidad científica, la industria agrícola, los comités de regulación y de políticas: los antibióticos como promotores de crecimiento y el uso veterinario de las fluoroquinolonas.

Estrategias para reducir las tasas de resistencia de antibióticos en terneros lactantes

Las principales acciones que se proponen para evitar la aparición y dispersión de resistencias en terneros lactantes, y en general en animales de granja, se relacionan fundamentalmente con el establecimiento de buenas prácticas de manejo que permitan minimizar la incidencia de enfermedades y, por tanto, reducir el uso de antibióticos en las explotaciones. (Vásquez, 2012, pp. 157, 165).

Además de una correcta alimentación y condiciones higiénicas de alojamiento, otro aspecto clave para garantizar la cría de terneros sanos y, por tanto, reducir el uso de antibióticos durante las primeras fases del crecimiento, es la ingesta de una adecuada cantidad y calidad de calostro en las horas inmediatamente posteriores al nacimiento. Este hecho permite una adecuada transferencia pasiva de inmunidad desde la madre al ternero, y el aporte de una fuente rica de energía y proteína para el correcto funcionamiento del sistema inmunitario. De hecho, evidencias demuestran que terneros que recibieron un adecuado encalostramiento tienen menos incidencia de enfermedades y mortalidad, así como una menor necesidad de tratamientos terapéuticos que aquellos que no recibieron un adecuado encalostramiento.

A pesar de los beneficios de un buen encalostramiento al nacer, la llegada de terneros en explotaciones de crianza con niveles de inmunoglobulinas séricas bajas es un hecho frecuente que contribuye al uso profiláctico de antibióticos a través de la alimentación para el tratamiento de diarreas. Dada esta observación y con el objetivo de hacer frente a este problema, Berge y col. propusieron la suplementación de la leche en polvo con calostro durante las dos primeras semanas de vida de los terneros, como una alternativa efectiva a los antibióticos para reducir la incidencia de diarreas en terneros lactantes y, por tanto, el uso de antibióticos.

Otra estrategia que permite mejorar el grado de inmunidad de los terneros, además de reemplazar el uso de antibióticos, es la vacunación de terneros y vacas preparto frente a virus y bacterias que pueden causar enfermedades infecciosas durante las primeras fases de

desarrollo. En el mercado existen varias opciones que proporcionan una amplia cobertura para diversos virus y bacterias, siendo las vacunas más recomendadas aquellas que actúan contra diarreas neonatales (Rota-Corona-E. coli) y neumonía (vacuna intra-nasal frente a IBR/Pi3). No obstante, antes de establecer algún programa de vacunación es importante considerar en primer lugar contra qué, cuándo y con qué vacunar a los animales, ya que la efectividad de este dependerá del tipo de enfermedades a prevenir y el estado general de salud de los animales.

Riesgos asociados a la presencia de antibióticos en alimentos

Los problemas alérgicos son conocidos y afectan a la población sensibilizada. En general las bajas concentraciones de antibióticos alergénicos (v.gr.: beta lactámicos) no alcanzan para sensibilizar pacientes (aunque puede haber excepciones), pero sí para desencadenar reacciones que, en general, no son graves, aunque, eventualmente, pueden llegar a serlo (anafilaxia).

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

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

Algunos otros grupos de antibióticos son capaces de desencadenar reacciones alérgicas como las sulfamidas. De todas maneras, siempre hay un componente fuertemente individual en estas reacciones, que está representado por el terreno inmunológico del paciente.

Los problemas toxicológicos, por su parte, son bastante difíciles de probar, dadas las bajas concentraciones residuales de estas drogas. Los aminoglucósidos, por ejemplo, son productos tóxicos. Su ototoxicidad y nefrotoxicidad han sido clásicamente descriptas. Sin embargo, insistimos, a concentraciones residuales, es posible que no existan riesgos toxicológicos para este grupo de drogas. Por cierto que, si se envían a consumo riñones de

animales tratados, las concentraciones de droga serán más elevadas, dada la facilidad con que los aminoglucósidos se acumulan en este órgano. De todas maneras y, aún en este caso, será difícil que el consumo de un riñón en estas condiciones pueda generar problemas toxicológicos, dada la baja posibilidad de que un paciente continúe consumiendo riñones con residuos elevados de aminoglucósidos en forma continuada por un tiempo prolongado. (Maynou, G., 2017).

El que sí es capaz de dar lugar a problemas tóxicos es el cloranfenicol, y en este caso a dosis probablemente muy bajas. El cloranfenicol es capaz de producir dos tipos de manifestaciones toxicológicas: a. Una mielo-depresión dosis dependiente que se presenta en el curso de un tratamiento con la droga y b. Una anemia aplástica, que es dosis independiente, que se desarrolla en individuos susceptibles, y que es irreversible una vez instalada. Los derivados fenicoles tianfenicol y florfenicol, si bien pueden generar algún tipo de mielo-depresión dosis dependiente, que cede al suprimir el tratamiento o bajar la dosis, no son capaces de producir la anemia aplástica que puede producir el cloranfenicol. Esta es la razón de que el cloranfenicol haya sido prohibido en algunos países, pero que no haya ocurrido lo mismo con los otros fenicoles. (Marquez, 2008).

Como mencionáramos al inicio de esta sección, la resistencia bacteriana ha sido asociada largamente a la presencia de residuos de antibióticos en alimentos humanos. Sin embargo, y pensando lógicamente, las concentraciones residuales de antibióticos presentes en alimentos provenientes de animales tratados, difícilmente sean capaces de seleccionar bacterias resistentes, dado que a tan bajas concentraciones los antibióticos no pueden actuar sobre microorganismos resistentes ni sensibles, especialmente cuando esas concentraciones se encuentran por debajo del NMEL.

La resistencia bacteriana es un problema gravísimo que representa una preocupación mundial, que se produce por múltiples causas, que probablemente sea inevitable y con la que tenemos que lidiar en forma multidisciplinaria a efectos de limitar su emergencia y paliar sus efectos al máximo.

El riesgo más grande para la salud de los consumidores, que implica la utilización de antibióticos en animales, no está dado por los residuos, sino por el desarrollo de resistencias en bacterias de los mismos animales. Estas resistencias pueden, por supuesto, dar lugar a fallos terapéuticos en tratamientos veterinarios, y al riesgo de transferencia de bacterias resistentes de los animales al hombre, o de genes portadores de información que codifica resistencia de bacterias de animales a bacterias humanas.

Resistencia bacteriana

Según (Martínez, 2012), la resistencia bacteriana se entiende como el mecanismo mediante el cual la bacteria puede disminuir la acción de los agentes antimicrobianos. Desde el punto de vista clínico, se considera que una bacteria es sensible a un antibacteriano cuando la concentración de este en el lugar de la infección es al menos cuatro veces superior a la concentración inhibitoria mínima (CIM). Una concentración por debajo de la CIM califica a la bacteria de resistente y los valores intermedios como de moderadamente sensibles.

Muchas veces hemos oído hablar de la resistencia a los antibióticos, que las bacterias “se hacen resistentes”. Esto simplemente significa que el antibiótico deja de funcionar: no elimina a la bacteria cuando antes sí lo hacía. ¿Por qué? La base del desarrollo de las resistencias está en la selección de cepas resistentes. El antibiótico no induce resistencia, solamente selecciona. Es una interferencia en el proceso de selección natural. Donde antes se seleccionaban las bacterias más aptas para la supervivencia en el sitio del organismo de que se trate, en presencia del antibacteriano, sobrevivirán solamente aquellas variantes capaces de resistir a las concentraciones de antibiótico presentes en ese lugar. El antibiótico se convierte en el primer factor de selección.

¿Cómo logran las bacterias conseguir esta resistencia? El primer paso es una mutación que permite que algún mecanismo bacteriano cambie lo suficiente para que el antibiótico no pueda actuar. Sobre esta mutación actúa luego la selección ejercida por el antibiótico. Posteriormente, y de manera aún más importante, nos encontramos con la transferencia de material genético de unas bacterias a otras. Las bacterias son capaces de

pasarse parte de su material genético de unas a otras, y eso es lo que hacen con estas mutaciones que les confieren resistencia.

La resistencia a los antimicrobianos, sus mecanismos y epidemiología

La base del desarrollo de la resistencia bacteriana está en la selección de cepas resistentes que producen ciertas concentraciones de antibiótico. El antibiótico no induce resistencia, solamente selecciona. Es una interferencia en el proceso de selección natural. Donde antes se seleccionaban las bacterias más aptas para la supervivencia en el sitio del organismo del que se trate, en presencia del antibacteriano, sobrevivirán solamente aquellas variantes capaces de resistir a las concentraciones de antibiótico presentes en ese lugar. El antibiótico se convierte en el primer factor de selección.

El uso de los antibacterianos ha cambiado no solamente los clásicos cuadros sintomatológicos que habían sido excelentemente descritos en siglos anteriores de buena clínica, sino las bacterias mismas, sus susceptibilidades y, consecuentemente, las posibilidades de tratamiento y curación.

Luego de la introducción en la clínica de cada nueva droga, es un proceso probablemente inevitable, que en un plazo variable de tiempo, aparezcan variantes resistentes de la bacteria contra la que se pretende luchar con la nueva arma. Esto se ha ido cumpliendo inexorablemente con la mayoría de los agentes antimicrobianos. Esto no implica que, con el uso criterioso y racional de los antimicrobianos, no se pueda limitar al máximo la emergencia de resistencias.

La resistencia de una bacteria no es la misma para todos los miembros de la población. Para individuos indiferenciables morfológica o bioquímicamente, puede haber variedades con susceptibilidades totalmente diferentes, muy susceptibles; es decir, que son eliminadas por bajas concentraciones del antibiótico, o muy resistentes, que son muy difíciles de erradicar, aun administrando el antibacteriano en concentraciones elevadas. Pero cuando se hace un aislamiento de una determinada infección, se supone que se trata de una cepa bastante pura, que es la que produce el proceso morboso. Al estudiar su

susceptibilidad a un determinado agente anti-infeccioso a través de su CIM, podremos, al correlacionar este parámetro con sus variables farmacocinéticas, estimar su eficacia “*in vivo*”. Cuando las concentraciones que el antimicrobiano puede alcanzar en el organismo no superan la CIM sustancialmente y durante tiempos prolongados, aunque vinculados al tipo de agente de que se trate, la bacteria tiene todas las posibilidades para sobrevivir y la podemos definir como “resistente”. En cambio, cuando ocurre lo opuesto, la bacteria es definida como “susceptible”.

Esto es lo que ocurre con las resistencias adquiridas, aquellas en que el antibacteriano actúa, como se ha explicado, seleccionando entre microorganismo resistentes y susceptibles. Pero hay otro tipo de resistencias, las denominadas “resistencias intrínsecas”, aquellas que son parte constitutiva de la bacteria. Por ejemplo, las diferencias de membrana entre bacterias Gram positivas y Gram negativas, hacen que los antibióticos beta lactámicos no encuentren el receptor adecuado para fijarse y ejercer su efecto en las últimas.

Sin embargo, es la resistencia adquirida la que nos interesa, y sobre ella nos vamos a extender más. El origen de la resistencia adquirida es genético. El puntapié inicial de la resistencia es una mutación que permite que algún mecanismo bacteriano cambie lo suficiente para que los sistemas que la droga normalmente modifica, no existan más o sean suficientemente distintos como para que el antimicrobiano no pueda actuar. Sobre esta mutación actúa luego la selección ejercida por el antibiótico. Mayor importancia aún tiene el mecanismo de la transferencia de material genético.

En términos generales, las resistencias no parecieran tan difundidas en bacterias Gram positivas. Las Gram positivas no son capaces de incorporar plásmidos; aunque este no es el caso de los estafilococos, en los que las resistencias a los antimicrobianos se han transformado en un serio problema. En el caso de los Gram negativos, esto sí que es grave. La resistencia está diseminada en organismos Gram negativos y se transfiere con facilidad.

La transmisibilidad de los factores de resistencia puede dar lugar a un problema aún mayor: la multiresistencia. Estos microorganismos no solamente son resistentes a una serie de drogas, sino que esa multiresistencia sigue siendo transferible, por lo que se

transforman en reservorios de resistencia. Otro factor de riesgo es la capacidad de sobrevivir en ausencia del antibiótico protector.

De todas maneras, ante el uso de antibióticos, las bacterias desarrollarán, indefectiblemente, resistencias. Es muy difícil interpretar de dónde viene la resistencia; algunos genes pudieron estar esperando evolucionar. Otros genes pudieran haber existido en bacterias no patógenas y haber sido transferidos a especies de interés médico (O'Brien, 1997). Sabemos que existían plásmidos codificados para resistencia en la era preantibiótica. Seguramente la resistencia es tan antigua como la síntesis de antibióticos por bacterias. Por ejemplo, en el caso de actinomicetos, es frecuente hallar resistencias a los agentes que esos mismos microorganismos producen (Burns, 1995). Heinemann y col. (2000) argumentan que no hay coevolución entre resistencia y susceptibilidad; ellos dicen que la disminución en el uso de antimicrobianos, tanto en medicina como en agricultura, no reemplazará un cambio fundamental en el diseño de medicamentos para frenar la evolución de las resistencias y favorecer la evolución de cepas susceptibles.

Tipos de resistencia bacteriana

Existen varios tipos de resistencias bacterianas conocidas, entre ellas las siguientes:

Resistencias cromosómicas

Son aquellas que se originan por mutación espontánea, llevando al cambio genético estable.

Este tipo de resistencias da lugar a cambios estructurales. Son cambios, en general, graduales. Se producen por mutaciones que son errores, que se producen en el proceso de replicación del ADN. Estas mutaciones pueden generar muy profundos (y algunas veces rápidos) cambios en el nivel de resistencia, como es el caso de la estreptomina, cuya CIM puede aumentar mil veces a través de una sola mutación. Clásicamente, antes de conocerse los mecanismos que la producían, el desarrollo de resistencias rápidas fue definido como resistencia tipo estreptomina. En el caso de resistencias más lentas, se las conocía como resistencias tipo penicilina. Esto indudablemente habla a las claras de que había una

comprensión intuitiva del fenómeno, pero seguramente no de su gravedad (por cierto, que se ignoraba la existencia de las resistencias transmisibles). (Manrique C. T., (2012).).

La mayoría de las veces, las mutaciones son escalonadas, lentas, como en el caso de las quinolonas. Esto requiere una mutación a nivel del gene que codifica la producción de una enzima (girasa de ADN) que ayuda en el proceso de transcripción de ADN. Sin embargo, a veces, el desarrollo de resistencia a quinolonas es más rápido, como en el caso de las enterobacteriáceas en que una sola mutación da lugar a un nivel bajo de resistencia, requiriendo una segunda mutación para adquirir un nivel elevado. Por su parte, en *Campylobacter*, una sola mutación es capaz de generar un elevado grado de resistencia a quinolonas. En este caso en particular, el desarrollo de resistencia no requiere de ADN externo, solamente la droga y la bacteria, no hay transferencia horizontal de resistencia; la transferencia es vertical solamente a través del clon resistente (Acar et al., 1993).

La estreptomycin, utilizada como tuberculostático humano durante muchos años, fue, con base en la experiencia, siendo asociada con otros tuberculostáticos, para aumentar la eficacia y, fundamentalmente para prevenir el desarrollo de resistencias. Esto, que actualmente tiene vigencia, también debería ser utilizado en el caso de drogas como rifampicina y ácido nalidíxico, para las cuales las bacterias también desarrollan rápidamente resistencias y que, siendo asociadas, disminuyen, obviamente, la posibilidad de mutación del microorganismo frente a dos agentes de mecanismos de acción distintos. La vancomicina, en el otro extremo, es una droga para cuya resistencia difícilmente las bacterias muten.

Resistencias trasferibles

En el caso de las resistencias transferibles, la bacteria obtiene la información genética que codifica resistencia de otra bacteria, que es resistente. Se piensa que ese material puede provenir de microorganismos resistentes naturalmente o de bacterias productoras de antibióticos, a través de mecanismos de picking-up y recombinación de genes. (Vargas, 2010).

La resistencia está codificada en ADN extracromosómico que se auto-duplica dentro de la bacteria y es transferido a otras por diferentes mecanismos. El tracto gastrointestinal animal y humano ha sido considerado como el lugar de elección de las transferencias de resistencias. Otros nichos, sin embargo, comienzan a ser considerados como de gran importancia: el intestino de animales salvajes (especialmente roedores); animales de compañía; peces, en especial considerando explotaciones comerciales; zonas en que se produzcan descargas de materia fecal, producto, por ejemplo, de limpieza de corrales; cursos de agua, especialmente si se los vincula al vertido de desechos cloacales, etc.

Mecanismos de resistencia a antibióticos

Las bacterias pueden volverse resistentes a los antimicrobianos, entre ellos los siguientes:

Inactivación enzimática de los antibióticos

La inactivación enzimática de los antibióticos se presenta como es el caso de las enzimas beta-lactamasas. En este caso la enzima, elaborada por la bacteria, inactiva a la molécula de la droga volviéndola incapaz de actuar.

Impermeabilidad de la membrana o de la pared celular

La permeabilidad de las membranas es la facilidad que tienen las moléculas para atravesarlas; claro, esto depende de la carga eléctrica y también de la masa molar de la molécula. Se dice que pequeñas moléculas y moléculas con carga eléctrica neutra pasan la membrana más fácilmente que elementos cargados eléctricamente y moléculas grandes. La membrana es selectiva, lo que permite la entrada de unas moléculas y restringe otras.

Expulsión por mecanismos activos del antibiótico

Este mecanismo es capaz de eliminar varios tipos o familias de antibióticos, por lo que también se ha denominado “bombas de expulsión activa multidroga”. Este mecanismo ocurre de forma activa, gracias a la energía de protones, derivada del potencial electroquímico a uno y otro lado de la membrana citoplasmática, o por un sistema relacionado con el ATP.

Los transportadores que permiten este mecanismo están regulados, unas veces por el ADN del cromosoma bacteriano, otros por el ADN plamídico, y otras por ambos. Además, la coexistencia de alteraciones en las porinas de entrada con un sistema eficaz de expulsión activa, eleva marcadamente el grado de resistencia a los antibióticos.

El más conocido de estos mecanismos es el RND, que determina el operón *mexA-MexB-OprM* de *Pseudomonas aeruginosa*. En él aparecen las tres proteínas: *MexB*, que actúa como transportador de eflujo en la membrana citoplasmática, *MexA* es una lipoproteína que actúa como unión de las otras dos y *OprM* tiene una estructura de porina, que anclada en la membrana externa actúa como canal de expulsión. Las cepas con este operón son resistentes a beta-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes e inhibidores de beta-lactamasas), fluorquinolonas, cloranfenicol y tetraciclinas. En *Staphylococcus aureus* se ha identificado el transportador *norA* del sistema MFS y en *Escherichia coli* el operón *AcrA-AcrB* es sumamente interesante, pues utiliza la porina *TolC*, que es un mecanismo compartido con otros sistemas exportadores celulares, lo que demuestra la capacidad bacteriana de ahorrar sistemas de expulsión. Los mecanismos de expulsión en las tetraciclinas son específicos de estos antimicrobianos, gracias a una proteína de la membrana citoplasmática denominada "tet", de la que se conocen diversas variantes (A-G), tanto en bacterias grampositivas como en gramnegativas. En los macrólidos hay varios mecanismos proteicos implicados, conocidos desde 1989, y de gran importancia en *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus agalactiae*. En diversas especies de la levadura *Candida* también se ha descrito el mecanismo de expulsión activa frente a diversos azoles, como el fluconazol. (Carratalá, J. et al 2006.)

Este mecanismo de expulsión activa explica una vez más el alto grado de resistencia de los aislados clínicos, sobre todo en las áreas críticas de los hospitales, que se asocian a mayor morbilidad, mortalidad, días de estancia y costos de tratamiento. Es, por ello, que el Sistema Europeo de Vigilancia de las Resistencias a los Antimicrobianos (EARSS) recomienda, además de unas adecuadas prescripciones, una educación ciudadana, una "cultura antibiótica" de los profesionales hospitalarios, y considera prioritaria la creación de unos sistemas de vigilancia y evaluación del buen uso de los antimicrobianos en el marco de los estados miembros de la Unión Europea.

Antibióticos con mayor impacto en la resistencia bacteriana

En los albores del siglo XXI, las enfermedades infecciosas constituyen la segunda causa de muerte, la primera de años perdidos de vida saludable por discapacidad en el mundo y la tercera de muerte en los Estados Unidos. Entre las infecciones que causan mayor mortalidad a nivel mundial, predominan las del tracto respiratorio inferior, el VIH/Sida, las enfermedades diarreicas, la tuberculosis y la malaria. Esta situación tan dramática contrasta con las predicciones de algunos como el "Cirujano General de los Estados Unidos", William H. Stewart, quien en diciembre de 1967, al contemplar los beneficios logrados por los antibióticos y las vacunas, declaró la victoria contra la amenaza de las enfermedades infecciosas. Sugirió, por lo tanto, que su nación debía cambiar su atención y sus recursos hacia el manejo de un reto mucho más importante, como el de las enfermedades crónicas.

La historia reciente de las enfermedades infecciosas se remonta a principios del siglo XX, cuando su diagnóstico y manejo requerían por vez primera de una identificación rápida de los microorganismos, acompañada del uso frecuente de la serotipificación y de otras pruebas especializadas. La administración de antisueros para el tratamiento de las complicaciones de la infección y de las que sucedían en cirugía, requerían habilidad, integración de los servicios de laboratorio y supervisión clínica muy estrecha. Todos los médicos, para propósitos prácticos, tenían que conocer con detalle este tipo de tratamientos. Sin embargo, con el desarrollo de herramientas complejas como el uso de numerosos antisueros contra el neumococo, de la necesidad de aislar y de subtipificar cada cepa, del uso más amplio del neumotórax y de la toracoplastia para la tuberculosis, además de la terapia febril contra la sífilis, se comenzaron a crear centros clínicos especializados que se apartaban del curso de la medicina clínica general.

La era de la quimioterapia específica se inicia en el amanecer del siglo XX con el desarrollo, por parte de Erlich, de los arsenicales para el tratamiento de la sífilis y de otras sustancias para el tratamiento de enfermedades causadas por protozoarios. Debido a que muchos de estos compuestos orgánicos eran pigmentos que se unían a metales pesados, que luego se liberaban contra los microorganismos invasores, Erlich y sus sucesores continuaron con el estudio de la acción antimicrobiana de estos elementos. Posteriormente,

en 1935, Gerhard Domagk encontró que un pigmento denominado Prontosil curaba las infecciones estreptocócicas en animales de experimentación. Resultados similares se encontraron en infecciones en humanos. Luego se demostró que el Prontosil se metabolizaba en el organismo, dando lugar a un derivado llamado “sulfanilamida”. (Carratalá, J. et al 2006.).

Durante la Segunda Guerra Mundial, un grupo de Oxford, liderado por Howard Florey, reexaminó un número de productos potencialmente útiles como antibióticos, incluyendo un derivado del moho *Penicillium* que había sido descubierto por Alexander Fleming. Este hallazgo no había sido explotado, en parte porque la visión de Fleming sobre su valor parece haber sido limitada y, en parte, porque el material mismo era lábil y difícil de aislar y de purificar. Ernst B. Chain, Edward Abraham y sus asociados se dedicaron a estudiar detalladamente este material, llamado “penicilina” por Fleming. En la medida en que las propiedades químicas y terapéuticas de la penicilina comenzaron a discernirse, su desarrollo pasó a los Estados Unidos, donde existían los recursos para su manufactura a gran escala.

Al mismo tiempo, algunos hombres de ciencia dedicados a la microbiología de suelos, como Selman Waksman, Rene Dubos y otros, encontraron algunas sustancias que fueron denominadas “antibióticos” por el mismo Waksman. Él mismo descubrió posteriormente la estreptomycin. En poco tiempo, los avances en el análisis químico permitieron la posibilidad de alterar las moléculas de los antibióticos con el fin de hacerlos más efectivos y menos tóxicos. Los descubrimientos del cloranfenicol, de las tetraciclinas, de la eritromicina, de las diversas penicilinas substituidas, de las cefalosporinas y sus derivados, de las rifamicinas y de muchos otros, han continuado desde entonces.

Los agentes antimicrobianos cambiaron el mundo contemporáneo. Enfermedades que antes causaban mortalidad y morbilidad en gran escala fueron puestas bajo control, y varias generaciones han crecido sin el temor de una muerte cercana causada por infecciones comunes. Sin embargo, el lustre de la era antimicrobiana pronto comenzó a empañarse en la

medida en que primero las bacterias, luego los hongos y posteriormente los virus, comenzaron a desarrollar resistencia a los antibióticos. (Manrique, 2012) .

La notable capacidad de los microorganismos para adaptarse ante la agresión se pone de manifiesto cuando se observa la increíble capacidad de las bacterias para modificar su ADN mediante mutación cromosomal y para adquirir genes de resistencia mediante conjugación, transformación y aún transducción. No existen, al parecer, límites a las capacidades de algunos microorganismos para desarrollar resistencia. Inicialmente esta apareció en el medio hospitalario (*S. aureus* resistente a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina, beta-lactamasas de espectro extendido, metalo-betalactamasas, beta-lactamasas amp-C, mutación del sitio de acción de fluroquinolonas y bombas de eflujo); sin embargo, se ha extendido a las infecciones de la comunidad: *S. pneumoniae* resistente a penicilina y macrólidos y *S. aureus* meticilino-resistente son cada vez más comunes en la infección extra-hospitalaria.

La resistencia bacteriana ha sido estimulada por el uso inapropiado de los antibióticos en la práctica médica; si bien el uso indiscriminado de los antimicrobianos por parte de la industria y de la agricultura han jugado un rol fundamental, la falta de cooperación del cuerpo médico para aceptar medidas que restrinjan y controlen la prescripción indiscriminada y la dosificación inapropiada debe analizarse muy seriamente. La diseminación inexorable de la resistencia podría llegar a tornarse en un problema de dimensiones incalculables, particularmente cuando la línea de producción de nuevos agentes es bastante limitada. La correlación entre resistencia *in vitro* y falla terapéutica es imperfecta, pero la resistencia sin duda alguna incrementa la mortalidad, morbilidad y los costos de la atención médica. Todo lo anterior ha llevado a que los gobiernos y las agencias de salud estén promoviendo una disminución y un uso más apropiado de los antimicrobianos, un mejor control de la infección y la creación de estímulos para el desarrollo de nuevos antibióticos por parte de la industria farmacéutica. La evidencia de que una buena prescripción pueda reducir la resistencia no es aún sólida y, aunque los cambios en los regímenes hospitalarios pueden reducir un problema de resistencia específico, otras bacterias oportunistas van a llenar el nicho que dejan vacante las otras. En

general, lo mejor que podría esperarse sería un balance mejorado entre la acumulación de resistencia y el desarrollo de nuevos antibacterianos.

Irónicamente, los notables avances de la medicina contemporánea, favorecidos justamente por la disponibilidad de tratamientos antimicrobianos apropiados, han creado poblaciones enormes de hospederos inmunocomprometidos. Estas, a su vez, requieren tratamientos con antibióticos nuevos y más poderosos. A lo anterior se une el crecimiento en espiral de una población mundial cada vez más vieja y que cada vez demanda más cuidados intensivos con catéteres, hiperalimentación y ventiladores, terapias agresivas para el cáncer, trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea y que requiere cirugías cardíacas, abdominales y otras de alta complejidad. Si bien todos damos por sentada la existencia de todos estos progresos de la tecnología médica actual, su continuidad dependerá en gran parte de la disponibilidad de antibióticos efectivos en el futuro cercano.

Tetraciclinas

A finales de la década de los años cuarenta, y como resultado de la necesidad de nuevos y potentes antibióticos, se desarrollaron las primeras tetraciclinas obtenidas a partir de microorganismos (*Streptomyces*) presentes en muestras de suelos recogidos en diferentes partes del mundo. En el año 1948 es donde aparece el primero de estos compuestos, la clortetraciclina, y se da a conocer 2 años más tarde la oxitetraciclina. A partir de este momento, e ininterrumpidamente, se logra, como consecuencia de los avances en el terreno de la bioquímica, la síntesis de nuevas tetraciclinas, en el orden siguiente: tetraciclina, 1952; democlociclina, 1957; metaciclina, 1961; doxiciclina, 1966; minociclina, 1972 y limeciclina, 1976. (R., 2010).

Las tetraciclinas son un gran grupo de fármacos con estructura química básica, actividad antimicrobiana y propiedades farmacológicas comunes. Los microorganismos resistentes a este grupo muestran resistencia cruzada amplia a todas las tetraciclinas. A pesar de que pueden establecerse diferencias específicas (origen, estructura química) sus características generales, como mecanismo de acción, espectro, y otras, permite describirlas como un solo grupo.

Las tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas y son bacteriostáticas para muchas bacterias grampositivas y gramnegativas. Actúan a nivel del ribosoma bacteriano, pero para que las mismas tengan acceso a este es necesaria su difusión pasiva por la membrana celular exterior a través de los poros hidrófilos; en el caso de la doxiciclina y la minociclina, que son más lipofílicas, pasan directamente por la doble capa de lípidos, pero en todos los casos se requiere de un segundo proceso dependiente de energía que transporta activamente todas las tetraciclinas a través de la membrana citoplasmática interna. Una vez en el interior de la célula bacteriana, inhiben la síntesis de proteínas y se ligan a la subunidad 30S de los ribosomas, impiden el acceso del aminoacil RNAt al sitio aceptor del complejo RNAm-ribosoma, y esto tiene como consecuencia la no adición de aminoácidos a la cadena peptídica en crecimiento.

Resistencia

La resistencia a la tetraciclina es mediada por plásmidos y es un rasgo inducible y transferible, o lo que es lo mismo, las bacterias se hacen resistentes solo después de expuestas a la droga, y son capaces de transmitir esta resistencia a otras bacterias mediante la transferencia plasmídica. Uno de los más grandes problemas asociados con estos antibióticos ha sido el surgimiento de resistencia por mutación y selección durante la terapia. Los neumococos han ido incrementando la resistencia a las tetraciclinas, aunque esta está actualmente entre el 5 y el 10 % y hasta el 20 % de resistencia en los streptococos betahemolíticos.

Indicaciones clínicas

Muy efectivas en enfermedades como la brucelosis, los varios tipos de tifus, psitacosis, tularemia, uretritis gonocócica o no, fiebre Q, chancroide, infecciones producidas por *Chlamydia trachomatis*, periodontitis, cólera y fiebre maculosa. En situaciones dadas, su uso profiláctico ha sido propuesto. El más notorio es el de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con varios regímenes terapéuticos diferentes. También en la cirugía enteral su uso ha sido probado, aunque con una casuística pobre. La

doxiciclina en dosis única, sola o asociada, brindó una buena respuesta. En las rickettsiosis -los varios tifus, fiebre Q, fiebre maculosa- en dosis de 2 a 4 g diarios, en forma fraccionada, llevan a una pronta mejoría. El tratamiento debe mantenerse entre 7 y 10 días. Las clamidiasis son muy agradecidas de la terapéutica con la tetraciclina. Quizás este sea el grupo de gérmenes más susceptibles. En el linfogranuloma venéreo el tratamiento debe mantenerse por 3 o 4 semanas, a dosis de 2 g diarios, en la psitacosis basta con 2 semanas de tratamiento. En el tracoma, la doxiciclina fue eficaz a dosis de 3 a 4 mg/kg diarios durante 4 días. La conjuntivitis producida por estos gérmenes necesita de 3 semanas de tratamiento tópico. En el caso de micoplasma pneumoniae, la dosis que se propone es de 2 a 3 g diarios durante 7 a 10 días. Para los bacilos gramnegativos, como la brucelosis, se recomienda 2 g diarios durante 3 a 6 semanas, asociada o no a la estreptomina. En la tularemia, aunque el tratamiento de elección es la estreptomina, se pueden utilizar las tetraciclinas por 2 a 3 semanas. Para el vibrión colérico la tetraciclina fue efectiva para reducir el volumen fecal, acortar la debacle hemodinámica y disminuir las necesidades hidroelectrolíticas. Es de señalar que es posible el uso de estos antibióticos en la enfermedad de Whipple en crisis, en el acné y para la diarrea del viajero. De manera práctica podemos resumir sus indicaciones de la siguiente forma: de elección: tularemia, brucelosis, cólera, rickettsiosis, actinomicosis, acné, enfermedades producidas por *Chlamydia* spp. y enfermedades producidas por *Mycoplasma* spp.; no de elección, pero usualmente efectivas: neumonías por neumococos (cuando hay alergia a las penicilinas), enfermedades producidas por estreptococos, listeriosis, bronquitis crónica y bronquiectasias. Infecciosas: estafilococcias, meningitis, endocarditis, pericarditis, osteomielitis, artritis séptica, tuberculosis, leptospirosis y empiema. Sepsis por gérmenes gramnegativos distintos a: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Clostridium welchii* y *Shigella* spp. Dado el espacio para este tema, vamos a particularizar en solo una de ellas: la doxiciclina.

Origen

El primer grupo de antibióticos desarrollados con un amplio espectro de actividad antimicrobiana, que es el de las tetraciclinas. La primera tetraciclina en desarrollarse fue la clortetraciclina aislada del *Streptomyces aureofaciens* en el año de 1944; luego se aisló

la oxitetraciclina del *Streptomyces rimosus*. La tetraciclina se obtuvo de la clortetraciclina por deshalogenación en 1953. En la década pasada se comercializó la tigeciclina, la cual es una gliciliciclina obtenida de síntesis a partir de modificaciones de la minociclina.

Clasificación

Se han definido tres modos de clasificación de las tetraciclinas: por su origen, por su vida media y por su año de desaparición. Por su origen, las tetraciclinas se dividen en: naturales (tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina y demeclociclina) y semisintéticos (doxiciclina, minociclina y tigeciclina). Por su vida media se las clasifica en tetraciclinas de vida media corta (tetraciclina y oxitetraciclina), vida media intermedia (demeclociclina) y vida media prolongada (doxiciclina, minociclina y tigeciclina). Por su año de aparición, añadido al espectro antimicrobiano y a ciertas características farmacocinéticas, se las clasifica últimamente en tres generaciones.

Estructura química

Con una estructura química y acciones farmacológicas comunes, la clortetraciclina aislada de *Streptomyces aureofaciens* fue introducida en 1948. La oxitetraciclina, derivada del *St. rimosus*, se introdujo en 1950. La doxiciclina se obtiene por desoxigenación de la oxitetraciclina. Existen tetraciclinas naturales, producidas por distintas cepas de *Streptomyces* y otras son semisintéticas. Químicamente tienen una estructura policíclica común, todas derivan del grupo octahidronaftaceno (hidrocarburo) Este grupo es anfótero por poseer un grupo OH (ácido) en posición 10 y un grupo amínico terciario (básico) en posición, esto hace que formen sales con los ácidos y con las bases; las bases dan compuestos poco estables, y, por ello se utilizan las sales ácidas, por ejemplo: los clorhidratos. Clortetraciclina: Radical en posición 7 Oxitetraciclina: OH en posición 5 Tetraciclina: no contiene ninguno de los radicales mencionados. Estos antibióticos son poco solubles en agua, pero forman sales de sodio y clorhidratos muy solubles. Son estables en forma de polvo seco, pero pierden rápidamente su actividad cuando están en solución.

Mecanismos de acción

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos que actúan a nivel de los ribosomas, inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas mediante la unión a la subunidad ribosomal 30S de las bacterias (la afinidad ribosomal de la tigeciclina es 5 veces superior a la de la minociclina), y de esta manera impiden la unión del sitio aminoacil del ácido ribonucleico de transferencia, paralizando la incorporación de los aminoácidos a las estructuras polipeptídicas.

Las tetraciclinas inhiben la síntesis proteica bacteriana, fijándose a la subunidad 30 S del ribosoma; sin embargo, para los gérmenes Gram - son necesarios dos procesos para que el antibiótico llegue al ribosoma:

1) Difusión pasiva a través de la membrana celular externa. La minociclina y la doxiciclina son más lipofílicas, esto les permite pasar directamente a través de la capa bilipídica.

2) El segundo proceso es un sistema de transporte activo, dependiente de energía, que bombea las tetraciclinas a través de la membrana plasmática interna. Una vez en el interior de la célula bacteriana, inhiben la síntesis proteica, uniéndose a la fracción 30 S del ribosoma, impidiendo el acceso del aminoacil RNAt, al sitio aceptor del complejo RNAm-ribosoma; esto impide la unión de los aminoácidos a la cadena polipeptídica en formación. Con respecto al pasaje o difusión de las tetraciclinas a través de la pared bacteriana de los de los gérmenes Gram se sabe poco, aunque también es necesario un sistema dependiente de energía. Estos antibióticos también son capaces de deteriorar la síntesis proteica en células de mamíferos, en altas concentraciones.

Usos

La utilización de tetraciclinas es bastante limitada en medicina, debido a sus efectos tóxicos. En líneas generales podemos decir que son de primera elección para:

- a) Brucelosis, tanto para formas agudas, crónicas, como para recurrencias;
- b) Infecciones por Clamidias: linfogranuloma venéreo, psitacosis, tracoma, conjuntivitis de inclusión;
- c) Infecciones por Mycoplasma: se producen mejores resultados, cuando se asocian con eritromicina;
- d) Infecciones por Rickettsias;
- e) También son de primera elección en nocardiosis, y en infecciones causadas por Coxiella.

Las tetraciclinas, son de segunda o tercera elección, para sífilis, chancro blando, gonorrea, actinomicosis, carbunco, shigellosis. En dermatología, se utilizan con bastante éxito para tratar el acné, debido a su efecto bacteriostático y amplio, y a la disminución de la cantidad de ácidos grasos de la piel.

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos o aminósidos son un grupo de antibióticos bactericidas que detienen el crecimiento bacteriano actuando sobre sus ribosomas y provocando la producción de proteínas anómalas. Actúan a nivel de ribosomas en la subunidad 30S bacteriana, y por ende, a nivel de síntesis de proteínas, creando porosidades en la membrana externa de la pared celular bacteriana. Tienen actividad especialmente en contra de bacterias Gram negativas y aeróbicas y actúan sinérgicamente en contra de organismos Gram positivos.

Los aminoglucósidos son una familia de antibióticos bactericidas, muy activos especialmente frente a enterobacterias y otros gérmenes gramnegativos aerobios. (Delgado Sánchez, O., 2010). Poseen una acción bactericida rápida que se relaciona con la concentración que alcanzan. Actúan independientemente de la fase vital en que se encuentre la bacteria. Su actividad no se altera por la magnitud del inóculo bacteriano. Raramente los gérmenes adquieren resistencia durante el tratamiento. Se caracterizan por su estrecho margen terapéutico, lo que obliga a administrarlos bajo esquemas posológicos lo más exactos posible. Son nefro y ototóxicos.

Descubrimiento

Los aminoglucósidos fueron introducidos en la clínica en 1943, cuando Waksman aisló la estreptomicina a partir de una cepa de *Streptomyces griseus*. Fue el primer antimicrobiano activo frente a *Mycobacterium tuberculosis*, lo que le valió a este científico obtener el premio Nobel. A partir de otras especies de *Streptomyces* posteriormente se obtuvieron neomicina (1949) y kanamicina (1957). Para mejorar la actividad antibacteriana y disminuir la toxicidad se continuó investigando y así surgieron: tobramicina (1967), amikacina (1972), dibekacina (1971) y netilmicina (1975), que son semisintéticos, excepto el primero. A partir de distintas especies del género *Micromonospora* se obtuvieron gentamicina (1958) y sisomicina (1978).

Estructura química

La estructura química fundamental de los aminoglucósidos consiste en un anillo aminociclitol al cual se unen dos o más azúcares, con o sin grupo amino, por medio de enlaces glucosídicos u oxídicos.

Los distintos aminoazúcares proporcionan las diferencias en actividad, farmacocinéticas y tóxicas de los aminoglucósidos.

Aunque espectinomicina estructuralmente es un aminoglucósido, pues tiene un anillo aminociclitol, el hecho de no contener ninguna molécula de azúcar ni enlaces glucosídicos le confiere diferentes propiedades, lo que determina que desde el punto de vista práctico no se le incluya en esta familia.

Mecanismos de acción

Los aminoglucósidos son drogas bactericidas, que inhiben la síntesis proteica de la bacteria y probablemente tengan otros efectos aún no totalmente aclarados.

Para ejercer su acción deben ingresar en la célula bacteriana. Esto ocurre por un mecanismo de transporte activo, en 2 etapas:

- En la primera el ingreso a la célula depende del potencial transmembrana, generado por el metabolismo aerobio.

- La segunda fase, de ingreso acelerado, se ve favorecida por la unión previa del aminoglucósido con el ribosoma bacteriano. Ciertas condiciones que reducen el potencial eléctrico de la membrana, como la anaerobiosis o el bajo pH del medio, disminuyen el ingreso de estos compuestos al citoplasma bacteriano.

Una vez dentro de la célula, los aminoglucósidos se unen de manera irreversible a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. Esta unión interfiere con la elongación de la cadena peptídica. También causan lecturas incorrectas del código genético, formándose proteínas anómalas. Algunas de estas son proteínas de membrana, y el resultado es la formación de canales que permiten el ingreso de más drogas a la célula. Los sitios de unión de gentamicina, kanamicina y tobramicina son diferentes a los de estreptomicina, por lo que puede no observarse resistencia cruzada entre estos grupos. Los errores en la lectura del código genético parecen ser más extensos para el caso de estreptomicina.

Este no sería el único modo de acción de los aminoglucósidos, puesto que otros antibióticos que inhiben la síntesis proteica, como tetraciclina y cloranfenicol, tienen solo efecto bacteriostático.

Se observó que producían otros efectos celulares, incluyendo el compromiso de la respiración celular, la inhibición de la síntesis de DNA y RNA y el daño de la membrana plasmática. Se ha sugerido que el proceso de penetración del aminoglucósido altera la estructura de la membrana citoplasmática, originando un deterioro progresivo con salida de componentes intracelulares y alteraciones del metabolismo, que explicarían el efecto bactericida rápido de estos antibióticos. (Reunión anual regional de los países participantes

en la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos. OPS, Washington, D.C., 2002).

Propiedades y toxicidad

La eficacia terapéutica es concentración-dependiente; la toxicidad de los aminoglucósidos se relaciona más con la duración del tratamiento. Con la prolongación del tratamiento las concentraciones tisulares son más altas.

- Efectos tóxicos: ótico, renal y bloqueo neuromuscular.
- Efectos secundarios: son poco frecuentes y se relacionan con reacciones de hipersensibilidad.

a) Ototoxicidad: afecta la rama coclear como la vestibular. Se presenta en 0,5 a 5% de los pacientes tratados con aminoglucósidos. El mecanismo de entrada de los aminoglucósidos a las células del oído interno depende de la dosis, presentando una cinética de rápida saturación. La acumulación en el órgano coclear sería mayor cuando la administración de la droga es continua, en relación con la discontinua. El compromiso coclear es frecuentemente irreversible y en general se presenta una vez suspendida la administración. El daño es acumulativo con los reiterados tratamientos. Puede existir cierta recuperación si la droga se suspende precozmente. Los pacientes añosos son más susceptibles.

b) Nefrotoxicidad: se observa en 5 a 25% de los pacientes tratados con aminoglucósidos. Se relaciona directamente con la cantidad del fármaco administrado (dosis altas y tratamientos prolongados). Estos fármacos se acumulan en la corteza renal donde inducen cambios morfológicos. La lesión más importante se produce en las células del túbulo renal proximal. También se producen lesiones en el glomérulo. La entrada del aminoglucósido a la célula epitelial utiliza un mecanismo saturable dosis dependiente, por lo que la administración fraccionada o en infusión continua resultan más nefrotóxicas que la dosis diaria única. Se manifiesta por disminución de la capacidad de concentración, proteinuria, cilindruria y reducción del filtrado glomerular. Se produce aumento de creatininemia, hipokalemia, hipocalcemia e hipofosfatemia. La infusión continua es más

nefrotóxica que las dosis intermitentes, y esta más que la dosis diaria única. Habitualmente es reversible al suspender el tratamiento. Los factores que se asocian a mayor riesgo de toxicidad son: edad avanzada, sexo femenino, insuficiencia hepatocítica o renal previa, hipotensión arterial, administración concomitante de otros fármacos nefrotóxicos (furosemide, vancomicina, anfotericina B).

c) Bloqueo neuromuscular: aunque se observa con poca frecuencia, puede ser grave. Se relaciona directamente con la $C_{máx}$. Se observa casi exclusivamente como resultado de una irrigación peritoneal o administración rápida. Se potencia en pacientes con miastenia gravis o cuando se utiliza concomitantemente con curarizantes. Se debe a la inhibición de la liberación presináptica de acetilcolina y al bloqueo de los receptores postsinápticos de la misma.

Usos

Los aminoglucósidos son un grupo de antibióticos bactericidas obtenidos de varias especies de *Streptomyces* y se designan con el sufijo “micina” en tanto que los derivados de *Micromonospora* terminan en “micin”, que comparten características químicas, antimicrobianas, farmacológicas y tóxicas. El grupo incluye estreptomina, neomicina, kanamicina, amikacina, gentamicina, tobramicina, sisomicina, isepamicina, netilmicina, y se usan con máxima frecuencia contra infecciones por bacterias entéricas gramnegativas, en especial en presencia de septicemia y bacteriemia, en combinación con vancomicina o una penicilina para la endocarditis. La estreptomina es el más antiguo y mejor conocido de los aminoglucósidos. La gentamicina, tobramicina y amikacina son los más utilizados actualmente; la neomicina y la kanamicina se limitan a su uso tópico u oral. (Vargas, J., 2010; 14 (1):6-19).

El objetivo principal de la terapia antibiótica es administrar el medicamento apropiado en concentraciones lo suficientemente altas en el sitio de la infección para eliminar al microorganismo causante. La farmacocinética evalúa los procesos que finalmente van a determinar la concentración de un antimicrobiano contra el tiempo en el comportamiento central y en los tejidos. Abarca todos los modos que tiene el cuerpo para manipular un medicamento, incluyendo absorción, distribución, metabolismo y excreción.

En infecciones serias, la concentración local del medicamento debe exceder la concentración inhibitoria mínima (MIC) para obtener una mejor tasa de curación. Muchos factores pueden afectar la concentración local del fármaco al influir sobre los procesos farmacocinéticos.

No se absorben por vía GI. Son compuestos polares que deben administrarse por vía parenteral para obtener su efecto sistémico. Su penetración tisular es limitada, inclusive al SNC. La administración intraventricular o intratecal es necesaria para infecciones del SNC. Los aminoglucósidos se acumulan en los tejidos del organismo, sobre todo en el riñón y oído, causando saturación de donde el fármaco se libera de manera lenta; su unión a proteínas es mínima y no se metaboliza, y no penetran bien en los abscesos. Se eliminan por filtración glomerular, misma que está relacionada con la función renal. La neomicina se excreta de forma principal por las heces cuando se administra por vía oral. Tiene una T_{1/2} de 2 horas a 4 horas y se prolonga en pacientes con disminución en la función renal. Las concentraciones plasmáticas óptimas son diferentes para cada fármaco, donde la concentración mínima está relacionada con su actividad antibacteriana, y su concentración máxima con su grado de toxicidad. Por lo anterior, es importante vigilar estas concentraciones para el ajuste de dosis inofensivas y eficaces. La t_{1/2} en neonatos y prematuros está prolongada.

Los aminoglucósidos son cationes altamente polarizados de carácter básico, lo que determina su escasa liposolubilidad y la prácticamente nula absorción oral o rectal. Esta escasa absorción gastrointestinal los hace útiles para suprimir el crecimiento de gérmenes gramnegativos intestinales, efecto buscado en ocasiones con el uso de neomicina oral. Aunque la absorción digestiva es escasa, cuando hay úlceras digestivas o procesos inflamatorios y especialmente si la eliminación renal está alterada, pueden causar efectos tóxicos. Para alcanzar niveles séricos terapéuticos deben administrarse por vía parenteral. Por vía intramuscular se absorben totalmente, obteniéndose la concentración máxima (C_{máx}) sérica entre 30 y 90 min. Por vía intravenosa se recomienda administrarlos mediante perfusión durante 15-30 min, y si la dosis es elevada (caso de monodosis), el tiempo de perfusión se debe incrementar hasta 30-60 min para evitar la aparición de bloqueo neuromuscular. No se recomienda su administración en las cavidades pleural y

peritoneal, por la posibilidad de absorción rápida y toxicidad subsiguiente. En su administración tópica (piel) la absorción sistémica de los aminoglucósidos es escasa o nula, salvo si la zona está inflamada. También es pobre su absorción por vía inhalatoria. Utilizados por vía intraperitoneal o intrapleural se absorben rápidamente, alcanzando niveles séricos que se relacionan en forma directa con su concentración en el líquido peritoneal o pleural.

Colistinas

También llamado Polimixina E. Antibiótico polipeptídico bactericida que se une a lipopolisacáridos y fosfolípidos de la membrana celular externa de bacterias Gram negativas. Pertenece a la familia de las polimixinas. Es activo exclusivamente frente a bacilos Gram negativos aerobios incluyendo enterobacterias (excepto *Proteus* y cerca del 50 % de cepas de *Serratia*), *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Pasteurella* spp., *B. pertussis*, *H. influenzae*, *V. cholerae* y más del 50% de cepas de *S. maltophilia*. Es usado en forma de aerosol en pacientes con fibrosis quística y vía intravenosa para el tratamiento de infecciones nosocomiales graves por *Pseudomonas* y *Acinetobacter* spp multirresistentes. La forma farmacéutica disponible en España es el colistemato de sodio, un profármaco de la colistina, que no es estable in vitro ni tampoco in vivo, y se hidroliza a colistina.

Uso clínico: Tratamiento de las infecciones susceptibles en niños > 2 años (A). Oral: Sulfato de colistina. Fórmula oral no absorbible por el tracto gastrointestinal. Puede usarse en enteritis por gérmenes Gram negativos. (E: extranjero). Intravenoso: Colistimetato de sodio. Profármaco de la colistina. Infecciones graves del tracto respiratorio inferior y urinario (cuando los antibióticos convencionales están contraindicados o son ineficaces por resistencias) causadas por bacilos Gram negativos aerobios (A). Tuberculosis multirresistente (E: off-label). Intramuscular. Colistimetato de sodio. Mismas indicaciones que la vía intravenosa (E: off-label). Inhalado: Colistimetato de sodio. Infección crónica/colonización por *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (FQ) (A). Bronquiectasias no FQ neumonía asociada a ventilación mecánica por BGN multirresistentes. (E: offlabel). Tratamiento de neumonía asociada a ventilación mecánica

en el recién nacido (E: off-label). Intratecal/intraventricular: Colistimetato de sodio. Meningitis por bacilos Gram negativos multirresistentes. (E: off-label).

Descubrimiento

La colistina fue descubierta en 1949 por Dr. Kyoma. En 1959, la colistina se administró por primera vez por vía intravenosa. Cuando los investigadores demostraron que el uso de antibióticos inhalados también era efectivo para eliminar la bacteria *Pseudomonas* de los pulmones, los científicos desarrollaron la colistina inhalada.

Se han hecho numerosos ensayos clínicos para demostrar la eficacia de la colistina en personas con bacteria *Pseudomonas* en los pulmones. Centenares de pacientes con FQ han participado en estos ensayos durante la última década. La colistina se ha comparado con placebo, con otros antibióticos inhalados y con otros antibióticos en comprimidos.

Estructura química

Las polimixinas son lipopéptidos cíclicos, caracterizados por una cadena peptídica que se encuentra unida a un ácido graso, y pueden ser divididos en lineales y cíclicos. Lipopéptidos cíclicos: incluyen un amplio grupo de moléculas, algunas con uso clínico, como las polimixinas y la daptomicina, las que son estructuralmente similares, pero con espectro de acción diferente. De acuerdo con su actividad biológica, se distinguen: actividad sobre bacterias gramnegativas; actividad sobre bacterias grampositivas, agentes antifúngicos y agentes antimicobacterianos. Lipopéptidos activos: sobre bacterias gramnegativas La molécula principal del grupo es el complejo de las polimixinas, que corresponde a un decapeptido unido a una cadena de ácidos grasos. Este decapeptido contiene un loop cíclico de siete aminoácidos entre el grupo amino de la cadena lateral del ácido di-amino-butírico en posición 4 y el grupo carboxilo del carbono terminal del residuo 10 de treonina. Este loop se une, a través de una cadena de tres aminoácidos, al ácido graso amino terminal. Otras características químicas incluyen: residuos de ácido alfa-gamma-di-amino-butírico, lo cual hace que esta molécula a pH 7,4 sea policatiónica. Asimismo, la presencia de la cadena lateral de ácidos grasos y los sustituyentes en posiciones 6 y 7

explican la hidrofobicidad de la molécula. Al igual que muchos otros péptidos antimicrobianos, esta mezcla de grupos hidro y lipofílicos hacen de las polimixinas moléculas anfipáticas, propiedad físico-química que es esencial para el mecanismo de acción de este antimicrobiano. Diferentes tipos de polimixinas han sido caracterizados desde el año 1947 como producto de fermentación de *Paenibacillus polymyxa*. Cada grupo es definido por una letra (desde A hasta T), de acuerdo con los residuos de aminoácidos presentes en su secuencia, especialmente con base en la diferencia de los aminoácidos en posición 6 y 7. A su vez, cada uno de estos ha sido sub-clasificado según el ácido graso presente en el grupo amino terminal. De los diferentes grupos de polimixinas identificados hasta ahora solo las polimixinas B y E tienen uso clínico. Dado que en nuestro medio solo se dispone para uso sistémico de polimixina E, denominado “colistín”, nos enfocaremos en el análisis de este sub-grupo. La formulación farmacéutica de colistín es la molécula inactiva colistimetato de sodio (CMS), también denominado “colistín metanosulfonato”, e incluye a las polimixinas E1 y E2 como sus dos mayores componentes. Debe recordarse que antimicrobianos de uso tan habitual como gentamicina también incluyen distintos tipos de variedades de la molécula activa. Los residuos de aminoácidos son de configuración levó-gira, excepto la D-leucina en posición. Por otra parte, tal como se mencionó previamente, el ácido graso en la posición amino-terminal, que contiene en forma variable entre siete a nueve átomos de carbono, permite la subclasificación del grupo de la polimixina E (E1, E2, E3, E4, E7 y E8-Ile).

Mecanismos de resistencia: la resistencia a colistina, si bien ha sido descrita, es poco frecuente. Esto se relaciona muy probablemente con el poco uso que se le dio por muchos años, cuando fue retirado por toxicidad. No obstante, y como era de esperar, a medida que va aumentando su uso se van describiendo diferentes mecanismos de resistencia, algunos de ellos sorprendentes. El principal mecanismo es a través de modificación del sitio blanco del antimicrobiano, en este caso del LPS, específicamente del lípido A. Al momento de la redacción de este documento, el mecanismo global más importante de resistencia está mediado por mutaciones en los genes del sistema regulatorio de PhoPQ-PmrAB, tanto en MgrB (regulador negativo de PhoQ) como en la quinasa PmrB, que finalmente producen un aumento en la transcripción de complejos-arn, permitiendo la

biosíntesis de moléculas catiónicas que cambian la carga neta del LPS y, por tanto, disminuyen la unión de las polimixinas⁴⁹. Así, Adams y cols. describieron el sistema PmrAB (polimyxin resistance), describiendo que la mutación o el incremento de expresión de los genes *pmrA* y *pmrB* es seguido de un aumento en la cantidad de fosfoetanolamina y/o 4-amino-4-desoxi-l-arabinosa (LAra4N) en el lípido A. La adición covalente de estas moléculas, que son de carga positiva, hacen que la carga neta del lípido A sea menos negativa, lo que altera el primer mecanismo de unión de la polimixina con su sitio blanco, que es la atracción electrostática. Todo lo anterior se traduce en disminución de la afinidad del antimicrobiano por su sitio blanco. Otro mecanismo asociado al aumento de resistencia a polimixinas es la adición de cadenas adicionales de ácidos grasos a la estructura del lípido A, lo que haría a la membrana externa menos penetrable para las polimixinas. La capacidad adaptativa de una bacteria para lograr ventajas evolutivas, le permite dejar de expresar estructuras determinantes. Es así como se ha descrito en *A. baumannii* la pérdida completa de la producción de LPS⁵⁴. Diferentes eventos moleculares, tales como deleciones, inserciones o mutaciones puntuales pueden inactivar cualquiera de los tres principales genes de la vía sintética del lípido A: *lpxA*, *lpxC*, y *lpxD*. La ausencia del sitio blanco hace inviable la acción de las polimixinas. La bacteria compensa la pérdida del LPS, aumentando la síntesis de otras estructuras, tales como fosfolípidos, lipoproteínas y poli- β -1,6-N-acetilglucosamina. Existen otros mecanismos de resistencia no relacionados con la modificación del LPS. En *K. pneumoniae* se ha relacionado resistencia a polimixinas con la cantidad de polisacáridos capsulares. Además, se ha visto que la expresión de ciertas proteínas de la membrana citoplasmática, como bombas de expulsión, se asocia a resistencia en bacterias gramnegativas. En *P. aeruginosa* se ha descrito resistencia a colistín por sobre-expresión del sistema de bombas de expulsión *mexAB-oprM*⁵⁸. Así mismo, en *K. pneumoniae* y *Escherichia coli* se ha asociado resistencia a polimixinas y la presencia de la bomba de expulsión *AcrAB-TolC* y en *Burkholderia vietnamiensis* la bomba multidroga *NorM*. Los hopanoides son compuestos pentacíclicos presentes en algunas especies bacterianas que presentan una similitud estructural con los esteroides de las células eucariotas, y se cree que tienen una función de barrera en la membrana de ciertas bacterias. Se ha relacionado el déficit de hopanoides con el aumento de la susceptibilidad a polimixinas y, por lo mismo, se cree que estas moléculas contribuyen a la insusceptibilidad

de, por ejemplo, *Burkholderia multivorans* a esta clase de antimicrobianos. Otro mecanismo descrito en *Burkholderia cenocepacia*, que les confiere resistencia natural a polimixinas, es la presencia de proteasas en el espacio periplásmico. Por otra parte, hay evidencia de la importante frecuencia de resistencia a colistín en aislados de *K. pneumoniae* resistentes a carbapenémicos, con frecuencias que varían entre 9,7 y 32%; con frecuencias intermedias de resistencia en *A. baumannii*, alrededor de 5%, y más baja para *E. coli* y *P. aeruginosa*, < 1%⁴⁹. Hasta este punto, todos los mecanismos descritos son mediados en el cromosoma. Lamentablemente Liu y cols. describen en China el primer mecanismo plasmídico de resistencia a colistín en Enterobacteriaceae, tanto en animales como en humanos, denominado MCR-1, que corresponde a una fosfoetanolamina transferasa, capaz de modificar el sitio blanco y así disminuir la afinidad del colistín por el lípido A (la atracción electrostática). La trascendencia de este hallazgo es máxima, ya que nos adelanta en la era post-antibiótica, por las crecientes descripciones de BGN pandrogo-resistentes. El sobreuso de colistín en agricultura, tal como ocurre en Europa y Asia, es una instancia crucial de selección de cepas resistentes, por lo que se hace extremadamente necesario que se tomen medidas gubernamentales para controlar este tipo de práctica. (Salud., s.f.).

Reacciones adversas

Nefrotoxicidad (> 10%). Como la eliminación del CMS es renal, existe riesgo potencial de nefrotoxicidad, que es mayor cuando las concentraciones plasmáticas de colistina son superiores a 2,5-3 mg/l y en pacientes con un clearance de creatinina menor a 80 ml/min (5,14). También se ha asociado a episodios de hematuria, proteinuria, oliguria y falla renal aguda debidos a necrosis tubular aguda, que generalmente revierten al adaptar la posología. En la gran mayoría de los casos, la falla renal aparece en los primeros siete días de tratamiento y la función renal se recupera tras la suspensión del fármaco en al menos 90% de los casos.

Neurotoxicidad (10%). Cuando las concentraciones plasmáticas superan el intervalo de seguridad, los pacientes bajo tratamiento con colistina pueden desarrollar vértigo, parestesia facial transitoria, alteraciones del lenguaje, inestabilidad vasomotora, alteraciones visuales, confusión, psicosis, apnea y convulsiones, entre otros. En particular,

con la administración por vía intraventricular o intratecal existe un riesgo de 10% de desarrollo de meningitis química, con presencia de fiebre, estado mental alterado, aumento del conteo de leucocitos y disminución de los niveles de glucosa en el LCR. Respiratorio (10%). La administración de colistina para nebulización puede provocar diferentes grados de hiperreactividad, tal como tos seca o broncoconstricción, hipersensibilidad (2%). Se han constatado casos de erupciones exantemáticas, rush, prurito, urticaria o fiebre. Interacciones, embarazo/lactancia, contraindicaciones, sobredosificación. Como la colistina favorece la liberación de acetilcolina, debe contemplarse el aumento potencial de bloqueo neuromuscular, que puede conducir a parálisis respiratoria durante el uso concomitante con bloqueantes neuromusculares. La coadministración con otros fármacos, como aminoglucósidos, anfotericina B y furosemide, puede potenciar los efectos neuro y nefrotóxicos. Asimismo, la colistina atraviesa la placenta y se detecta a nivel de la leche materna. Las principales contraindicaciones son la miastenia gravis, debido a que el CMS reduce la liberación presináptica de acetilcolina a nivel de la unión neuromuscular y la hipersensibilidad conocida a colistina. El tratamiento por sobredosificación tiene como fin la eliminación de colistina mediante diuresis osmótica, diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Mecanismos de acción

El mecanismo de acción del sulfato de colistina consiste en alterar la permeabilidad de la membrana celular de las bacterias. Este proceso se da por las interacciones electrostáticas entre el polipéptido catiónico (colistín) y las moléculas aniónicas de los lipopolisacáridos de la membrana externa de las bacterias Gram negativas, favoreciendo el desarreglo de la membrana celular bacteriana. Es así que el colistín desplaza magnesio (Mg^{+2}) y calcio (Ca^{+2}), lo que desestabiliza la molécula de lipopolisacárido de la parte cargada negativamente, produciendo una alteración de la membrana externa. El resultado de este proceso es un aumento en la permeabilidad de la envoltura celular, fuga del contenido y, subsecuentemente, muerte celular. (FAO & Coria et al., s.f.).

Propiedades y toxicidad

Que los antibióticos pueden causar diarrea es un hecho conocido desde el comienzo del uso de estos agentes. Además de ser una molestia en sí misma, la diarrea puede resultar en otras complicaciones como deshidratación, desbalance electrolítico, malnutrición, contaminación de úlceras por presión y ocasionalmente, perforación intestinal y muerte.

La causa más común de diarrea nosocomial es el *Clostridium difficile*; sin embargo, en la mayoría de los casos de diarrea asociada a antibióticos no se encuentra implicado este microorganismo. Existen otros factores de riesgo para la diarrea por *Clostridium difficile* como la hospitalización prolongada, cirugía gastrointestinal previa, enfermedad grave y comorbilidades, neoplasias y quimioterapia. Las tasas varían drásticamente entre hospitales y dentro de una misma institución, llegando a más de 30 pacientes por cada 1.000 altas.

El uso de antibióticos altera la flora del colon, permitiendo el sobrecrecimiento de *Clostridium difficile*, que produce diarrea a través de la liberación de toxinas A y B, que promueven la apoptosis celular, inflamación, y secreción de fluidos en el colon.

Los antibióticos más implicados en la diarrea por *Clostridium difficile* son las cefalosporinas, fluoroquinolonas, clindamicina, y ampicilina, aunque todos han sido asociados. Generalmente la diarrea comienza la primera semana de administración del antibiótico, pero también puede desarrollarse semanas después. La presentación clínica es altamente variable, pasando desde un portador asintomático a un *shock* séptico por bacteremia secundaria.

Los casos más graves se asocian con colitis pseudomembranosa, perforación intestinal o *shock* séptico. Los pacientes pueden tener varias causas de diarrea, dolor

abdominal, fiebre o leucocitosis; luego es necesario reconocer algunos elementos para sospechar de un paciente con colitis por *Clostridium difficile*:

- (a) inicio de la diarrea después de seis días del inicio de los antibióticos;
- (b) estadía hospitalaria de más de 15 días;
- (c) presencia de leucocitos fecales en deposiciones y;
- (d) heces semi-formadas. El diagnóstico se realiza a través de inmunoensayo enzimático, cultivo de tejido o por el hallazgo de pseudomembranas en la endoscopia.

Se debe evitar el uso de agentes antimotilidad (loperamida, opioides) y suspender el antibiótico causante. El tratamiento óptimo dependerá de la gravedad de la enfermedad. En casos leves a moderados, tanto metronidazol como vancomicina por vía oral, han mostrado similares tasas de respuesta clínica. En los casos severos y refractarios vancomicina oral es la terapia de elección. En casos especialmente graves, con riesgo de perforación de colon, se recomienda la combinación de altas dosis de metronidazol por vía intravenosa e infusiones nasogástricas o enemas de vancomicina. Se encuentran en estudio la terapia con inmunoglobulinas intravenosas y enemas de heces. Con el uso de tigeciclina, las reacciones adversas más frecuentes son las gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos). Considerando este hecho, pacientes con diarrea en tratamiento con el antibiótico no debieran iniciar empíricamente metronidazol o vancomicina oral.

Nefrotoxicidad

La nefrotoxicidad asociada a fármacos representa entre el 18% y el 27% de todos los casos de Insuficiencia Renal Aguda (IRA) en hospitales de Estados Unidos. Las dos principales causas de IRA son la Necrosis Tubular Aguda (NTA) y la enfermedad pre-renal, seguidas de la falla renal aguda sobre crónica, obstrucción urinaria, glomerulonefritis y nefritis intersticial aguda.

Numerosos fármacos son capaces de afectar la función renal, disminuyendo la filtración glomerular, causando NTA, nefritis intersticial, y cristalización en los túbulos

renales. La probabilidad de nefrotoxicidad es mayor en pacientes con comorbilidades o que reciben varios nefrotóxicos.

Los aminoglicósidos son un típico grupo de antibióticos asociados con IRA (7–25%), pero otros agentes incluyen sulfonamidas, b-lactámicos, y aciclovir. El daño se presenta como NTA, normalmente no oligúrica, y la mayoría de las veces completamente reversible. Algunos pacientes requieren diálisis temporal y menos común, diálisis crónica. Factores que contribuyen a la nefrotoxicidad por aminoglicósidos incluyen la dosis, la duración del tratamiento, el uso concomitante de otros nefrotóxicos, y elevados niveles. Incluso con niveles en rangos recomendados puede haber nefrotoxicidad. La dosificación una vez al día en adultos con función renal normal es la mejor estrategia para el tratamiento de infecciones por bacilos Gram negativos, con mejores tasas de respuesta clínica y menor toxicidad.

Los b-lactámicos, fluoroquinolonas, sulfonamidas, vancomicina y rifampicina en ocasiones pueden causar nefritis intersticial, generalmente tras altas dosis o terapias prolongadas. La nefritis intersticial por antibióticos puede ser variable en su presentación clínica y por ello, se debe sospechar de cualquier paciente con un agente potencialmente ofensivo que desarrolla disfunción renal aguda. La presencia de eosinófilos en orina apoyan el diagnóstico, pero está presente en menos de la mitad de los casos. La biopsia renal es el único elemento de diagnóstico concluyente.

Las sulfonamidas y aciclovir pueden cristalizar en los túbulos renales causando insuficiencia renal aguda. Las sulfonamidas también pueden bloquear la secreción tubular de creatinina, aumentando su valor plasmático, sin alterar la tasa de filtración glomerular.

La reacción adversa más frecuente para el colistín es la nefrotoxicidad y, aunque el mecanismo exacto no está del todo claro, se propone un aumento en la permeabilidad de membrana de las células tubulares renales. La efluencia de cationes, aniones y agua causarían edema y lisis celular. Las tasas de nefrotoxicidad han oscilado desde el 100% en estudios más antiguos a un 0% en los más recientes. Las teorías que pueden explicar esta

falta de coherencia incluyen estudios con diferentes poblaciones de pacientes, dosis variables y diferencias en el producto utilizado. La frecuencia y gravedad de nefrotoxicidad es consistente entre pacientes críticos con no-críticos. Además, se observó que la mayoría de los casos son leves y reversibles. Existe un estudio preliminar que demuestra que la coadministración de ácido ascórbico tendría un efecto protector contra la nefrotoxicidad y la apoptosis inducida por colistín.

Usos

Debido a su toxicidad, la colistina ha sido utilizada con escasa frecuencia en salud humana. En los últimos años fue utilizada como antibiótico de reserva para tratar infecciones producidas por bacterias resistentes a carbapenemes. Sin embargo, las polimixinas se emplean en animales de granja para prevenir infecciones y promover su crecimiento. Por ello es importante que la vigilancia de la propagación de mcr-1 no se limite únicamente a la medicina humana, sino que también abarque al ámbito de la medicina veterinaria. El uso de polimixinas en la cría de animales ha favorecido la aparición del plásmido de resistencia a la colistina. En ese sentido, es urgente que el uso de este antibiótico sea limitado al tratamiento de animales afectados clínicamente, y se prohíba su uso como profilaxis bajo el principio de uso responsable de los antimicrobianos.

Betalactámicos

Los betalactámicos son antibióticos de actividad bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática alcanzada, siempre que esta exceda la concentración inhibitoria mínima (CIM) del agente causal; o sea, la concentración mínima de antimicrobiano que inhibe el crecimiento bacteriano. Para la mayoría de los microorganismos sensibles, el betalactámico se comporta como bactericida, porque la concentración bactericida mínima (CBM), o la concentración mínima de antimicrobiano que elimina el 99,9% de los microorganismos viables, es igual o ligeramente superior a la CIM. En las denominadas cepas tolerantes (definidas como aquellas con CBM igual o mayor a 32 veces la CIM) el betalactámico se comporta como bacteriostático. Por otro lado,

la selección de mutantes resistentes durante el tratamiento antibiótico es mucho mayor cuando la concentración del antibiótico es superior a la CIM pero inferior a la CBM. El índice farmacocinético y farmacodinámico que mejor se correlaciona con la eficacia clínica de los betalactámicos es el tiempo (T) durante el que la concentración del antibiótico supera la CIM ($T > CIM$). El valor óptimo de T mayor a la CIM varía según el microorganismo, el antibiótico y las características del sujeto. Por ejemplo, para la mayoría de las infecciones se considera suficiente un T mayor que la CIM superior al 40 o al 50% del intervalo entre dosis. Sin embargo, en sujetos neutropénicos, con meningitis o con microorganismos intrínsecamente resistentes (como *Pseudomonas aeruginosa*) se recomiendan valores superiores al 60% e incluso cercanos al 100%. Los betalactámicos tienen un efecto postantibiótico (EPA) frente a grampositivos de tan solo 2h, y mucho menor frente a gramnegativos, con excepción de los carbapenémicos en las infecciones por *P. aeruginosa* (con un EPA mucho más prolongado). El EPA se define como el tiempo que dura la inhibición del crecimiento bacteriano tras una exposición limitada a un determinado antimicrobiano, una vez que las concentraciones del antibiótico descienden por debajo de la CIM. Esta característica, propia de los antibióticos con acción preferentemente dependiente del tiempo, junto con la corta semivida de eliminación de la mayoría de los betalactámicos, condiciona su posología, lo que hace que se precise su administración varias veces al día para conseguir un T mayor que la CIM óptima. Cuanto más elevada sea la CIM, más difícil será alcanzar y superar durante el tiempo necesario esa concentración tras la administración del antibiótico. En los casos de infecciones por microorganismos sensibles con CIM bajas, este hecho no representa ningún problema, ya que la concentración de antibiótico en sangre y tejidos que se alcanza tras la administración de las dosis habituales de betalactámico supera con creces la CIM. En casos de infecciones por microorganismos con CIM más elevadas, aun en el caso de estar en el teórico rango de sensibilidad, puede ser difícil alcanzar un T mayor que la CIM ideal. La administración del betalactámico en infusión continua o infusión prolongada tras una dosis de carga permite optimizar estos parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, y conseguir concentraciones superiores a la CIM durante mayor tiempo, en comparación con la administración tradicional en bolo. Por otro lado, esta estrategia puede prevenir la selección de mutantes resistentes al disminuir el tiempo en que la concentración de antibiótico es inferior a la CBM. En los últimos años se

han publicado numerosos estudios (muchos de simulación y en menor cantidad clínicos) sobre la administración de betalactámicos en infusión continua con la utilización de diferentes compuestos (piperacilina y tazobactam, meropenem, ceftazidima, cefepima), la mayoría de estos en infecciones por *P. aeruginosa* o por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). La revista EIMC publicó en 2005 una interesante revisión de los estudios realizados hasta el momento.

Descubrimiento

El descubrimiento de la penicilina se atribuye a Alexander Fleming quien, en septiembre de 1928, observó que el crecimiento de *Staphylococcus aureus* en algunos de los tubos de ensayo utilizados para el cultivo se inhibía ante la presencia del hongo *Penicillium notatum*. Este hongo producía una sustancia capaz de impedir el crecimiento no solo de diferentes tipos de estafilococos, sino también de muchos estreptococos. En 1930, Cecil George Paine, un joven microbiólogo, utilizó por primera vez la penicilina como tratamiento tópico en varios sujetos con infecciones cutáneas (sicosis) y ocular (endoftalmía neonatal). Sin embargo, debido a problemas de estabilidad química, el primer tratamiento parenteral con penicilina (de autoría discutida), tuvo que esperar hasta 1940. Aun ahora, después de casi 70 años, los betalactámicos son los antimicrobianos más prescritos, tanto en atención primaria como en los hospitales. A pesar de que no se dispone de ningún betalactámico realmente nuevo desde hace más de 2 décadas, el aumento incesante de las resistencias y de los avances en el conocimiento de sus mecanismos moleculares ha condicionado la existencia de una gran cantidad de información en la literatura médica sobre cada uno de los componentes de esta familia de antibióticos. Quizás la gran novedad en los últimos años es el interés creciente sobre la administración de betalactámicos en infusión continua, como parte de una estrategia terapéutica que busca optimizar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de estos antibióticos en el tratamiento de algunas infecciones producidas por microorganismos con sensibilidad reducida. (S., Vadillo, pp. 327-337).

Estructura química

La presencia del anillo betalactámico define químicamente a esta familia de antibióticos. Además, este determina el mecanismo de acción (inhibición de la síntesis de la pared celular), la escasa toxicidad directa (actúa sobre la pared celular del microorganismo que no está presente en la célula eucariota animal) y el principal mecanismo de resistencia (las betalactamasas) de esta gran familia de antibióticos. No obstante, para que el betalactámico sea activo, es preciso que esté unido a otros radicales (habitualmente otros anillos). La asociación de diferentes tipos de cadenas lineales, junto con las características propias de este esqueleto básico formado por los 2 anillos (llamado núcleo), modifica las propiedades del compuesto resultante y da lugar a los diferentes grupos de antibióticos betalactámicos: penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactamas e inhibidores de las betalactamasas. Dentro de cada grupo, pequeñas alteraciones en la estructura química son capaces de modificar las características del antibiótico, como el espectro, la afinidad por determinados receptores o la resistencia a las betalactamasas.

Mecanismos de acción

Los antibióticos betalactámicos son agentes bactericidas que producen su efecto principalmente a través de 2 mecanismos: inhibición de la síntesis de la pared bacteriana e inducción de la autólisis bacteriana. La pared bacteriana es una estructura que envuelve las bacterias de todos los géneros, excepto las micoplasmas; se sitúa por fuera de la membrana citoplásmica y está compuesta principalmente por una proteína llamada “peptidoglucano”. En las bacterias grampositivas, la pared celular es gruesa y su componente principal es esa proteína. Las bacterias gramnegativas tienen una pared más fina y compleja, que consta de una membrana externa formada por lípidos y proteínas, y de una capa interna delgada de peptidoglucano. Las bacterias ácido alcohol resistente tienen una pared similar a la de los microorganismos grampositivos, pero con una capa de peptidoglucano fina y, por fuera, una capa muy rica en lípidos.

Los antibióticos betalactámicos inhiben el crecimiento bacteriano, interfiriendo con la reacción de transpeptidación de la síntesis de pared bacteriana. El mecanismo preciso por el cual la penicilina es bactericida es desconocido; aunque la estimulación de la producción de radicales hidroxilo-deletéreos, que dañan de manera irreversible la célula bacteriana,

parece ser la vía final común de los antibióticos bactericidas, incluyendo a los betalactámicos.

La pared celular es una capa externa rígida que se encuentra únicamente en las especies bacterianas. Envuelve completamente la membrana citoplasmática, manteniendo la forma e integridad, y previene la lisis bacteriana por la gran presión osmótica. La pared celular está compuesta por un complejo enlace cruzado de polímeros de polisacáridos, polipéptidos y péptidoglicanos (mureína y mucopéptidos). Los polisacáridos contienen alternadamente aminoazúcares, N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico. El péptido aminoácido está ligado al azúcar ácido Nacetilmurámico. Estos péptidos poseen la terminación D-alanil-D-alanina. La proteína fijadora de penicilina (enzima PBP) remueve la alanina terminal en el proceso de formación del enlace con el péptido siguiente. Los enlaces cruzados confieren a la pared celular su estructura rígida. Estos agentes se unen a su objetivo, proteína fijadora betalactámica (a veces llamada proteína fijadora de penicilinas). Estas proteínas fijadoras tienen un sitio serina activo, los medicamentos forman un enlace covalente con este sitio con el grupo carbonilo del anillo betalactámico. Esta fijación, a veces, tiene efecto directo en la morfología de los organismos. Por ejemplo, en las bacterias gramnegativas, la unión a la proteína fijadora de penicilinas (PBP)-2 ocasiona que el organismo adquiera una forma esférica, mientras que la unión a las PBP-1 resulta en la formación de largas cadenas de organismos. Generalmente la alta afinidad a la PBP-1 conduce a una rápida muerte del organismo, a veces acompañada de lisis bacteriana. La unión a PBP1 (1a o 1b) lleva a la activación del ácido N-acetilmurámico amidasa, el cual destruye la pared bacteriana, resultando en lisis.

Propiedades y toxicidad

Las betalactámicos pueden producir efectos tóxicos, especialmente en dosis altas. Uno ampliamente conocido, que comparten los miembros de esta familia, es la toxicidad en el sistema nervioso central por penicilina, tanto a grandes dosis intravenosas (más de 50 millones de unidades de penicilina) 19 o por inyección intraventricular directa. Se piensa que las crisis convulsivas se relacionan con la fijación de las penicilinas al sitio de fijación del ácido gama amino butírico, evitando así la unión del GABA a su receptor, resultando en

una falta de inhibición. La penicilina G raramente puede producir hipercaliemia cuando es administrada en dosis altas a pacientes con insuficiencia renal.

Estos fármacos actúan sobre sustratos enzimáticos no presentes en las células eucariotas del hombre o de los animales. Poseen una cierta acción irritativa directa sobre el aparato digestivo y sobre el músculo o la vena, dependiendo de la vía por la que se administran, pudiendo causar flebitis o miositis. En cambio, su especial estructura favorece la aparición de manifestaciones de hipersensibilidad: exantemas, edemas, hemólisis, hemocitopenias y raros accidentes generales graves como el shock anafiláctico. Se han calculado en 1/104-1/105 los accidentes graves por hipersensibilidad, en especial con la administración vía parenteral de penicilina. La hipersensibilidad puede ser cruzada entre los betalactámicos, particularmente entre las penicilinas con carbapenemas y cefalosporinas (5-15%), pero no está demostrada entre las penicilinas y los monobactanes. Pueden causar acciones adversas por disbacteriosis, con colonización y superinfección por bacterias endógenas resistentes u hongos, pudiendo manifestarse por trastornos digestivos o vaginales. Las disbacteriosis están en relación directa con la amplitud del espectro antibiótico, con la dosis y con la concentración del antibiótico en las mucosas y la piel, colonizadas por flora normal. Pueden aparecer convulsiones y crisis mioclónicas si se utilizan dosis elevadas, sobre todo en pacientes con alteración de la función renal. En este sentido, el imipenem posee una mayor capacidad irritativa sobre el sistema nervioso central que el resto de betalactámicos. (Salud., Resistencia antimicrobiana en las Américas: magnitud del problema y su contención (Vol. 1). , 2000).

Los antibióticos betalactámicos inhiben el crecimiento bacteriano, interfiriendo con la reacción de transpeptidación de la síntesis de pared bacteriana. El mecanismo preciso por el cual la penicilina es bactericida es desconocido; aunque la estimulación de la producción de radicales hidroxilo deletéreos, que dañan de manera irreversible la célula bacteriana, parece ser la vía final común de los antibióticos bactericidas, incluyendo a los betalactámicos.

Usos

El amplio margen terapéutico de los betalactámicos permite la utilización de dosis elevadas en infecciones graves o producidas por organismos con sensibilidad disminuida, con buena tolerancia. La gran mayoría requiere ajustes moderados de dosis en pacientes con insuficiencia renal, mientras que solo la mezlocilina y la cefoperazona requieren ajustes en pacientes con insuficiencia hepática. Las guías de uso práctico, en especial si recogen datos locales, son muy útiles en el manejo diario de pacientes.

Los antibióticos típicamente se utilizan en tres situaciones: profilaxis, tratamiento empírico y tratamiento definitivo. La profilaxis antimicrobiana es comúnmente utilizada por los clínicos para la prevención de numerosas enfermedades infecciosas. El tratamiento empírico es empleado para iniciar el manejo de una infección, frecuentemente sin una identificación certera del patógeno o patógenos responsables; decisión influenciada por la enfermedad que se estén considerando, la susceptibilidad del paciente y el ambiente en el que dicha infección ocurrió. La terapia empírica antibacteriana es la piedra angular del tratamiento de infecciones severas que ponen en peligro la vida. Se ha establecido que el retraso en el inicio de la antibiòticoterapia, o la selección del antibiòtico inadecuado se relacionan fuertemente con un peor pronòstico. El tratamiento definitivo se dirige específicamente contra el o los patògenos responsables, al identificarlos plenamente. El objetivo del tratamiento definitivo es brindar una oportunidad óptima de curación con la utilización del agente más seguro, de espectro más reducido posible y con mejor costo-beneficio. En algunos casos, el tratamiento definitivo requiere la combinación de 2 o más medicamentos administrados de manera simultánea para potenciar el efecto de los fármacos (o sinergia), lograr la actividad bactericida necesaria o prevenir el desarrollo de resistencia.

Profilaxis antimicrobiana: puede ser utilizada efectivamente para prevenir enfermedades; su uso debe ser limitado y específico, con indicaciones bien establecidas; se deben evitar la elevación de los costos, toxicidad y resistencia antimicrobiana. La profilaxis

puede ser primaria, para prevenir la ocurrencia de alguna infección; o secundaria, para prevenir la recurrencia o reactivación de una infección.

La profilaxis primaria contra fiebre reumática incluye un tratamiento antibiótico oportuno y apropiado para la faringoamigdalitis por estreptococo beta hemolítico a base de penicilina G procaínica (el fármaco de elección). Este fármaco es, así mismo, el tratamiento de elección para la profilaxis secundaria; la cual debe ser considerada por al menos 10 años, o hasta los 40 años de edad en pacientes con endocarditis y enfermedad valvular persistente. La profilaxis debe continuarse incluso después del reemplazo valvular quirúrgico (1.2 millones UI cada 4 semanas, 3 semanas en caso de pacientes con alto riesgo). La guía de la Asociación Americana del Corazón para la prevención y manejo de la endocarditis 2007, recomienda la profilaxis antibiótica únicamente para pacientes con factor de riesgo alto para desarrollar endocarditis bacteriana y solo para procedimientos dentales seleccionados. La profilaxis antimicrobiana es razonable para pacientes que serán sometidos a procedimientos invasivos del tracto respiratorio, que incluyan incisión o biopsia de la mucosa respiratoria, y que tengan alto riesgo de desarrollar endocarditis bacteriana o sus complicaciones. Los esquemas profilácticos recomiendan administrar una dosis de alguno de los siguientes antibióticos, previo a la realización de procedimientos dentales o previo a la realización de procedimientos invasivos de la vía respiratoria y del tracto urinario. La profilaxis antimicrobiana contra meningococo debe ofrecerse a las personas en contacto con pacientes con meningitis por *Neisseria meningitidis*, incluyendo cohabitantes de la misma casa, personal a cargo de los cuidados del paciente y aquellos expuestos a secreciones infectadas (respiración boca a boca, intubación endotraqueal y quienes manipulen el tubo endotraqueal).

Sulfonamidas

Las sulfonamidas fueron las primeras drogas eficaces empleadas para el tratamiento sistémico de infecciones bacterianas en el ser humano. Les caracteriza compartir una estructura química similar al ácido para-amino-benzoico (PABA).

La evolución en la investigación, con la aparición de nuevos agentes, limitó su uso. Actualmente el cotrimoxazol aumenta su interés clínico. Este es una combinación a dosis

fijas de sulfametoxazol (SMX) con trimetoprim (TMP). Inicialmente aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para su uso en: infección urinaria crónica, neumonía por *Pneumocystis carinii*, shigelosis y otitis media, posteriormente se le asignó otros usos. (Pérez., 2005).

Descubrimiento

Las sulfonamidas fueron los primeros en desarrollar fármacos eficaces como antimicrobianos y pavimentaron el camino para la revolución de los antibióticos en la medicina humana y veterinaria. (Casellas, 2011). El primero de las sulfamidas fue el denominado Prontosil, que es un profármaco. Los experimentos con Prontosil comenzaron en 1932 en los laboratorios de la Bayer, para entonces componente de la enorme empresa química alemana IG Farbenindustrie AG. El Prontosil es un colorante azoico que contiene un grupo sulfonamídico, descubierto por un equipo bajo la dirección general del ejecutivo de la Farben, Heinrich Hoerlein, sintetizado por el químico de la Bayer Josef Klarer y probado bajo la dirección del médico/investigador Gerhard Domagk. La primera comunicación oficial sobre el descubrimiento revolucionario no se publicó hasta 1935, más de dos años después de que el medicamento fue patentado por Klarer y su socio de investigaciones Fritz Mietzsch.

El Prontosil fue el primer medicamento descubierto que efectivamente podría tratar una amplia gama de infecciones bacterianas en el interior del cuerpo. Tenía una fuerte acción de protección contra las infecciones causadas por estreptococos, incluidas las infecciones de la sangre, fiebre puerperal, y la erisipela, y poseía un menor efecto sobre las infecciones causadas por otros cocos. Sin embargo, no tuvo efecto en absoluto *in vitro*, ejerciendo su acción antibacteriana solo en animales vivos. Se descubrió luego por un equipo de investigadores franceses, liderados por Ernest Fourneau, en el Instituto Pasteur, que el fármaco se metaboliza en dos porciones dentro del cuerpo, liberando del tinte que era la parte inactiva, un compuesto más pequeño, incoloro y activo llamado "sulfanilamida". El descubrimiento ayudó además a establecer el concepto de "bioactivación".

El resultado fue un favoritismo global por la sulfa. Por varios años, a finales de los años 1930, cientos de empresas fabricaron decenas de miles de toneladas de diversas formulaciones de la sulfa. Ello, aunado a la inexistencia de requisitos de ensayos farmacológicos previos, llevó al «desastre del elixir sulfanilamida» en el otoño de 1937, en el que al menos 100 personas resultaron envenenadas con dietilenglicol. Esto condujo a la aprobación, en los Estados Unidos de América, de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de 1938. Por ser el primer antibiótico y el único efectivo disponible en los años previos a la penicilina, las sulfonamidas continuaron prosperando a través de los primeros años de la Segunda Guerra Mundial. Se le atribuye haber salvado la vida de decenas de miles de pacientes, incluyendo a Franklin Delano Roosevelt Jr. (hijo del presidente Franklin Delano Roosevelt), en 1936, y a Winston Churchill. La sulfa tenía un papel central en la prevención de infecciones de heridas durante la guerra. El polvo de sulfa era parte del botiquín de primeros auxilios de los soldados estadounidenses, y se les decía que esparcieran el polvo sobre cualquier herida abierta.

Muchos miles de moléculas que contienen la estructura de la sulfanilamida se han creado desde su descubrimiento, obteniéndose formulaciones mejoradas con mayor eficacia y menos toxicidad. Las sulfamidas todavía se utilizan mucho para afecciones como el acné, la Infección urinaria, y están recibiendo un renovado interés para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias resistentes a otros antibióticos.

Estructura química

El compuesto base de las sulfonamidas es la sulfanilamida, cuya estructura es similar al PABA, factor requerido por las bacterias para la síntesis del ácido fólico. Importa el grupo amino libre en posición 4, pues se relaciona con su actividad. Las sustituciones a nivel del radical sulfonilo modifican las características farmacocinéticas, pero no la actividad antibacteriana. Las sustituciones en el grupo amino en posición 4 dan compuestos de menor absorción intestinal.

Mecanismos de acción

Las sulfonamidas son análogos estructurales y antagonistas del PABA (ácido para amino benzoico) e impiden la utilización de este compuesto para la síntesis de ácido fólico. Este a su vez actúa en la síntesis de timina y purina. Esta acción se ejerce compitiendo por la acción de una enzima bacteriana responsable de la incorporación de PABA al ácido dihidropterico, precursor del ácido fólico.

Las células de los mamíferos requieren ácido fólico preformado, ya que no pueden sintetizarlo y, por lo tanto, no son atacadas.

El efecto sinérgico de las sulfonamidas asociadas a trimetoprim se debe a la inhibición secuencial de esta vía metabólica.

Propiedades y toxicidad

Entre los efectos tóxicos más comunes se pueden mencionar los siguientes:

- ✓ Reacciones de hipersensibilidad: a nivel cutáneo se observan desde eritemas leves a dermatitis necrotizante, eritema multiforme, síndrome de Steven Johnson. Otras reacciones son: vasculitis y reacciones sistémicas de tipo anafilaxia severa.
- ✓ Trastornos digestivos: náuseas, vómitos, diarrea.
- ✓ Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica en pacientes con déficit de glucosa-fosfato deshidrogenasa., anemia megaloblástica (por su acción antifólica), aplasia medular.
- ✓ Trastornos hepáticos: desde alteraciones leves a necrosis hepatocítica. Alteraciones renales: obstrucción de la vía urinaria.
- ✓ No deben usarse en el último mes de embarazo, por el riesgo de kernícterus.

Usos

Las sulfonamidas tienen actualmente escasa aplicación clínica. Por eso se hará especialmente referencia al uso de la asociación TMP/SMX o cotrimoxazol.

- Infecciones urinarias no complicadas producidas por gérmenes sensibles. Dado el alto nivel de resistencia que han adquirido los uropatógenos al cotrimoxazol, no se aconseja para el uso empírico, sino después de conocido que el germen es sensible. El éxito en el tratamiento se relaciona con la alta concentración de la droga en orina y tejido renal, la erradicación de los gérmenes del reservorio vaginal y la reducción de la adherencia bacteriana al mismo en bajas concentraciones.
- Prostatitis bacterianas agudas o crónicas, por gérmenes sensibles.
- Empuje de bronquitis crónica por gérmenes que probaron ser sensibles.
- Lo mismo para sinusitis y otitis agudas.
- Es de elección para tratar y prevenir la pneumocistosis en SIDA.
- También lo es en infecciones intestinales.
- por *Isopora bellis* y *Cyclospora*.
- Infecciones gastrointestinales. *Salmonella* spp. es aún sensible en nuestro medio. En cambio, *Shigella* ha mostrado una resistencia en aumento a esta droga, por lo que se seleccionan las fluorquinolonas para tratamiento empírico.
- Es una alternativa para la diarrea del viajero.
- Puede estar indicado en casos seleccionados de meningitis.
- Infecciones por *S. maltophilia* (aun sensible en nuestro medio).

La sulfonamida es el tratamiento clásico de infecciones por *Nocardia* spp. Asociada a pirimetamina, constituye el plan de elección para tratar la toxoplasmosis y malaria cloroquinorresistente. Puede ser una alternativa para tratar infecciones intestinales.

No se recomienda el uso de estos agentes para tratar faringitis estreptocócicas o infecciones por enterococos. Para el tratamiento tópico de infecciones de piel y tejidos

blandos, ocasionadas por estreptococos o estafilococos existen opciones más fiables y eficaces.

Microorganismos que presentan resistencia en animales

Salmonella

Salmonella es un género de bacilos gramnegativos que pertenece a la familia Enterobacteriaceae. Hasta la fecha se han identificado más de 2500 serotipos diferentes en dos especies, a saber: Salmonella bongori y Samonella entérica. Salmonella es una bacteria omnipresente y resistente que puede sobrevivir durante varias semanas en un ambiente seco y varios meses en agua.

Si bien todos los serotipos pueden causar la enfermedad en el ser humano, unos pocos son específicos de algunos huéspedes y pueden alojarse solo en una o en unas pocas especies animales, por ejemplo, Salmonella entérica serotipo Dublin en vacunos, y Salmonella entérica serotipo Choleraesuis en porcinos. Cuando esos serotipos particulares provocan la enfermedad en las personas suelen ser invasivos y pueden ser mortales.

La salmonelosis, que generalmente se caracteriza por la aparición brusca de fiebre, dolor abdominal, diarrea, náusea y, a veces, vómitos, es una enfermedad provocada por Salmonella. Las salmonelas están muy presentes en animales domésticos y salvajes. Son prevalentes en animales comestibles como las aves de corral, los porcinos y vacunos, y también en mascotas, como gatos, perros, pájaros y reptiles como las tortugas.

Las salmonelas pueden atravesar toda la cadena alimentaria, desde los piensos para animales y la producción primaria hasta los hogares o los establecimientos e instituciones de servicios de comidas. Por lo general, las personas contraen la salmonelosis a través del consumo de alimentos contaminados de origen animal (principalmente huevos, carne, aves de corral y leche), aunque también hay otros alimentos que se han vinculado a la transmisión, como por ejemplo las hortalizas contaminadas por estiércol. También pueden transmitirse entre las personas por vía fecal-oral. Además, se pueden producir casos cuando

las personas entran en contacto con animales infectados, incluidas las mascotas. A menudo, esos animales no presentan signos de enfermedad.

Etiología

Deriva del griego “aitiología” que quiere decir “dar una razón para”; se conoce como “Etiología” a la ciencia encargada del estudio y análisis de las causas o procedencias de las cosas. Este concepto es utilizado mayormente en la medicina para, de esta forma, detectar la causa de las enfermedades partiendo del punto de haber conocido sus efectos y el porqué de los mismos. Desde los inicios en que las personas visitan los doctores, el mismo médico hace las preguntas de rigor para detectar la causa del porqué de la enfermedad por la cual asiste el paciente, y es allí donde entra en plenitud el concepto de “Etiología”, el cual utilizará el galeno para saber dónde, cuándo, y desde qué instante siente los síntomas.

A las diferentes enfermedades a las cuales no se les conoce una causa determinada, se dice que no se conoce su Etiología al momento de diagnosticar al paciente o el estudio de las muestras, según sea el caso. La Etiología es fundamental en caso de existir una enfermedad no conocida o un brote, el cual sea nuevo, porque, una vez que sea detectada la procedencia y causa, se hará más fácil buscar una cura o una medicina preventiva.

Según la historia de la humanidad, la Etiología fue la época de oro del llamado “Islam”, porque fue el momento donde se iniciaron los estudios serios de esta ciencia para determinar, descubrir, tratar y erradicar las enfermedades que conocemos hoy en día como epidemias o pandemias.

Etiología en medicina

En la medicina, la etiología se refiere al estudio o búsqueda del origen de una enfermedad, con el fin de encontrar un diagnóstico y tratamiento adecuado para la misma. Para lograr lo anterior, lo primero que realiza el especialista es un pequeño interrogatorio al paciente, donde hace constar preguntas como: antecedentes familiares, preguntas personales, motivo de su consulta, síntomas que posee, entre otros.

En el siglo XIX se llegó a la conclusión de que las causas de las enfermedades pueden ser por:

- Medio ambiente.
- Agente, que puede ser físico, como: un accidente de tránsito, o infeccioso, bien sea por una bacteria, virus, parásito, entre otros.
- Huésped, organismo que puede ser infectado por un agente.

Asimismo, existen enfermedades en que la etiología aún no está comprobada, y puede ser por múltiples causas, como el cáncer.

Patogenia

La Patogenia es una rama de la Patología que se dedica a analizar el origen de un estado morbo. Su finalidad es estudiar los acontecimientos que se desencadenan a partir de la acción de un factor etiológico, y que llegan hasta la manifestación de la enfermedad.

También conocida como “Nosogenia”, la Patogenia investiga el surgimiento y el desarrollo de las afecciones. Gracias a la Patogenia, es posible conocer la etiología del malestar (es decir, su origen) y comprender por qué se producen los síntomas que evidencia el paciente. La patogenia se complementa con la fisiopatología, orientada específicamente al modo de funcionar del organismo al desarrollarse el trastorno de salud.

Lo que realiza la Patogenia, en definitiva, es estudiar el proceso que lleva a ciertos factores de tipo mórbido a ejercer una influencia sobre el cuerpo de una persona, ocasionando lo que conocemos como “enfermedad”. Para abordar la Patogenia, es posible centrarse en el apartado funcional (la fisiopatología) o en las cuestiones morfológicas (la patología en su sentido más general).

Esto nos lleva también, por tanto, a hacer referencia a lo que se conoce como “microorganismo patógeno”. Este lo podemos definir como aquel que tiene la capacidad no solo para entrar en el hospedador (persona, animal...), sino también para evitar o destruir

las defensas del mismo; sin olvidar tampoco que luego eso permitirá que se multiplique y que definitivamente tome “posesión” y se asiente en el mencionado hospedador.

Es importante resaltar que cada enfermedad tiene su propia patogenia. La psoriasis, la tuberculosis, la diverticulosis y la sífilis, por citar solo algunos ejemplos, son trastornos que se desencadenan por diferentes motivos, los cuales pueden estudiarse de acuerdo con su patogenia.

Si, por ejemplo, nos encontramos con que existe la patogenia de la rabia, de la artritis o del ébola, al igual que de otras enfermedades; en el caso, por ejemplo, de la patogenia de la fibrilación auricular, podemos decir que la misma establece que esta enfermedad de tipo progresivo se puede producir fundamentalmente por tres tipos de causas:

- Factores de riesgo, como la diabetes o la hipertensión. (Falcón, N., 2010).

- Causas cardíacas, como infartos o insuficiencias de diversa índole.

- Causas no cardíacas, como el consumo de alcohol, la apnea o problemas de funcionamiento del tiroides.

Las enfermedades que afectan a los animales, y que son investigadas y tratadas por los veterinarios, también tienen su patogenia. En el caso de la Veterinaria, la noción tiene el mismo alcance que en la Medicina, vinculado al origen y el desarrollo del trastorno.

Mecanismos de invasión

Desde la puerta de entrada colonizada, unas pocas especies causan daño mediante las toxinas secretadas que actúan a distancia en otros tejidos, pero sin provocar invasión. El clásico ejemplo de proceso exclusivamente toxigénico es *Corynebacterium diphtheriae*. Esta bacteria se adhiere a la faringe donde se reproduce localmente, pero excreta una toxina diftérica que a través de la sangre alcanza el corazón, riñón y otros tejidos, provocando los síntomas de la difteria. Otras especies patógenas, tras colonizar un epitelio, lo invaden extendiéndose a los tejidos adyacentes y provocando una invasión cada vez más extensa.

Streptococcus pyogenes, por ejemplo, desde la epidermis se extiende por continuidad hacia la dermis, fascias e incluso al hueso.

Cuadro clínico

La inflamación de la mielina en el sistema nervioso periférico lleva rápidamente a la parálisis flácida, con o sin compromiso del sensorio o del sistema autonómico. La distribución es comúnmente ascendente, afectando primero a los miembros inferiores. Los pacientes sienten debilidad en las piernas (piernas de hule), con o sin disestesias (adormecimiento/hormigueo). La enfermedad progresa a brazos o a los músculos de la cara en horas o días.

Frecuentemente los pares craneales inferiores serán afectados; esto origina la debilidad bulbar, dificultad en el movimiento de los ojos, visión doble, dificultad al tragar. La gran mayoría de pacientes requiere hospitalización y aproximadamente el 30% requiere ventilación asistida.

El daño del sensorio toma la forma de pérdida de la propiocektividad y arreflexia (pérdida de reflejos). La disfunción vesical ocurre en casos graves, pero es transitoria. Inicialmente hay fiebre y otros síntomas constitucionales, pero si están presentes después del período inicial, debe pensarse en otra entidad.

La pérdida de la función autonómica es común en los casos severos, manifestando grandes fluctuaciones en la presión arterial. También aparece hipotensión ortostática y arritmias cardíacas. El dolor también es frecuente, especialmente en los músculos debilitados (los pacientes normalmente lo comparan con el dolor experimentado a causa del ejercicio intenso). Son autolimitantes y deben ser tratados con analgésicos comunes.

Campylobacter

El *Campylobacter* es un germen (bacteria) que infecta el intestino en personas y animales. La enfermedad que causa (llamada “campilobacteriosis”) es una de las causas más comunes de infección del intestino. La mayoría de las personas infectadas con

campylobacter no desarrollan problemas médicos serios. Sin embargo, en casos raros, la infección se puede propagar a otras partes del cuerpo, como a la sangre.

¿Cuáles son los síntomas de campilobacteriosis?

Los síntomas más comunes son diarrea (algunas veces con sangre), dolor abdominal (estómago), cansancio, fiebre, náusea y vómitos. Los síntomas pueden aparecer dentro de 1 a 10 días, pero por lo general empiezan de 2 a 5 días después de haber ingerido los gérmenes. En personas con buena salud, los síntomas usualmente duran de 1 a 4 días, pero a veces duran más tiempo. Si alguien tiene alguno de los síntomas mencionados anteriormente, debe ver a un médico.

¿Cómo se propaga el campylobacter?

Los gérmenes de campylobacter tienen que ser ingeridos para causar la enfermedad. Usualmente, esto pasa cuando se comen alimentos contaminados con los gérmenes de campylobacter y los cuales no se cocinaron correctamente o no fueron pasteurizados (tratamiento para destruir los gérmenes). También puede pasar si alguien toma agua contaminada. El campylobacter se puede encontrar en el excremento (heces) de personas infectadas. La campilobacteriosis se puede propagar de una persona a otra, si la persona infectada prepara la comida para otras personas sin haberse lavado bien las manos después de usar el inodoro. La infección a veces se propaga en centros de cuidado de niños y en otras instituciones, porque los niños pequeños o adultos con incapacidades no siempre pueden lavarse bien las manos. Las personas también pueden infectarse a través de sus animales domésticos, especialmente perritos o gatitos.

¿Cuáles alimentos están contaminados mayormente?

Los gérmenes de campylobacter se encuentran frecuentemente en productos derivados de animales que no están cocinados, tales como las aves (pollo, pavo y otros), y en la leche sin pasteurizar. Algunas personas han sido infectadas al comer mariscos crudos.

Sin embargo, si los alimentos se cocinan completamente y se procesan, esto destruye la bacteria y así se elimina el peligro de contaminación. ¿Pueden los animales propagar el campylobacter?... ¡Sí!... Los gérmenes de campylobacter se han encontrado en el excremento (heces) de los animales domésticos y animales de granja (incluyendo ganado, aves, gatos y perros), estén o no enfermos. La bacteria también se ha encontrado en animales salvajes. Por lo tanto, es muy importante el lavarse bien las manos con agua y jabón después de haber tocado los animales o su excremento. ¿Cómo se diagnostica y cuál es el tratamiento para campilobacteriosis? Su médico, enfermera, o centro de salud deberá enviar una muestra de su excremento a un laboratorio. El laboratorio hace que los gérmenes se reproduzcan y los analizan para ver si hay gérmenes de campylobacter. Esta prueba toma varios días. La mayoría de las personas se recuperan sin tratamiento, pero algunas personas se pueden enfermar de gravedad. Si una persona cree que ella o alguien en su familia tiene esta enfermedad, debe ver a un médico o ir a un centro de salud inmediatamente. Se trata con antibióticos a las personas que se enferman por un tiempo más largo de lo normal, o cuya situación de trabajo o vivienda aumentan el riesgo de infectar a otros. (<http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/campylobacter/>, s.f.).

Datos históricos

Los primeros aislamientos de especies del género *Campylobacter* fueron realizados en el área de la microbiología veterinaria, en 1909 y 1913. Mac Fadyean y Stockmann, y posteriormente Smith, en 1918, establecieron la participación de una bacteria microaerófila en el aborto del ganado bovino y ovino, de morfología similar al género *Vibrio*, por lo que se lo llamó “*Vibrio fetus*”. En 1931, Jones y Little aislaron, a partir de bovinos con disturbios intestinales, un vibrión microaerófilo, al que denominaron “*Vibrio jejuni*”. En 1944, Doyle describió un vibrión aislado del intestino de cerdos con diarrea, y lo denominó “*Vibrio coli*”. La primera asociación entre vibriones microaerófilos y diarrea en el hombre fue sugerida por Levy en 1946, cuando realizó un estudio en un brote de gastroenteritis sobre 357 pacientes en un penal en Illinois, observando en exámenes directos la presencia

de vibrios en el 20% de las muestras. En 1957, E. King, estudiando las características de estos vibrios aislados de diferentes fuentes, estableció que no todos correspondían a *Vibrio fetus*; determinó dos grupos con características serológicas y bioquímicas diferentes, mientras algunos eran capaces de crecer a 25 y 37°C, otros lo hacían a 42°C. A estos últimos los consideró relacionados, y comprobó que eran agentes causantes de diarrea aguda. En 1963, Sébald y Veron propusieron la creación del género *Campylobacter*. Butzler y Skirrow, Bolton y Robertson, Blaser. y col. desarrollaron medios selectivos que permitieron aislar estos microorganismos con relativa facilidad y establecer su participación en diferentes cuadros infecciosos en el hombre.

La primera descripción de bacterias que podrían pertenecer al género *Campylobacter* parece datar de 1886, por parte de Escherich, quien observó microscópicamente bacterias con formas espirales en heces de niños afectados, por lo que las denominaban “cholera infantum”. Sin embargo, la primera descripción probablemente verdadera de *Campylobacter* proviene de 1909, en un estudio por parte de McFadyean y Stockman a partir de muestras de abortos en ovejas. En dicho estudio, se describía una bacteria con morfología vibrionácea, que se aislaba con mucha frecuencia en fetos abortados de ovejas y otro tipo de ganado. Posteriores estudios fueron capaces de aislar bacterias con la misma morfología, siempre a partir de abortos animales. Debido a las pérdidas económicas que causaba en el ganado vacuno y ovino, ya que provocaba abortos e infertilidad en las hembras, esta bacteria se estudió en sus inicios en un ámbito puramente veterinario. Su primera denominación fue en el año 1919, conociéndose como “*Vibrio foetus*”, y en el año 1959 se distinguían dos subespecies de *V. fetus*: *V. fetus intestinalis* y *V. fetus venerealis*. Esta diferenciación se realizó con base en la diferente bioquímica y patogenicidad de ambas subespecies.

Dentro del género *Campylobacter*, la especie más estudiada y predominante en gastroenteritis en humanos, *Campylobacter jejuni*, fue descrita como “*Vibrio jejuni*” por primera vez en 1931, por Jones y colaboradores, aunque no en casos clínicos, sino a partir

de muestras de origen vacuno en ganado afectado de disentería. La primera descripción documentada de infección en humanos por *Campylobacter*, proviene del estudio de un brote, asociado al consumo de leche, en los reclusos de dos cárceles en EE.UU. en 1938. La denominación de “*Campylobacter*” (del griego *kampulos*: curvado y *bacter*: bastón) fue propuesta por Sebald y Véron en 1963.

El paso crucial para la descripción, cultivo y aislamiento de especies del género *Campylobacter* a partir de heces o sangre de pacientes fue el empleo de técnicas de filtración y de medios de cultivo selectivos. Así, podemos considerar que a partir de los trabajos de Butzler y Dekeyser en la década de los 70, comenzó el aislamiento de forma rutinaria de aquellas especies de *Campylobacter* que causan infección intestinal. Finalmente, a mediados de la década de los 80 se estableció que, sorprendentemente, y pese a haber sido ignorado en la microbiología clínica por tantas décadas, *Campylobacter jejuni* era la principal causa de gastroenteritis bacteriana en el hombre.

En los inicios del aislamiento de especies del género *Campylobacter* se usaron medios de tipo selectivo, diseñados de forma principal para *C. jejuni* y *C. coli*. Estos medios pueden provocar un infra-aislamiento de otras especies del género *Campylobacter* causantes de gastroenteritis en el hombre. Estudios basados en metagenómica han encontrado una cantidad considerable de ADN perteneciente a *Campylobacter* spp. en muestras de heces en las que, posteriormente, ha sido imposible realizar el aislamiento de ninguna especie de *Campylobacter* mediante medios selectivos. En la actualidad se recomienda no aislar *Campylobacter* por medios selectivos de forma exclusiva, sino apoyarnos también en métodos de filtración. De hecho, en el año 2000 se propuso el denominado “Cape Town protocol” para el aislamiento de especies de *Campylobacter*, basándose en métodos de filtración y medios sin antibióticos. Con este protocolo no solo se consigue el aislamiento de especies generalmente sensibles a los antibióticos utilizados en los medios selectivos más comúnmente usados, sino que incluso se aumenta el porcentaje de aislamientos positivos en las dos especies principales (*C. jejuni* y *C. coli*). Gracias a las técnicas de filtración se ha asociado la presencia de *Campylobacter concisus* con el síndrome de colon irritable, o incluso un incremento significativo en el aislamiento de *C.*

upsaliensis a partir de heces de pacientes con gastroenteritis, dos especies que de forma rutinaria no son aisladas en microbiología clínica. Actualmente se proponen mejoras técnicas, mediante el uso de filtros hidrofóbicos de 0.45 micras o similares. También son recomendables, aún con las limitaciones económicas que conllevan, aquellos métodos de aislamiento basados en técnicas inmunológicas.

Características del género

Las características del género *Campylobacter* han sido reescritas por VanDamme y colaboradores en el año 2010 al incorporar la especie *Bacteroides ureolyticus* (ahora denominada como *Campylobacter ureolyticus*) al género *Campylobacter*. Las bacterias pertenecientes al género *Campylobacter* son bacilos Gram negativos de aspecto delgado, no formadores de esporas ni pigmentos, con morfología curvada o con tendencia a adoptar una forma espiral, aunque hay especies con aspecto de bacilos rectos. Pueden formar cadenas cortas que asemejan al microscopio una S o bien la forma de alas de gaviota. Las dimensiones se encuentran entre 0.5 y 5 μm de largo y 0.2-0.8 μm de ancho. Una característica de este género es la aparición de formas cocoides en aquellos cultivos viejos y en las denominadas formas viables-no cultivables (VBNC). Estas VBNC parecen ser una respuesta de la bacteria a condiciones de estrés, como son la concentración de oxígeno atmosférico, temperaturas extremas o ausencia de nutrientes. En este estado las bacterias poseen un metabolismo respiratorio y se suponen infectivas, pero no son cultivables en ningún medio de cultivo actual (lo cual no quiere decir que no sean realmente cultivables). Existen diferentes opiniones sobre si realmente estas formas son un reflejo de una población bacteriana moribunda, un estado metabólico real o incluso un artefacto creado artificialmente en los medios de cultivo. Excepto *C. gracilis*, el resto de especies son móviles, con un solo flagelo (excepto *C. showae* que posee más de uno) en posición polar, de tamaño hasta tres veces el de la bacteria. Debido a este flagelo y a la forma de la envoltura bacteriana, el movimiento de *Campylobacter* spp. es típicamente “en sacacorchos”, cuando es visualizado en microscopio en campo oscuro o contraste de fases. Respecto al metabolismo, son quimiorganotrofas respiratorias. La mayoría de especies son microaeróbicas; es decir, sin una cantidad mínima de oxígeno no son capaces de multiplicarse. Este requerimiento de una concentración mínima de oxígeno se debe a que *C.*

jejuni posee una enzima (Ribonucleótido reductasa) que es dependiente de oxígeno y necesaria en la síntesis de ADN. Las especies anaeróbicas son propias de la cavidad bucal (*C. concisus*, *C. curvus*, *C. rectus*, *C. mucosalis*, *C. showae*, *C. gracilis* y algunas cepas de *C. hyointestinalis*). Usan preferentemente como aceptor final de electrones el oxígeno; sin embargo, niveles (variables según la especie) por encima del 15% son tóxicos; esto es debido a la formación de radicales de oxígeno y peróxidos. Aunque poseen algunas enzimas antioxidantes (SOD o catalasa), estas constituyen menos de la mitad de las enzimas antioxidantes de *Escherichia coli*, siendo por tanto mucho más susceptible al estrés oxidativo que otros patógenos alimentarios como *Salmonella* entérica o *E. coli*. Salvo la especie *C. gracilis* y algunas cepas de *C. concisus* y *C. showae*, todas presentan actividad oxidasa.

Poseen diferentes reductasas, principalmente de tipo periplásmico, que les permiten utilizar una variedad de aceptores finales de electrones además del oxígeno: nitratos, nitritos, sulfatos, fumarato, DMSO, sulfitos y otros. Estas enzimas de tipo reductasa, no solamente ayudan en la respiración de *Campylobacter*, sino que en el caso de las nitrato y nitrito reductasas están implicadas en la detoxificación de formas reactivas de nitrógeno que pudieran formarse. Como donantes de electrones usan malato, lactato, formato, cisteína, serina, glutamina e hidrógeno. Normalmente, un medio enriquecido con hidrógeno favorece el crecimiento de *Campylobacter* y mejora la colonización del intestino de sus hospedadores por parte de *C. jejuni*. En esta especie se ha observado que los sulfitos se pueden utilizar también como donantes de electrones, algo que se pensaba restringido a aquellas especies de hábitats extremos marinos. Por tanto, la variedad de moléculas que pueden utilizar dota al género *Campylobacter* de una gran versatilidad metabólica. No fermentan u oxidan ningún carbohidrato, ya que carecen de la enzima fosfofructoquinasa para la fermentación de azúcares. Sin embargo sí poseen el resto de enzimas de la oxidación de la glucosa y de las pentosas fosfato. Esto es debido a que la mayoría de estos pasos metabólicos son reversibles y se pueden utilizar tanto en degradación como en formación de azúcares de novo. La única excepción en el metabolismo de azúcares es la existencia de algunas cepas de *C. jejuni* capaces de metabolizar la fucosa, que es un componente de glicoproteínas como la mucina, muy abundante en el tracto intestinal. En la obtención de energía van a utilizar intermediarios del ciclo de los ácidos tricarboxílicos

(Ciclo de Krebs), pero, sobre todo, aminoácidos como serina, aspartato, glutamato y prolina (fácilmente accesibles en el intestino de las aves). Adicionalmente, algunas cepas pueden metabolizar también la glutamina y la asparagina.

El no poder fermentar u oxidar los azúcares hace que, en principio, sea difícil desarrollar medios de cultivo diferenciales para *Campylobacter*, basados en el cambio de coloración de indicadores presentes en el medio por el uso de algún azúcar. Por lo tanto, se requieren medios con sustancias diferentes. En este sentido, recientemente, se han conseguido desarrollar dos medios de cultivo: CLA (Campy-Line agar) y CLBA (Campy-Line Blood agar), los cuales llevan una concentración no inhibitoria de cloruro de trifetil tetrazolio (TTC). Este compuesto, al ser reducido por *Campylobacter*, genera un color púrpura intenso en la colonia, a diferencia de otras bacterias que no pueden reducir ese compuesto. Excepto *C. ureolyticus*, no hidrolizan ninguna proteína, así como tampoco lípidos o lecitina. Como hemos visto, sí son capaces de degradar mucina y otros mucopolisacáridos complejos (aquellos que posean fucosa). De hecho, la mucina actúa para *C. jejuni* como un agente quimio-atrayente y mejora el crecimiento de esta bacteria en cultivo, así como potencia el efecto colonizador en el intestino de las aves. (Errecalde).

Taxonomía

El género *Campylobacter* se ubica taxonómicamente en la familia Spirillaceae y está subdividido en tres especies: *fecalis*, *fetus* y *C. Jp-utorum*, con cinco subespecies. Únicamente las subespecies *C. fetus intestinalis* y *fetus C* se han incriminado con infecciones en humanos. La primera se asocia con septicemias y la segunda con diarreas y esporádicamente también con septicemias. Posiblemente la primera infección en humanos causada por *Campylobacter* fue descrita en 1913. Subsecuentemente se informó de otros casos de septicemias causadas por ese agente, que era conocido entonces como “*Vibrio fetus*” y el cuadro clínico que provocaba se denominó "vibriosis". Entre 1944 y 1967 se habían descrito 20 casos de vibriosis, en los cuales el agente se había aislado en hemocultivos (8,20 32 Y33). No obstante, esta bacteria era más importante en medicina veterinaria que en humana, ya que era causante de abortos y septicemias en bovinos. Sin embargo, el interés médico por este agente aumentó progresivamente a partir de 1972,

cuando se informó por primera vez del aislamiento de esta bacteria a partir de heces provenientes de pacientes con diarrea. Actualmente el *C. fetus* spp. *jejuni* es uno de los principales agentes bacterianos causantes de diarrea.

Morfología

Las especies del género *Campylobacter* spp., se ubican en la clase Épsilon de las proteobacterias, en el orden *Campilobacterales*, que incluye las familias *Wolinella*, *Helicobacteraceae* y *Campylobacteraceae*. Esta última comprende los géneros *Campylobacter* spp, y *Arcobacter* spp, (Butzler, 2004). En 1991, una revisión de la taxonomía y nomenclatura del género *Campylobacter* fue propuesto de acuerdo con el Manual de Bergey (Tax, 2005) con 16 especies. Recientemente, se han sugerido especies adicionales, teniendo actualmente 24 potenciales especies dentro del género las que son: *C. fetus*, *C. coli*, *C. concisus*, *C. curvus*, *C. gracilis*, *C. helveticus*, *C. hominis*, *C. hyointestinalis*, *C. jejuni*, *C. lanienae*, *C. lari*, *C. mucosalis*, *C. rectus*, *C. showae*, *C. sputorum*, *C. upsaliensis*, *C. insulaenigrae*, *C. peloridis*, *C. avium*, *C. subantarticus*, *C. canadensis*, *C. cunicolurum*, *C. volucris*, *C. ureoliticus*. Los microorganismos del género *Campylobacter* spp., son bacilos pequeños de $0,2-0,8\mu\text{m} \times 0,5-5\mu\text{m}$, móviles, con uno o varios flagelos polares, curvados en espiral. Son capaces de crecer en una atmósfera de 5% de oxígeno, 10% de dióxido de carbono y 85% de nitrógeno, por lo que son bacterias microaerófilas. La mayoría de las especies de este género crecen a una temperatura de 37°C , a excepción de *C. jejuni*, *C. coli* y *C. lari* que pueden crecer a 42°C . La actividad de la oxidasa está presente en todas las especies excepto para *C. gracilis*. No fermentan ni oxidan carbohidratos, sino que obtienen su energía a partir de aminoácidos, o intermediarios del ciclo de ácidos tricarboxílicos; siendo la mayoría de las cepas resistentes a la cefalotina. (Silva et al.).

Es posible distinguir dos tipos morfológicos de colonias de acuerdo con el grado de humedad de los medios de cultivo. Así, en medios frescos (húmedos) las colonias son no hemolíticas, planas, con bordes irregulares, de color blanco grisáceo y superficie brillante, que se esparcen siguiendo las estrías del asa, llegando a hacerse confluentes. Las colonias

separadas semejan gotas de agua derramadas sobre la superficie del agar. En medios secos, por ejemplo cuando se incuban a 37 OC durante 48 horas antes de inocularlos, las colonias son: no hemolíticas, convexas, con borde liso de color blanco grisáceo y superficie brillante. Además, es posible encontrar tipos de colonias intermedios entre los descritos anteriormente.

Para proporcionar mayor información respecto a la morfología del *Campylobacter fetus* ssp. jejuni se hizo un estudio al microscopio electrónico, que permitió observar cuatro tipos morfológicos:

- a) Formas esferoides o cocoides, que presentan un cráter o agujero central y un solo flagelo.
- b) Formas curvadas en C con un flagelo polar en cada extremo.
- c) Formas bi o tricurvadas monotricas bipolares.
- d) Formas filamentosas multicurvadas, monotricas monopolares o bipolares de hasta 8 cm de largo.

Principales especies zoonóticas de campylobacter

Campylobacter spp. es una bacteria zoonótica, agente causal de la campilobacteriosis una enfermedad transmitida por los alimentos (ETA). Este microorganismo tiene una gran importancia socioeconómica tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, provocando incluso más casos de diarrea transmitida por los alimentos que *Salmonella* (Organización Mundial de la Salud, 2011). En los países desarrollados, es el primer agente de diarrea en el ser humano y el segundo o tercero en las naciones en vías de desarrollo, como es el caso de Chile. El principal reservorio de *Campylobacter* spp. son las aves de corral (García et al., 2009). En los últimos años, a nivel mundial el consumo de carne de pollo y sus subproductos se ha sindicado como responsable de un alto número de casos de campilobacteriosis en la población humana, siendo los más afectados los niños, ancianos y personas inmunodeprimidas. (Silva et al.). Sin embargo, no todos los casos de campilobacteriosis pueden ser explicados por consumo

de carne de pollo, y es importante señalar, además, que las bacterias del género *Campylobacter* se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, reconociéndose como portadores naturales a una gran variedad de animales, tanto domésticos como de vida silvestre ((Fernández et al.). Varias especies de *Campylobacter* han sido reconocidas como patógenas para el ser humano, y su transmisión se realiza vía oral-fecal, a través del consumo de alimentos o agua contaminada, o bien por contacto directo con los animales reservorios. Dentro del grupo *Campylobacter* hay veinticuatro especies, pero las especies *C. jejuni*, *C. lari* y *C. coli* son las que causan más enfermedad en humanos ((Fernández et al.). Como se señaló, en un gran número de países desarrollados se ha observado que la incidencia de infecciones por *Campylobacter* spp. Notificadas se ha incrementado enormemente. Reportes realizados por la European Food Safety Authority (EFSA) y el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), indican que en los últimos años la campilobacteriosis ha sido la zoonosis más notificada. Por otra parte, cabe destacar que existe un alto número de casos que no son notificados, por lo que la tasa de infección real es aún mayor; con estos antecedentes se han realizado estimaciones en las que la prevalencia de campilobacteriosis sería entre un 7,6 y 100 veces más alta que los valores oficiales declarados en cada país ((Fernández et al.).

Los primeros indicios de la enfermedad causada por la infección con cepas de *Campylobacter* spp., aparecen dentro de los dos a cinco días, aunque este período puede variar entre uno y diez días. La enfermedad puede ir desde un trastorno gastrointestinal leve, hasta una colitis recidivante o fulminante. Dentro de los signos clínicos comunes se observa: diarrea (frecuentemente hemorrágica), dolor abdominal, fiebre, dolor de cabeza, náuseas y/o vómitos, los que suelen durar de tres a seis días. Si bien las complicaciones son poco frecuentes, se pueden observar los siguientes trastornos graves: síndrome de Guillán Barré, artritis reactiva, síndrome urémico hemolítico y septicemia (Organización Mundial de la Salud).

Vías de transmisión

Las causas de la infección por *Campylobacter* (campilobacteriosis) pueden ser la transmisión directa o indirecta de los patógenos.

El hábitat natural de las bacterias responsables de la infección por *Campylobacter* (por ejemplo, *Campylobacter jejuni*, *C. coli*, *C. fetus*) son diversos animales salvajes, domésticos y de granja. Del animal a la persona, las bacterias del género *Campylobacter* pasan por transmisión indirecta. Las causas del contagio en las personas suelen ser alimentos de origen animal o agua potable contaminados. Dado que las personas y los animales infectados eliminan las bacterias *Campylobacter* a través de las heces, también puede producirse una transmisión directa de la infección por *Campylobacter* a través de la infección por contacto de animal a persona o de persona a persona. La cantidad de patógenos necesaria para causar la campilobacteriosis se limita aproximadamente a 500 gérmenes, por lo que las infecciones por *Campylobacter* son muy contagiosas.

Periodo de incubación

El periodo de incubación (es decir, el tiempo entre el contagio y la irrupción de la enfermedad) de la infección por *Campylobacter* (campilobacteriosis) suele ser de dos a cinco días, y a veces de solo uno o hasta 10 días.

Epidemiología

La infección con *Campylobacter* spp., es la mayor causa de infección intestinal en el mundo y tiene un impacto económico significativo (Hughes et al., 2009). Consecuentemente, existe un esfuerzo continuo para identificar un método efectivo de control de este patógeno. La mayoría de las infecciones en humanos (alrededor del 90%) son causadas por *Campylobacter jejuni*; otras especies dentro del género, incluyendo *Campylobacter coli* y *Campylobacter lari*, también pueden causar enteritis en humanos, pero su prevalencia es menor (Hughes et al., 2009). La mayoría de las enteritis en humanos se cree que son el resultado del consumo de comida contaminada primariamente con heces de animales reservorios. Es conocido que la mayoría de las especies animales productivas, como aves, rumiantes y cerdos, son portadores de *Campylobacter*, haciendo su control difícil. En cualquier caso, la epidemiología del *Campylobacter* no puede ser explicada únicamente por la transmisión de alimentos expuestos, ya que esta bacteria ha sido aislada de una amplia cantidad de muestras obtenidas del medio ambiente, incluyendo muestras de

tierra, agua, arena, leche, verduras, mariscos y heces de un gran número de especies domésticas y silvestres, incluidas aves silvestres (Organización Mundial de la Salud).

Patogenia

El principal mecanismo de patogenicidad es la invasión de la mucosa intestinal. La invasión de la lámina propia se observa tanto a nivel del intestino delgado como del colon, y el resultado es generalmente una enterocolitis inespecífica, que puede incluir los siguientes hallazgos:

- degeneración y atrofia glandular,
- pérdida de la producción de mucus,
- abscesos de las criptas,
- ulceración de la mucosa epitelial.

En otros casos, las características patológicas son similares a las observadas en infecciones por Salmonella o Shigella. Se cree que *C. jejuni* puede jugar un papel en el síndrome de Guillain-Barré (polineuropatía aguda de rápida progresión) por algún mecanismo que involucraría una relación entre los antígenos con componentes de las células nerviosas.

Escherichia Coli

Este tipo de bacteria vive en el intestino. La mayoría de las *E. coli* no causan problemas, pero algunos tipos pueden producir enfermedades y causar diarrea. Uno de ellos causa la diarrea del viajero. El peor tipo de *E. coli* causa una diarrea hemorrágica y a veces puede causar insuficiencia renal y hasta la muerte. Esto, en general, ocurre en niños y en adultos con sistemas inmunitarios debilitados.

Se pueden adquirir infecciones por *E. coli* al consumir alimentos que contienen la bacteria. Algunos de los síntomas son los siguientes:

- Náuseas o vómitos.

- Fuertes cólicos abdominales.
- Diarrea líquida o con mucha sangre.
- Cansancio.
- Fiebre.

Para evitar la intoxicación por alimentos y prevenir infecciones, manipular la comida con seguridad. Se deben cocinar bien las carnes, lavar las frutas y verduras antes de comerlas o cocinarlas y evitar la leche y los jugos sin pasteurizar. La infección también se puede adquirir al tragar agua en una piscina contaminada con desechos humanos.

Causas del mal uso de antimicrobianos y su vinculación con la generación de bacterias resistentes

La emergencia de cepas bacterianas resistentes a antimicrobianos está, obviamente, ligada a la utilización de este tipo de agentes. Es claro, sin embargo, que, si los antibacterianos se utilizaran, en todos los casos, en forma racional, las resistencias serían mucho menores de lo que, efectivamente, son. Por lo tanto, la mala utilización de antibacterianos es una condición para la emergencia y el desarrollo de resistencias.

Entre las causas más comunes de este mal uso encontramos las siguientes:

1. Uso de antibióticos cuando no son necesarios: es algo bastante frecuente y está estrechamente vinculado con diagnósticos incorrectos. Mucho se ha comentado sobre el hecho de que los veterinarios pueden ser también vendedores de productos, y eso podría tener algún tipo de influencia en los niveles de prescripción, dado que la venta del producto es parte de la ganancia del profesional. Sin embargo, pareciera natural que un producto veterinario debe ser vendido por un veterinario, quien está capacitado para asesorar adecuadamente a la persona encargada de los tratamientos. Obviamente, el no uso cuando son necesarios también es un problema serio.

2. No se indica dosis a la persona que aplicará el medicamento. La dosis queda librada al criterio de la persona a cargo del tratamiento, que en muchos casos no está capacitada para tomar ese tipo de decisiones.

3. Dosis incorrecta: puede ser elevada o baja. Si la dosis es elevada, estando el producto bien seleccionado, lo mismo que los intervalos y la duración del tratamiento, es probable que el problema final sea solamente la pérdida de dinero en droga ineficiente (aunque no debemos descartar los riesgos de toxicidad). El caso de la dosis baja es más problemático. Aquí, aun cuando los intervalos sean correctos y la duración del tratamiento también, los riesgos aumentan (además, es difícil que, si la dosis calculada resulta baja, los intervalos sean los correctos). Dependiendo del tipo de droga de que se trate, esa dosis baja repercutirá probablemente en la selección de bacterias resistentes.

4. Intervalo entre dosis. Si el intervalo es demasiado corto, habrá una acumulación de droga y los niveles serán demasiado elevados; el tratamiento puede ser exitoso, pero puede haber riesgos de toxicidad y, por supuesto, pérdida de dinero en medicamento. Si el intervalo, por otra parte, es demasiado largo, las concentraciones de droga activa caerán por debajo de las necesarias durante un período demasiado largo, y eso llevará al fracaso terapéutico.

5. Duración del tratamiento. Aquí tenemos un punto realmente crítico, dado que, si el tratamiento es demasiado largo, corremos el riesgo de seleccionar bacterias resistentes. Por otra parte, si el tratamiento es demasiado corto, seguramente fallará la terapia. Obviamente, e independientemente de los efectos nocivos desde el punto de vista de la selección de resistentes, un tratamiento demasiado prolongado también representará una pérdida de dinero.

6. Uso de medicamentos de mala calidad. Aun cuando todo lo que hace a diagnóstico y dosificación sea correcto, si se elige un medicamento de mala calidad, no controlado, no trazable, es muy probable que fracasemos terapéuticamente. Cuando el que se usa es un medicamento de mala calidad, aún en el éxito, no podemos confiar en él, pues si pretendemos usarlo nuevamente en las mismas condiciones, probablemente fracasemos, dado que obtendremos una respuesta diferente.

Implicancias de la resistencia bacteriana en la salud pública

La mayoría de las bacterias contienen genes propios que, de forma natural, causan algún tipo de resistencia a los antimicrobianos. Si, como consecuencia de ello, el microorganismo consigue sobrevivir a las concentraciones de antimicrobianos que se alcanzan in vivo, la resistencia adquiere importancia clínica. Los antimicrobianos son capaces de seleccionar individuos o subpoblaciones bacterianas que, de forma natural o adquirida, presentan resistencia a estos. Las causas de esta resistencia son múltiples, tanto desde el punto de vista genético como bioquímico. Los dos procesos genéticos claves por los que un microorganismo se hace resistente son la aparición de mutaciones o la adquisición de nuevos genes por transferencia horizontal (fundamentalmente por conjugación, en menor medida por transformación o transducción). Los mecanismos bioquímicos de resistencia incluyen las alteraciones de la permeabilidad, la modificación del antimicrobiano, la modificación, protección o hiperproducción de la diana, la expresión de bombas de expulsión activa y la modificación de ciertas vías metabólicas. La resistencia tiene un impacto múltiple en la asistencia sanitaria: obliga al microbiólogo clínico a disponer de herramientas fiables para reconocer y analizar el problema, disminuye las opciones de tratamiento empírico y dirigido, obliga a emplear antimicrobianos de mayor espectro, contribuye al aumento de la morbimortalidad de causa infecciosa y de los costos de la atención sanitaria, y exige a corto o medio plazo el desarrollo de nuevos antimicrobianos que ayuden a controlar este grave problema.

El problema de la resistencia tiene un impacto inmediato en la actividad del laboratorio de microbiología clínica, donde se lleva a cabo la detección del problema. Esta tarea, sin embargo, no siempre es sencilla ni barata, y requiere personal con suficiente formación e infraestructuras mínimas que garanticen la posibilidad de llevar a cabo los estudios pertinentes y el análisis fiable de los resultados obtenidos. Uno de los múltiples ejemplos posibles en este sentido es el de la detección de resistencia causada por β -lactamasas; aunque en muchos casos la trascendencia clínica de la presencia de estas enzimas es clara, subsisten controversias acerca de la utilidad clínica de compuestos que se hidrolizan muy débilmente y sobre las estrategias más adecuadas para detectar estas

enzimas. La microbiología clínica debe abordar, además, el estudio molecular de la dispersión de microorganismos resistentes, analizando la relación clonal entre estos y definiendo los elementos genéticos implicados.

En diversos ecosistemas, los antimicrobianos no solo se usan en clínica humana (profilaxis y tratamiento), sino también en veterinaria (iguales fines y, además, como promotores del engorde de animales de granja), en agricultura o en otras situaciones más singulares, como el tratamiento de oleoductos. Hay evidencias sólidas de que el ecosistema de las bacterias resistentes forma un nicho único. La selección de resistencias en el medio hospitalario, en la comunidad o en animales, acaba teniendo un impacto en el resto de estos ecosistemas parciales. Es particularmente preocupante la expansión en el medio comunitario, durante los últimos años, de microorganismos resistentes (como enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido o *S. aureus* resistente a meticilina) que tradicionalmente solo eran importantes a nivel nosocomial. Los movimientos migratorios también pueden estar contribuyendo a la expansión de la resistencia a nivel mundial. Este último fenómeno está siendo particularmente llamativo en el caso de enterobacterias multirresistentes o en la expansión de *M. tuberculosis* resistente a los tuberculostáticos de primera línea o extremadamente resistentes.

En el impacto clínico, la resistencia compromete gravemente la eficacia del tratamiento antimicrobiano. La mortalidad de los pacientes que reciben un tratamiento antibiótico adecuado suele ser similar en infecciones causadas por bacterias sensibles que en las causadas por cepas resistentes. Sin embargo, las opciones terapéuticas para bacterias resistentes son menores, y en ocasiones menos eficaces. Varios estudios han demostrado un aumento de la morbimortalidad de los pacientes con infecciones graves que reciben un tratamiento empírico inadecuado durante las primeras horas, y que el riesgo de esta situación aumenta de forma paralela con las tasas de resistencia del entorno sanitario considerado.

Las infecciones por cepas resistentes suelen aparecer en pacientes más graves. Además, la demostración de una cepa resistente disminuye considerablemente las opciones

para un tratamiento dirigido correcto, obligando al uso de antimicrobianos con mayor espectro o actividad intrínseca, que podrían haberse reservado para una menor proporción de casos. Las infecciones por cepas resistentes también se asocian a una mayor estancia hospitalaria. Todo ello, finalmente, contribuye también a que la resistencia incida negativamente en el coste de los servicios sanitarios.

En el aumento de la colonización, la selección de cepas resistentes no solo es importante para un paciente aislado que esté recibiendo antimicrobianos, pues dichas cepas pueden acabar colonizando e infectando a individuos sanos o a pacientes no infectados. Cabe, pues, la diseminación entre unidades del mismo hospital, o entre hospitales de la misma zona, e incluso entre centros de diferentes áreas, en el caso de pacientes trasladados, a veces procedentes de países donde la resistencia supone un problema grave. Además, incluso si no se produce la transmisión de una cepa resistente entre pacientes, algunos de los elementos genéticos responsables de la resistencia pueden transmitirse entre microorganismos, y estos a su vez a nuevos pacientes. Es obvio, por todo ello, que las consecuencias de la resistencia sobrepasan el ámbito del paciente, para entrar en el de la salud pública, en la necesidad de nuevos antibióticos.

Finalmente, el imparable aumento y la diseminación de microorganismos resistentes implican la necesidad de desarrollar a corto y medio plazo nuevos antimicrobianos que puedan ser usados en un entorno de multirresistencia creciente. Todas estas circunstancias exigen la aplicación de medidas de uso racional de antimicrobianos y de control de infección que contribuyan a frenar la expansión de cepas resistentes, tanto en el hospital como en el medio extrahospitalario.

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente capítulo se analizará la estructura que presenta dicha investigación; es decir, los puntos necesarios a considerar para poder desarrollarla, así como el tipo de investigación a realizar, además de que se explicará de dónde se obtuvieron las fuentes de información necesarias para dicho desarrollo.

Método

La presente investigación se podrá elaborar por medio de una revisión bibliográfica que toma en cuenta los criterios de los autores investigados, así como el razonamiento del autor de la nueva investigación basada en la resistencia bacteriana creada en animales por el mal uso de antibioticoterapia en América Latina entre los años del 2000 a 2017, y sus implicaciones en la salud del ser humano. Los métodos de inclusión que se utilizaron fueron artículos científicos, estudios clínicos, tesis que se encuentran entre los años del 2000 al 2017, que abarquen los siguientes temas: antibióticos, antibióticos utilizados en medicina veterinaria, resistencia bacteriana, tipos de resistencia bacteriana, mecanismos de resistencia bacteriana, mecanismos de resistencia a antibióticos, bacterias resistentes en animales, implicancias de la resistencia en la salud pública. Los criterios de exclusión comprenden todas las referencias bibliográficas que no contengan los temas mencionados anteriormente, o que se encuentran entre un período menor de los diez años mencionados anteriormente.

Fuentes de información

En este apartado están los siguientes artículos científicos y tesis para la realización de la revisión bibliográfica.

Tabla 1: Fuentes de información

Artículo	Resumen
(2002). Fernández. “Aislamiento y caracterización de cepas de enterococcus vancomicina resistentes (VRE) en piezas de pollo de abastecimientos comerciales”.	Estudio de la presencia de enterococcus vancomicina resistentes en piezas de pollo para consumo humano, donde concluyó que sí hay presencia de enterococcus vancomicina resistentes (VRE) en piezas de pollo de abastecimientos comerciales.
(2004), Erralcalde, J. “Uso de antimicrobianos en animales de consumo”. Argentina.	La utilización de antimicrobianos y antiinfecciosos en medicina veterinaria tiene tanta antigüedad como su uso médico. Además de su uso como agentes antiinfecciosos terapéuticos, se han usado como promotores del crecimiento.
(2008), Mejía, W. Calatayud, D. Zapata, D. Quintero, A., Sánchez, D. y Mateu, E. “Sensibilidad a los antimicrobianos de cepas de salmonella aisladas de granjas porcinas del estado de Zulia, Venezuela”.	Desde este punto de vista, la infección de las personas por cepas de salmonella de origen porcino conlleva el riesgo potencial de presentar dificultades en el tratamiento específico.
(2009), Santiago, M., Espinoza, A. y Bermúdez. “Uso de antibióticos en la camaronicultura”. México.	El uso de los antibióticos, en la industria acuícola, se debe basar en el entendimiento farmacocinético que tienen estos compuestos en organismos específicos, también en el impacto que tienen estos químicos sobre la microflora del ambiente. De esta manera se logrará disminuir la generación de resistencia bacteriana y la residualidad de antibióticos en los productos destinados al consumidor.
(2009), Ramírez, N. “Por un uso racional de los medicamentos medicamentosos veterinarios”, Colombia.	La terapia antimicrobiana debe partir de un criterio claro del médico veterinario, idealmente basado en la epidemiología de la enfermedad o, en la medida de las posibilidades, en el cultivo del agente específico y en la sensibilidad de las bacterias a los antibióticos, sumado a un análisis de los riesgos para la salud pública de la terapia a emplear.
(2009), Mattar, S. Calderón, A. Sotelo, D., Sierra, M. Detección de antibióticos en leches: Un problema de salud pública”. Revista Salud Pública. Colombia.	El uso de antibióticos en la industria agropecuaria es útil en ocasiones para el tratamiento de enfermedades infecciosas; sin embargo, pueden repercutir en la salud pública humana.

<p>(2010). Judod, T. "Susceptibilidad a antibióticos en cepas de salmonella entérica de origen animal y alimentario". Chile.</p>	<p>La frecuencia de resistencia encontrada en este estudio y el riesgo que existe de que estas cepas lleguen al hombre a través de la cadena alimentaria concluye que debe darse un seguimiento de este patógeno, a fin de establecer un monitoreo de la resistencia.</p>
<p>(2010). Gutiérrez, K., Alfaro, M. Granados, F., Sánchez, J., García, G. y Rodríguez, C. "Detección de tetraciclinas en nueve lotes de alimentos para cerdos, tilapias y pollos producidos en Costa Rica: incumplimiento de normativas y disconformidades con el etiquetado oficial de garantía".</p>	<p>Algunos alimentos para consumo animal producidos en Costa Rica, así como productos agrícolas obtenidos en fincas donde los animales reciben estos alimentos, podrían ser susceptibles de sanciones o cierre de mercados, debido a la presencia de bacterias resistentes, genes de resistencia y/o antibióticos en concentraciones no permitidas.</p>
<p>(2011). Alvarado, V., Mora, M., Arias, M., Rojas, N. y Chaves, C. "Resistencia antimicrobiana de cepas de staphylococcus áureos en Costa Rica".</p>	<p>Se obtuvo análisis de resistencia de cepas de S. aureus aisladas de quesos, producidos en la Zona Sur de Costa Rica.</p>
<p>(2012). Martínez, A. "Uso de antimicrobianos en la avicultura": sus implicaciones en la salud pública". Colombia.</p>	<p>La aparición de la resistencia antimicrobiana es un fenómeno natural, que surge como resultado del uso de los antibióticos; sin embargo, este proceso se ha venido incrementando, debido al uso excesivo e inadecuado de estos en diferentes ámbitos.</p>
<p>(2013). Según Gutiérrez et al. "Probióticos: una alternativa de producción limpia y de remplazo a los antibióticos promotores de crecimiento en la alimentación animal".</p>	<p>Los probióticos se han consolidado como una de las alternativas naturales al uso de los antibióticos promotores de crecimiento en animales, pues no generan efectos colaterales y producen mejor digestibilidad, ganancia en peso y mayor índice de conversión alimentaria.</p>
<p>(2014). Zabaleta, G. "Evaluación de susceptibilidad antimicrobiana de salmonella spp, aislada en la cadena cárnica porcina en tres regiones del país". Colombia.</p>	<p>Determinar la susceptibilidad antimicrobiana en aislamientos de Salmonella spp., provenientes de plantas de beneficio y puntos de venta en la cadena cárnica porcina, utilizando una metodología cuantitativa, donde se reporta una cepa S. Derby aislada de carne de cerdo presenta multiresistencia a ampicilina, trimetropin/sulfametoxasol, cloranfenicol, tetraciclina,</p>
<p>(2015). Alvarado y Granados elaboraron una investigación nombrada "Inocuidad microbiológica de los alimentos para animales en Costa Rica".</p>	<p>Enfatizan en que es crucial el uso prudente de antimicrobianos no solamente para minimizar su resistencia, sino para asegurar la continua eficacia, la disponibilidad de estos productos y minimizar sus residuos y su impacto sobre la salud humana.</p>
<p>(2015). Sánchez M.P., Gutiérrez N.P., Padilla M.Y., Suárez L.L, "Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas de clínicas veterinarias de la ciudad de Ibagué, Colombia".</p>	<p>Dicha investigación tenía como objetivo aislar bacterias que circulan en clínicas veterinarias de la ciudad de Ibagué, conocer su perfil de resistencia a antimicrobianos y en algunas, su capacidad de transferir dicha resistencia a bacterias sensibles. En dicho análisis, los microorganismos que aparecieron con mayor</p>

	frecuencia en los diferentes sitios de las clínicas fueron: <i>Staphylococcus intermedius</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pantoea agglomerans</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> y <i>Burkholderia cepacia</i> . La resistencia se presentó principalmente a amoxicilina y cloranfenicol.
(2016). Pulgar, D. "Determinación de la sensibilidad antimicrobiana de <i>Campylobacter jejuni</i> y <i>Campylobacter coli</i> aisladas de bovinos de carne y cerdos", Universidad de Chile".	Encontró en su análisis que existen cepas de <i>Campylobacter</i> spp., aisladas principalmente de cerdos, con resistencia a los antibióticos analizados. Concluyó que es necesario proponer y establecer sistemas de vigilancia de la resistencia en este patógeno, con un enfoque integral entre Medicina Veterinaria, Medicina Humana y en producción de alimentos, con el fin de resguardar la salud pública.
(2017). Muñoz, E. "Análisis del comportamiento de los principales géneros bacterianos frente a antimicrobianos, obtenidos a partir de muestras clínicas de origen animal remitidas a un laboratorio veterinario en la ciudad de Cali, Colombia".	Determinar los géneros bacterianos que se presentan con mayor frecuencia en los animales y determinar el comportamiento de los mismos frente a los antimicrobianos. La autora Muñoz, por medio del análisis realizado, determina que los géneros bacterianos más frecuentes son: <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Escherichia</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp. y <i>Pseudomonas</i> spp.
(2017). Quesada, A. "Revisión sistémica de estudios epidemiológicos de la susceptibilidad antimicrobiana de <i>Salmonella</i> spp. aislada en alimentos de origen animal para consumo humano en América Latina". Argentina.	La resistencia desarrollada a antibióticos de importancia crítica en la terapéutica humana y animal.
(s.f.). Cota, E. Hurtado, L., Pérez, E. y Alcantara, L. "Resistencia a antibióticos de cepas bacterianas aisladas de animales destinados al consumo humano". México.	Análisis de diferentes grupos de antibióticos, tales como betalactámicos, macrólidos, glucopéptidos, aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas y sulfamidas, en los que predominó la resistencia al grupo de los betalactámicos, donde se obtuvo como resultado que el género con mayor número de cepas resistentes fue <i>Salmonella</i> .

Fuente: Elaboración propia.

Categorías de análisis

En esta sección se presentan las diferentes categorías tomadas en cuenta para la investigación según los objetivos planteados.

Categoría 1: Resistencia bacteriana

Andrews, B. (2013) define que la resistencia bacteriana es la capacidad que tienen las bacterias de soportar los efectos de los antibióticos o biocidas destinados a eliminarlas o controlarlas.

Categoría 2: Antimicrobianos

Erralcalde, J. (2004) define que los antimicrobianos son sustancias que se obtienen por síntesis o naturalmente a partir de los cultivos de microorganismos. Mediante modificaciones de la estructura química de un agente obtenido naturalmente, es posible producir agentes semisintéticos.

Categoría 3: Microorganismos

Son todos aquellos organismos, formas de vida o seres vivos unicelulares, en su mayoría, aunque en algunos casos se trate de organismos cenóticos compuestos por células multinucleadas, o incluso multicelulares, muy pequeños, que solo pueden ser divisados por medio de un microscopio.

Procedimiento de recolección y análisis de datos

Se presenta un orden y explicación de los procesos realizados para la obtención de la información utilizada en la investigación.

Fase I

La información se obtuvo por medio de la búsqueda en bibliotecas, libros, bases de datos y artículos científicos; luego de obtener la búsqueda se analizaron las bibliografías

consultadas. Los conceptos e ideas más importantes se plantean en el marco referencial, utilizando citas textuales de los autores; de igual manera se realizan comentarios personales acerca de lo mencionado en las referencias.

Fase II

Se organiza la información y se clasifica de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. Para esto es necesario que se cuente con los objetivos propuestos y que sirvan como argumento en el proceso de investigación.

Fase III

Se ordenan los estudios de acuerdo con las categorías de análisis en los temas establecidos en la investigación.

Fase IV

Se valoran los datos de las referencias utilizadas, los cuales serán de importancia para elaborar los resultados y conclusiones de dicha investigación.

Fase V

Se analizar los documentos utilizados como referencias para elaborar los resultados.

CAPÍTULO IV: ANALISIS DE RESULTADOS

Para culminar el proceso de la investigación y concretar con los objetivos de este trabajo, el análisis de datos que se realizó fue con un enfoque cualitativo.

De acuerdo con Hernández y Baptista (2003), unos de los retos para realizar un análisis de tipo cualitativo es saber ordenar y clasificar el gran volumen de información que se llega a recolectar, después de discriminar aquella que no es tan relevante para el objeto estudio.

Para realizar un análisis cualitativo de datos existen diversas estrategias. Estas pueden ser variadas, pero solo hay que ocupar aquellas que sean de mejor calidad para los objetivos de investigación.

Dentro de los temas a analizar encontramos:

- Principales microorganismos que crean resistencia a los antibióticos sanidad animal.
- Grupos de antibióticos de mayor resistencia terapéutica.
- Prescripción de los antibióticos a las patologías o a otros usos no respaldados con estudios científicos.
- Medidas existentes que se podrían aplicar para evitar la resistencia a los antibióticos.

1. Categoría de análisis: Principales microorganismos que crean resistencia a los antibióticos de sanidad animal

1.1 Fundamentación

Desde los años setenta, la resistencia bacteriana viene acompañada de la aparición de enfermedades nuevas u ocultas que se caracterizan por su carácter zoonótico y pandémico. Este fenómeno adquiere mayores dimensiones en el ambiente hospitalario, debido a la presión ejercida por el uso de los antimicrobianos, promoviendo la selección y acumulación de genes de resistencia entre las poblaciones bacterianas residentes.

Esta situación ha hecho que la resistencia a los antibióticos haya pasado a ser considerada por algunos países, y por los organismos internacionales antes mencionados, como un desafío mundial, por dos motivos:

a) La capacidad de las bacterias de transmitir información genética.

b) la globalización, que facilita enormemente la posibilidad de difundir esa resistencia en cortos períodos. Pruebas de estar ante un problema serio para la sanidad global (humana y animal) son los resultados de una encuesta realizada por la OIE, la cual ha evidenciado que el 64 % de los países encuestados reconocen tener resistencia a los antibióticos en bacterias que pueden compartirse entre humanos y animales.

La capacidad de las bacterias de eludir la acción antibacteriana es inagotable, al igual que las posibilidades de que surjan mutaciones o nuevos mecanismos de transferencia de resistencia. La industria farmacéutica ha visto casi agotada su capacidad de introducir nuevos fármacos antibacterianos por los altos costos de investigación y la escasa recuperación de la inversión.

Los datos del Sistema Informático de Resistencia (SIR), Programa Argentino de Resistencia a Antibacterianos de la Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica (SADEBAC), mencionan un cambio notable, el cual es que el primer lugar entre los agentes causantes de bacteriemias por cocos gram positivos lo ocupan los estafilococos coagulasa negativos (en su mayoría cepas de *Staphylococcus epidermidis*), seguidos por las cepas de *Staphylococcus aureus* y, con menor frecuencia en América Latina, enterococos, que son un problema grave en los Estados Unidos por el aumento de la prevalencia de cepas de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. Este problema ha aumentado en América Latina en años recientes, y es por esto que la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) es una importante amenaza mundial de creciente preocupación tanto para la salud humana como la animal, teniendo consecuencias para la seguridad alimentaria y para el bienestar económico de millones de hogares. RAM se refiere a microorganismos -bacterias, hongos, virus y parásitos- que desarrollan resistencia a las sustancias antimicrobianas como son los antibióticos. Si bien toda clase de microbio puede desarrollar resistencia, el mayor impacto sobre las posibilidades terapéuticas actuales ocurre especialmente en las bacterias.

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno natural de adaptación que desarrollan las bacterias ante la presencia de los antibióticos, y este proceso se ha incrementado, debido al uso excesivo e inadecuado de estos medicamentos, lo que genera la aparición de bacterias resistentes.

La tasa de propagación de la RAM está aumentando, debido al uso inapropiado y excesivo de antimicrobianos. Varios factores han contribuido a esto, incluyendo la falta de normas y controles para su uso adecuado; el mal cumplimiento del tratamiento; los usos no terapéuticos; las ventas sin recetas, y la disponibilidad de antimicrobianos falsificados o de mala calidad.

Entre las consecuencias de la RAM se encuentra la incapacidad de tratar las infecciones con resultados positivos, lo que conduce a un aumento de la mortalidad; el aumento de la gravedad o duración de la enfermedad; la pérdida de productividad, y la reducción de los medios de subsistencia y la seguridad alimentaria.

En los países de América Latina, organismos internacionales e instancias gubernamentales nacionales y extranjeras han fortalecidos la cooperación con el objetivo de compartir experiencias y asumir las recomendaciones de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), en referencia a la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM).

En el 2008, un estudio realizado a 31 hospitales de enseñanza veterinaria de los Estados Unidos acreditados por la AVMA (American Veterinary Medical Association), reporta que el 82% de estos hospitales ha presentado brotes de infección nosocomial durante los 5 años anteriores.

Un estudio en Alemania muestra un incremento en la prevalencia de *Acinetobacter baumani* multirresistente en animales hospitalizados en la clínica veterinaria de la Universidad Justus-Liebig de Giessen y en otras clínicas de la ciudad durante un período de 9 años, donde registros del 2000 al 2008 del departamento de microbiología de la facultad de Veterinaria de esta universidad muestran que de 137 animales de diferente especie hospitalizados, 56 adquirieron infecciones por *Acinetobacter* spp., identificados y diferenciados por combinación.

De métodos genotípicos y susceptibilidad a los antimicrobianos. De estos, 52 aislados correspondieron a *A. baumani*, 3 a *A. pittii* y 1 con un perfil AFLP (Amplified fragment length polymorphism) no descrito, que por lo tanto no fue clasificado. El estudio concluye que *A. baumani* multirresistente ha sobrevivido en el ambiente hospitalario y se ha propagado tanto en el hospital como en otras clínicas por años, indicando una ocurrencia endémica del organismo en estas salas. En cuanto a la cadena de propagación, los investigadores ponen en consideración: la transferencia persistente de paciente a paciente, el traslado de animales de una clínica a otra, posible transmisión por manos de veterinarios, estudiantes y ganaderos, transporte de animales entre salas de exámenes y contaminación de los equipos.

Del 2008 al 2010, 24 aislados de *K. pneumoniae* (clon CTX-M-15 productora de β -lactamasas resistente a ciprofloxacina), fueron recolectados de muestras de orina en perros no relacionados y gatos; 17 en el mismo hospital de referencia especializado en cirugías en la ciudad de París Francia, los otros 7 de clínicas regulares de suburbios de la ciudad. Se realizaron pruebas de susceptibilidad a 32 antimicrobianos por el método de difusión en agar. Todos los aislados fueron resistentes a β -lactámicos con pruebas de producción de β -lactamasas y resistentes a ciprofloxacina. El gen *blac CTX-M-15*, fue identificado en los 24 aislados de *K. pneumoniae*. De los 24 aislados, 17 procedían de mascotas sometidas a cistotomía o uretrotomía perineal para disolución de urolitos en el mismo hospital de referencia; los otros 3 aislados de clínicas regulares, dos por cirugías del mismo tipo y unos por cistitis crónica. De 4 aislados no se obtuvieron datos epidemiológicos.

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM) y *Staphylococcus pseudintermedius* resistente a meticilina (SPRM) son un problema emergente en la medicina veterinaria. Unidades de cuidados intensivos pueden estar particularmente en riesgo de brotes periódicos por la colonización y la enfermedad. SARM fue aislado del tubo de traqueostomía de un Golden Retriever macho en la unidad de cuidados intensivos UCI, del Colegio Veterinario de Ontario; esto llevó a una investigación de la colonización por SARM en otros animales en la UCI. SARM; se aisló de 6 de 26 (23%) animales durante el período del brote (4/22 2/4 perros y gatos). No se presentaron signos clínicos de infección por SARM en estos animales.

Todos los aislamientos fueron indistinguibles entre sí. En la UCI se implementaron medidas de control de infecciones, incluyendo la vigilancia activa de todos los animales, las precauciones de barrera, y la higiene de manos para controlar el brote aparente. El brote de este informe pone de relieve el potencial de transmisión clínicamente inaparente de SARM dentro de una instalación, y las medidas de control de infecciones que podrían facilitar su erradicación del entorno de las unidades de cuidados intensivos en las clínicas veterinarias

El estudio concluye que los teléfonos celulares pueden albergar SPRM y SARM, dos oportunistas patógenos de gran importancia en infecciones intrahospitalarias a nivel humano y animal y que, aunque la tasa de contaminación fue baja, los teléfonos podrían representar una potencial fuente de infección, para pacientes, personal hospitalario y otras personas que pueden tener contacto con ellos. Independientemente de la incidencia de contaminación de teléfonos celulares encontrados en el estudio, esta investigación sugiere que debería instaurarse un protocolo de desinfección en teléfonos celulares personales y de hospitales, para reducir el potencial de contaminación cruzada. El papel del medio ambiente en la infección adquirida en hospitales (IAH) es en gran parte desconocido.

La publicación de un estudio del colegio veterinario de Ontario, en el 2010, plantea el control de la infección basado en la clínica, como un campo emergente en medicina veterinaria, y a los hospitales veterinarios como una intersección de la interacción humano y animal. El estudio se inició para determinar la recuperación de *E. coli* y de algunos patógenos veterinarios y zoonóticos del ambiente de 101 comunidades hospitalarias veterinarias. 90 fueron clínicas de animales de compañía, 10 de animales mezclados y 1 hospital para animales exóticos. La proporción de hospitales con hisopos ambientales positivos fue para *E. coli* 92%, aislado principalmente de los pisos de las clínicas, *Clostridium difficile* 58% aislado principalmente en salas de aislamiento, SARM 9%, *E. coli* productora de CMY-2 9%, SPRM 7% y *Salmonella* spp. 2%. El estudio además buscaba la presencia de *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina, parvovirus felino y calicivirus canino, pero estos no fueron aislados. La prevalencia de la resistencia a los antimicrobianos en cepas de *E. coli* fue baja, pero en todos los aislados se presentó resistencia al menos a 1 de los 15 antimicrobianos probados. Importantes patógenos potenciales de animales y humanos fueron recuperados, incluyendo la cepa epidémica

canadiense SARM-2, SARM-5 y el ribotipo 027 de *C. difficile*. El estudio concluye que la alta frecuencia de patógenos potenciales recuperados, combinada con las inadecuadas políticas de control, provee una oportunidad para el establecimiento de infecciones adquiridas en comunidades hospitalarias veterinarias. Una publicación del 2014 revela la preocupación por la falta de investigación en esta área en el continente africano. El estudio buscaba investigar la prevalencia y susceptibilidad antimicrobiana de SA (*Staphylococcus aureus*) y SP (*Staphylococcus pseudintermedius*) de animales de compañía y del ambiente, en el único hospital veterinario de la república de Zambia. Un total de 11 SA y 48 SP, fueron recolectados entre 101 muestras de animales de compañía (n=59) y del ambiente (n=42).

Las muestras de los animales provenían de oído izquierdo y derecho, piel y heridas. Las del ambiente, de manijas de puertas, mesas de exámenes, puertas de refrigeradores, superficies de bandejas, escritorios, escaleras, pisos, dispositivos médicos y objetos que frecuentemente estuvieran en contacto con el personal médico. La prevalencia de SP y SA en animales y ambiente fue de 13,6% y 7,1% respectivamente. El estudio mostró el predominio de SP colonizando el 69,5% de animales de compañía y 16,7% aislado del ambiente. Ninguno de los SA aislado fue multirresistente, mientras que 5 aislados de SP (10,5%) mostraron multirresistencia. En Europa, la Comisión Europea pidió a la EMA (European Medicines Agency), desde el 2009, desarrollar un enfoque armonizado y coordinar la recogida de datos en una base anual sobre las ventas nacionales totales, de los agentes antimicrobianos veterinarios y su consumo, por parte de las principales especies productoras de alimentos (aves de corral, cerdos, carne de ternera, otros rumiantes, animales domésticos y peces).

En la conferencia mundial de la Organización mundial de la salud animal, OIE, en el 2013 sobre el “uso responsable y prudente de los agentes antimicrobianos en los animales”, se muestra la falta de un sistema de colección cuantitativo de datos de la resistencia bacteriana en el paciente animal y en las clínicas veterinarias de América Latina. En las Américas solo EE.UU. y Canadá aportan el 4% de información por parte del continente a los sistemas mundiales de control y vigilancia de uso de los antimicrobianos.

Otra bacteria que muestra gran resistencia es la salmonella, constituida por los bacilos gram negativos no esporulados de la familia Enterobacteriaceae. *S. typhi*, *S. paratyphi* (A, B y C), *S. typhimurium* y *S. Enteritidis*, que son los más notificados; pueden diferenciarse más de 2200 serotipos por sus antígenos somáticos (O) y flagelares (H); además, algunas poseen antígenos capsulares (K). Se transmite a los humanos a partir de animales y productos de estos, alimentos contaminados, productos lácteos del ganado. La transmisión de *S. typhi* ocurre de manera particular, ya que tiene como reservorio solo al tracto intestinal del hombre y es por la vía fecal-oral.

En la actualidad, las ETAs (Enfermedades transmitidas por alimentos) representan un importante campo de estudio en la salud pública, dado que son enfermedades que resultan de la ingestión de alimentos que contienen microorganismos perjudiciales vivos o sus toxinas para el consumo humano y animal. Los alimentos corren el riesgo de contaminación durante el proceso de producción, almacenamiento y consumo, constituyendo un problema de salud pública (FAO/OMS, 2007).

La resistencia es el mecanismo mediante el cual la bacteria puede disminuir la acción de los agentes antimicrobianos de forma natural o adquirida; dentro de las causas más frecuentes está la utilización indiscriminada de estos agentes en pacientes humanos y producciones pecuarias.

Desde 1990 se han identificado nuevas cepas resistentes de bacterias que han originado enfermedades zoonóticas emergentes. Dentro de estas zoonosis, la salmonelosis es considerada la enfermedad más difundida a nivel mundial; la amplia distribución en la naturaleza entre animales silvestres, domésticos y el medio ambiente, produce una rápida propagación de sus más de 2500 serotipos en el hombre. Sin embargo, la gran preocupación por la infección con este entero patógeno se debe a los cada vez más elevados fracasos en los tratamientos con antimicrobianos convencionales, ocasionados por la alta resistencia bacteriana a estos fármacos. La problemática que ha generado la resistencia de salmonella en el hombre y los animales contiene, además estrategias de prevención y control de este fenómeno que, si bien está lejos de terminar, permite el fortalecimiento de la salud pública. La salmonelosis es una enfermedad causada por una bacteria del género *Salmonella* que pertenece a la familia Enterobacteriaceae; siendo de gran importancia en los cerdos, la

presencia de *Salmonella* entérica ser Typhimurium que ocasiona enterocolitis necrosante y la *Salmonella choleraesuis* (Vadillo, 2000; Quinn et al., 2001). La ingestión es la principal ruta de infección, así como la mucosa del tracto respiratorio y la conjuntiva (Quinn et al., 2001). El uso indebido de antibióticos, incluyendo la subdosificación, así como la terapia con un único principio activo y en algunos casos la utilización de antibióticos como preventivo principalmente mediante la inclusión del mismo en el alimento, han conllevado al desarrollo de resistencia a antimicrobianos en bacterias asociadas a animales de consumo (Rondón et al., 2006).

1.2 Discusión

Una vez analizadas las teorías, se determina que las bacterias, que circulan en el ambiente de las clínicas veterinarias en varios lugares del mundo, muestran su perfil de resistencia a antibióticos y cómo en todas sus áreas se encontraron microorganismos potencialmente patógenos y multirresistentes a antimicrobianos, algunos capaces de transferir dicha resistencia a bacterias sensibles. Las especies bacterianas más comunes en áreas hospitalarias se puede decir que son: *Staphylococcus intermedius*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacea* y *Klebsiella pneumoniae*, patógenos potenciales y/o albergan un conjunto de genes de resistencia a antibióticos que podrían colocar en riesgo la sanidad humana y animal. Estos microorganismos pueden contribuir a la aparición de infecciones adquiridas en estas clínicas, y posiblemente a la epidemiología de infecciones oportunistas tanto en las clínicas como en la comunidad, incluyendo zoonosis. Estas bacterias pueden colonizar o infectar animales de compañía o a las personas y aumentar la diseminación de bacterias en el ambiente. En ausencia de signos clínicos, la identificación de pacientes o personal que labora en las clínicas, potencialmente infecciosos, es difícil. Por lo tanto, la implementación apropiada de medidas de control para evitar la propagación de estos organismos en el ambiente de clínicas veterinarias es muy importante.

En un estudio realizado por Sanz en el 2009, mostró que fue la bacteria que con más frecuencia (50%) se aisló de heridas quirúrgicas en perros y gatos. *S. intermedius* es uno de los microorganismos que a nivel mundial ha demostrado mayor evidencia en el aumento de la resistencia. También, el *S. intermedius* fue aislado con mayor frecuencia del ambiente nosocomial de 2 sedes que conforman los hospitales clínicos veterinarios de la Universidad

de Chile, donde se tomaron hisopados en salas de hospitalización, consulta, rayos X y quirófanos, aunque el estudio no especifica el área de la cual fue aislado.

Derivados de la penicilina fueron los antibióticos comunes a los que este microorganismo presentó mayor resistencia tanto en el ambiente de las clínicas veterinarias de la Universidad de Chile, como en las áreas de las clínicas de Ibagué. *Acinetobacter baumannii* es un cocobacilo gramnegativo reconocido como patógeno nosocomial; en los últimos años ha sido designado como patógeno humano en “alerta roja” generando alarma entre la comunidad médica derivada en gran parte de su extenso espectro de resistencia a los antibióticos. Muchos han encontrado la presencia de farmacoresistencia múltiple como el principal factor de riesgo para la mortalidad de pacientes con infección intrahospitalaria por *A. baumannii* en las unidades de cuidados intensivos de Colombia. La infección nosocomial por este microorganismo a nivel veterinario es una preocupación emergente. El rol de las acinetobacterias en infecciones en animales hospitalizados es en gran parte desconocido. Zordan y colaboradores, en el 2011, muestran su incremento en la prevalencia en la adquisición de infecciones en hospitales veterinarios de Alemania. En esta investigación *A. baumannii* se encontró en tres de las clínicas estudiadas, en mesa, piso y manos, estas últimas merecen especial consideración a pesar de que ninguno de los aislados en el estudio mostró multirresistencia, ya que estudios muestran que la mayoría de *A. baumannii* causante de infecciones en animales ha sido adquirida en hospitales propagado principalmente a través de manos del personal sanitario.

En 1972 se describió por primera vez como patógeno oportunista en humanos, aislándose en pacientes inmunocomprometidos. En animales se ha encontrado causando neumonía en caballos, mastitis en ovejas, septicemia en aves y aislado de infecciones urinarias en perros. La *B. cepacia* se encontró en dos clínicas, en mesa de exploración y en manos de un médico veterinario, y ambos aislados presentan multirresistencia. La familia Enterobacteriaceae, por su ubicuidad dentro y fuera del cuerpo, a menudo causa infecciones oportunistas en la comunidad y en pacientes humanos y animales hospitalizados. En la presente investigación enterobacterias se encontraron en varios sitios de las clínicas en estudio, pero en baja frecuencia, aunque todos los aislados presentaron multirresistencia: *P. agglomerans*, *K. pneumoniae*, *E. coli* y *E. cloacae*, a diferencia de un estudio realizado en el

Centro Médico Quirúrgico de pequeños animales de la Universidad Cooperativa de Colombia, sede Bucaramanga, donde bacterias pertenecientes a esta familia (*K. ozaenae*, *E. agglomerans* y *E. coli*) fueron las más frecuentemente aisladas de varias superficies y objetos que tenían contacto con los animales. *E. coli*, en la actual investigación, se aisló solo de la mesa de una clínica, a diferencia del estudio en hospitales veterinarios de Canadá, donde se aisló del 92% de los centros médicos estudiados. aunque con baja resistencia a los antimicrobianos probados.

Es preocupante que en todas las áreas de las clínicas estudiadas en otros países y que fueron analizadas, se encuentren microorganismos potencialmente patógenos y multirresistentes en el ambiente hospitalario, incluyendo manos de veterinarios. La alta frecuencia de multirresistencia revela la existencia de fuertes presiones selectivas ejercidas por el uso indiscriminado de los agentes antimicrobianos en las clínicas de animales de compañía. Esto muestra que las clínicas veterinarias se enfrentan a un gran desafío en materia de prevención, control y tratamiento de las infecciones por estos microorganismos, similares a las situaciones en hospitales humanos; por otro lado, la posibilidad de propagación del ser humano al animal o viceversa requiere atención especial.

Por otro lado, se determina que los pisos fueron los sitios donde existe más cantidad de microorganismos, que pueden actuar como reservorios ambientales de patógenos de animales de compañía, ya que estos tienen más probabilidades de estar contaminados con materiales infecciosos (heces, por ejemplo), y por la conducta exploratoria de los animales de colocar nariz y boca en estas áreas; por tal motivo, los pisos de las clínicas veterinarias requieren de una limpieza más rigurosa que los de hospitales humanos.

Tanto en medicina veterinaria como humana se deben llevar unas medidas básicas de control de infecciones con eficacia, que pueden agruparse en 4 grandes áreas:

- (1) Precauciones estándar, dentro de ellas higiene de manos.
- (2) Precauciones específicas, que buscan evitar la transmisión de determinados patógenos desde un paciente colonizado o con una infección activa al resto de los pacientes o al personal sanitario.
- (3) Medidas de limpieza y desinfección ambiental, y

(4) Actividades de vigilancia e intervenciones específicas.

2. Categoría de análisis: Grupos de antibióticos de mayor resistencia terapéutica

2.1 Fundamentación

Los antibióticos constituyen un grupo heterogéneo de sustancias con diferente comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, ejercen una acción específica sobre alguna estructura o función del microorganismo, tienen elevada potencia biológica actuando a bajas concentraciones, y la toxicidad es selectiva con una mínima toxicidad para las células de nuestro organismo. El objetivo de la antibioticoterapia es controlar y disminuir el número de microorganismos viables, colaborando con el sistema inmunológico en la eliminación de los mismos.

Dentro de los antibióticos estudiados están las tetraciclinas, aminoglucósidos, colistinas, betalactámicos, sulfonamidas y por muchos años la susceptibilidad bacteriana se ha medido a través de pruebas in vitro, como la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM). Este número luego era comparado con las concentraciones séricas o plasmáticas del antibiótico, alcanzadas con las dosis habituales del mismo. Esto no tiene en cuenta la farmacocinética o la farmacodinamia de cada antibiótico en particular. Cada clase de antibiótico es metabolizada en forma diferente por nuestro organismo. No es lo mismo un betalactámico con escasa penetración celular, que un macrólido que se concentra a nivel intracelular. Esto es lo que llamamos “farmacocinética”: absorción, distribución, eliminación. Por otro lado está la farmacodinamia, que intenta comprender las relaciones entre las drogas y sus efectos, tanto deseables (muerte bacteriana en nuestro caso) como indeseables. Los antibióticos pueden clasificarse de acuerdo con la forma en que producen la muerte o inhibición bacteriana, en antibióticos tiempo dependiente y concentración dependiente. En el caso de los tiempo dependientes (betalactámicos y macrólidos) el éxito de la terapéutica viene dado por mantener concentraciones por encima de la CIM por el mayor tiempo posible interdosis (T por encima de CIM). En el caso de los de concentración dependientes (como aminoglucósidos y quinolonas), el éxito terapéutico viene dado por lograr un buen pico sérico de concentración (Pico/CIM) o una buena área

bajo la curva (AUC/CIM), dependiendo de cada droga. Los betalactámicos son un grupo de antibióticos de origen natural o semisintético, que se caracterizan por poseer en su estructura un anillo betalactámico. Actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana. Constituyen la familia más numerosa de antimicrobianos y la más utilizada en la práctica clínica. Se trata de compuestos de acción bactericida lenta, relativamente independiente de la concentración plasmática, que presentan escasa toxicidad y poseen un amplio margen terapéutico. Su espectro se ha ido ampliando a lo largo de los años por la incorporación de nuevas moléculas con mayor actividad frente a los bacilos Gram negativos, pero la progresiva aparición de resistencias adquiridas ha limitado su uso empírico y su eficacia en determinadas situaciones.

2.2 Discusión

Los antibióticos constituyen un grupo heterogéneo de sustancias con diferente comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, ejercen una acción específica sobre alguna estructura o función del microorganismo, tienen elevada potencia biológica actuando a bajas concentraciones y la toxicidad es selectiva, con una mínima toxicidad para las células de nuestro organismo. El objetivo de la antibioticoterapia es controlar y disminuir el número de microorganismos viables, de modo que el sistema inmunológico sea capaz de eliminar la totalidad de los mismos. De acuerdo con la interacción germen-antibiótico, estos fármacos pueden dividirse en:

- a) Bactericidas: su acción es letal, llevando a la lisis bacteriana;
- b) bacteriostáticos: a las concentraciones que alcanzan en el suero o tejidos impiden el desarrollo y multiplicación bacteriana pero sin llegar a destruir las células. De hecho, cuando se retira el antibiótico, el microorganismo se puede multiplicar de nuevo.

Las estrategias de intervención para asegurar el uso apropiado de antibióticos se han enfocado principalmente en los prescriptores de hospitales de humanos y animales y en servicios de atención primaria, y en parte en los dispensadores y en la comunidad. El uso no adecuado de los antibióticos puede ocasionar problemas de salud pública y animal como la resistencia bacteriana, por la aparición de infecciones de difícil tratamiento y el aumento de resistencia antibiótica con una importante morbilidad y mortalidad y la presencia de

reacciones adversas, lo cual acarrea resultados clínicos y económicos desfavorables. La capacidad de los microorganismos para sobrevivir en medios adversos está muy bien documentada, como es el caso de los múltiples mecanismos desarrollados por las bacterias para hacer frente a los medicamentos. Una de las estrategias disponibles para disminuir el ascenso de este problema tiene que ver con el diseño e implementación de programas que restrinjan el uso masivo o no adecuado de los antibióticos, con el fin de disminuir la exposición, y así evitar la presión selectiva sobre los microorganismos. Cualquier utilización de medicamentos antimicrobianos (apropiados o no) aplica una presión selectiva sobre las poblaciones de microorganismos, trayendo consecuencias no solo sobre la morbimortalidad, sino en aspectos económicos.

Se han desarrollado estudios para evaluar las consecuencias económicas de la resistencia a metilina, donde se encontró que el total facturado por la hospitalización representado en los costos de la estancia en cuidados intensivos, los antibióticos, los líquidos parenterales, los exámenes de laboratorio y la terapia respiratoria fueron significativamente mayores comparados con un grupo con microorganismos sensibles. La resistencia a los antimicrobianos ocurre cuando un microorganismo no responde a un antimicrobiano al que originalmente era sensible. Estos microorganismos pueden sobrevivir a la presencia de estos medicamentos, de tal forma que los tratamientos de primera línea dejan de ser eficaces aumentando el riesgo de propagación. La aparición de cepas resistentes es un fenómeno natural (mutación espontánea), pero el uso no adecuado de antimicrobianos, las malas prácticas en el control de las infecciones y la manipulación de alimentos, sumados a condiciones sanitarias deficientes, propician la diseminación de esta resistencia.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la “resistencia a los antibióticos” tiene que ver concretamente con la resistencia que desarrollan las bacterias comunes causantes de infecciones, mientras que el término “resistencia a los antimicrobianos” comprende no solo la resistencia a los antibióticos sino a los antifúngicos, antiparasitarios y antivirales. Existen dos tipos de mecanismos de resistencia bacteriana: los intrínsecos que habilitan a la bacteria para que produzca enzimas que inactivan el antibiótico, exprese bombas de eflujo que expulsan el fármaco, modifiquen el sitio blanco

del antimicrobiano o generen una vía metabólica alterna que evite la acción del fármaco. El segundo mecanismo es el adaptativo, ocasionado por el estado metabólico de la bacteria o por su capacidad de producir biopelículas.

Por lo anterior, se concluye que los antibióticos son los únicos fármacos que, si se emplean de manera inadecuada, pueden llevar a resistencia. Así, el fracaso de los antibióticos en controlar las enfermedades infecciosas es debido, en parte, a la aparición de resistencias. Sin embargo, esto a su vez es consecuencia de estrategias de prevención inadecuadas a través de los sistemas de salud pública y del fallo de los médicos, como individuos, para prescribir los antibióticos de la manera más efectiva. Como consecuencia, algunas cepas de bacterias patógenas son resistentes a todos los antibióticos disponibles, y algunas permanecen susceptibles a un único antibiótico. Al mismo tiempo, existe una falta de nuevas clases de medicamentos, resultado de la dificultad en descubrir nuevos compuestos durante varias décadas.

El uso excesivo e inadecuado de antibióticos es uno de los principales factores en el desarrollo de la resistencia a estos medicamentos. El amplio uso en el ámbito comunitario se atribuye, normalmente, a que en algunos países los antibióticos se venden sin prescripción médica, incluso en contra de la ley. En los hospitales, el uso de antibióticos está muy extendido, ya que casi la tercera parte de los antibióticos se emplea para prevenir infecciones quirúrgicas.

Todos los antibióticos se basan en el principio de toxicidad selectiva. Los antibióticos se prescriben de manera tan frecuente que es fácil para los médicos considerar esta toxicidad selectiva garantizada. Sin embargo, ya Alexander Flemming, en su discurso de aceptación del Premio Nobel en 1945, advirtió sobre los riesgos de la resistencia:

“No es difícil hacer a los microbios resistentes a la penicilina exponiéndolos a concentraciones no suficientes para matarlos, y lo mismo ha sucedido ocasionalmente en el cuerpo (...) Enseñanza: si usan la penicilina, usen la cantidad suficiente”.

3. Categoría de análisis: Prescripción de los antibióticos a las patologías o a otros usos no respaldados con estudios científicos como la utilización para engorde en los animales

3.1 Fundamentación

Los antimicrobianos son fármacos distintos al resto. Su eficacia en la reducción de la morbilidad y la mortalidad es muy superior a la de otros grupos de medicamentos. Por otra parte, son los únicos fármacos con efectos ecológicos, de manera que su administración puede contribuir a la aparición y diseminación de resistencias microbianas. Finalmente, son utilizados por médicos de prácticamente todas las especialidades. La actual complejidad en el manejo de las enfermedades infecciosas y del aumento de las resistencias hace imprescindible el establecimiento de programas de optimización del uso de antimicrobianos en hospitales humanos y veterinarios.

El descubrimiento e introducción de los antimicrobianos en la práctica clínica supuso uno de los mayores avances de la medicina, tanto por sus efectos directos (curación de infecciones) como indirectos (permitiendo el desarrollo de procedimientos terapéuticos asociados a una alta probabilidad de aparición de infecciones graves, como los trasplantes, la ventilación mecánica y otros). De hecho, este período de la medicina ha sido denominado por algunos «era antibiótica».

Desde la introducción de los antibióticos se ha comprobado cómo los microorganismos pierden con el tiempo su sensibilidad natural a estos agentes a través de la selección y transmisión de diversos mecanismos de resistencia. Los factores relacionados con este fenómeno son múltiples y con frecuencia difícilmente individualizables, pero cabría destacar la transmisión horizontal de microorganismos resistentes o de mecanismos de resistencia, así como la influencia de la exposición a los antimicrobianos. La pérdida de sensibilidad a los antibióticos ha sido resuelta, hasta hace poco, mediante el desarrollo de nuevos antimicrobianos. Sin embargo, las escasas perspectivas de desarrollo de nuevos antimicrobianos durante la próxima década indican que este modelo no puede mantenerse. En la práctica clínica, cada vez es más complicado acertar en la elección empírica de un antimicrobiano activo en pacientes con infecciones graves, lo que conduce a peores resultados clínicos; por ejemplo: en la producción porcina los problemas infecciosos del

sistema digestivo son una de las principales causas de pérdidas económicas, basándose su control, en la mayoría de los casos, en la utilización de antibióticos. Estos antibióticos son considerados aditivos, que pueden actuar como preventivos de enfermedades o promotores de crecimiento. Los aditivos en las dietas de los animales permiten mejorar su salud y aumentar la eficiencia de utilización de los alimentos mediante diversas estrategias, tales como: estimuladores de consumo, aplicación de enzimas exógenas, promotores de crecimientos antibióticos y no antibióticos usados como mejoradores de la salud intestinal e inmunidad, entre otras. Es imperativa la necesidad de disminuir el uso irracional de los antibióticos para potenciar la productividad en animales destinados al consumo humano, debido a los riesgos de inducir resistencia bacteriana a los antibióticos y los concurrentes problemas de salud a nivel humano y animal.

El descubrimiento de los antibióticos como promotores de crecimiento en la producción animal se remonta a finales de 1940, cuando Stokstad y Jukes adicionaron residuos de clortetraciclina a la alimentación de pollos para facilitar la absorción de la vitamina B12, y generaron en ellos resultados importantes: ganancia en peso, alta resistencia a infecciones y una rápida conversión alimentaria, entre otras (Brezo, Haren y Hanekamp, 1999). Desde entonces, el uso de antibióticos como promotores de crecimiento se extendió a otras especies animales, hasta que se incluyó directamente en el alimento (Stokestad y Jukes, 1950).

3.2 Discusión

La monitorización de las resistencias deber ser un elemento obligatorio en cualquier institución hospitalaria, ya que resulta imprescindible para el establecimiento de guías locales de tratamiento empírico.

La ecología de la resistencia a antibióticos es un fenómeno extremadamente complejo, sujeto a múltiples condiciones que pueden dificultar enormemente su análisis. Muchos de los mecanismos de resistencia afectan a antibióticos de diversas clases, pudiéndose por tanto seleccionar resistencias cruzadas. Por otro lado, los genes de resistencia con frecuencia están localizados en elementos genéticos móviles que pueden portar múltiples determinantes de resistencia, de tal forma que la utilización de un

antibiótico que seleccione resistencia a sí mismo o a su grupo estará también seleccionando resistencias a otros antibióticos. Otros factores, como la distinta capacidad de los antimicrobianos para seleccionar resistencias, el impacto de la duración y la dosificación del tratamiento, así como las estrategias de control de la infección o el flujo de pacientes entre instituciones, pueden explicar los cambios observados en mayor grado que el impacto de usos en los hospitales. De igual forma, hay diferencias importantes en la estabilidad y el coste biológico de los diferentes mecanismos de resistencia. Desde el punto de vista microbiológico, la resistencia a antibióticos puede estar mediada por la selección de mutaciones cromosómicas durante la exposición al antibiótico, la adquisición de determinantes de resistencia por mecanismos de transferencia horizontal y la diseminación clonal de cepas resistentes. La utilización de los antibióticos tiene un impacto importante pero desigual en los 3 casos; mientras que en el primero el impacto es directo e inequívoco, el segundo -y sobre todo el tercero- están muy influidos por la epidemiología local y por las políticas de control de las infecciones de cada centro.

Tampoco resulta sencillo decidir qué y cómo monitorizar. Los puntos de corte habitualmente utilizados (los establecidos por el Clinical Laboratory Standard Institute [CLSI] y por European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing [EUCAST]) para definir las bacterias resistentes se encuentran alejados de los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) modales que presentan las poblaciones salvajes carentes de mecanismos de resistencia. Por esta razón solo podrían inferirse mecanismos de resistencia de alto nivel, excluyendo los de bajo nivel de resistencia, que en numerosas ocasiones preceden a los de mayor nivel. Como alternativa es posible emplear los llamados puntos de corte epidemiológicos (epidemiological cut-off o ECOFF) y que separan las poblaciones salvajes de aquellas que presentan cualquier mecanismo de resistencia, incluidos los de bajo nivel de expresión (www.eucast.org).

Por otra parte, se deberían monitorizar los fenotipos asociados a los mecanismos de resistencia, y no exclusivamente los datos brutos de resistencia por antimicrobianos. Son los principales indicadores de resistencia que pueden ser utilizados (combinaciones de microorganismos y mecanismos de resistencia) y el impacto relativo de la presión antibiótica y los factores epidemiológicos locales. Los indicadores se deben monitorizar de

forma integrada, ya que una medida concreta, encaminada a reducir la presión selectiva ejercida por un antibiótico concreto para disminuir la resistencia a ese antibiótico, puede determinar el aumento de la utilización de otros antibióticos, con el consiguiente aumento de resistencia.

4. Categoría de análisis: Medidas existentes que se podrían aplicar para evitar la resistencia en el uso de los antibióticos

4.1 Fundamentación

La resistencia a los antibióticos es una de las grandes amenazas de la medicina moderna, según opinan los expertos. El consumo de probióticos para la producción animal ha aumentado considerablemente, debido a los innumerables beneficios que genera en el hospedero. Las tendencias actuales en los sistemas productivos de animales postulan los probióticos como una buena alternativa de remplazo a los antibióticos promotores de crecimiento, hecho evidenciado en los estudios ya mencionados. El consumo de probióticos en la alimentación animal es una de las formas de generar producción limpia y desarrollo competitivo a gran escala, sin efectos colaterales en el animal ni en sus productos, y con la ventaja de ser absolutamente naturales.

La resistencia a los antibióticos se está convirtiendo en un grave problema de salud pública. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, cada año 480.000 personas en todo el mundo presentan alguna bacteria multirresistente, microorganismos capaces de sobrevivir a la acción de varios antibióticos. La alumna de Farmacia de la Universidad del País Vasco, Lierni Txintxurreta, ha dedicado su tesis de final de carrera al estudio del uso que se hace de los antibióticos de amplio espectro en las farmacias hospitalarias y a los mecanismos por los que algunas bacterias desarrollan resistencia a estos medicamentos. En su estudio propone, además, una batería de medidas para prevenir la resistencia, uno de los retos a los que se enfrenta el sector sanitario y que podrían suponer la pérdida de la eficacia futura de estos fármacos.

El abuso y la incorrecta utilización de los antibióticos por parte de profesionales y pacientes, junto con el elevado uso de estos medicamentos que hace el sector ganadero, están contribuyendo a debilitarlos.

El problema de la resistencia a los antibióticos tiene un enorme impacto en el sistema sanitario y en la atención hospitalaria. Además de que el estado del paciente, sea este animal o humano, puede verse seriamente agravado, aumenta el periodo de hospitalización. El costo del tratamiento también se incrementa, debido a la necesidad de recurrir a más pruebas diagnósticas y a antibióticos más específicos y caros.

El empleo de estos antibióticos ha continuado generando preocupaciones a los consumidores, debido a la cantidad de residuos que quedan en la carne de los animales y en sus productos, sin contar con la resistencia generada en algunas cepas bacterianas por la administración continuada. A partir de este momento se inició una búsqueda de alternativas de remplazo a los antibióticos promotores de crecimiento, y se postularon los probióticos como una alternativa viable, por ser un producto natural y sin riesgo para la salud del consumidor.

La mayoría de los autores coinciden en definir los probióticos como aditivos alimentarios constituidos por microorganismos vivos, que al consumirse en cantidades adecuadas producen un efecto benéfico en la fisiología y la salud del hospedero, a partir del mejoramiento que hacen en el equilibrio microbiano del intestino.

Pero la consecuencia más grave puede ser la ausencia de armas para combatir las infecciones. En esa situación muchas prácticas clínicas, como la cirugía, el trasplante de órganos, los tratamientos contra la diabetes o la quimioterapia, “se podrían volver muy peligrosos a falta de antibióticos eficaces”.

Así., se recomienda una serie de buenas prácticas para los diferentes agentes del sistema sanitario, con el objetivo de prevenir el problema de la resistencia. En el caso de los pacientes, esas medidas consisten en tomar solo antibióticos prescritos por un profesional de la salud y solo cuando este lo considere necesario; seguir las instrucciones de los profesionales; no usar los antibióticos que le han sobrado a otra persona; no abandonar el tratamiento antes de tiempo, aunque hayan desaparecido los síntomas; no usar restos de antibióticos, y prevenir las infecciones.

4.2 Discusión

La resistencia a los antibióticos ha sido llamada “uno de los problemas de salud pública más apremiantes en el mundo”. La resistencia a los antibióticos puede hacer que las

enfermedades que antes se trataban fácilmente con antibióticos se conviertan en infecciones peligrosas y se prolongue el sufrimiento de niños y adultos. Las bacterias resistentes a los antibióticos pueden propagarse a los miembros de la familia, los compañeros de clase y los compañeros de trabajo, y pueden amenazar la comunidad. Las bacterias resistentes a los antibióticos frecuentemente son más difíciles de matar y más caras de tratar. En algunos casos, las infecciones resistentes a los antibióticos pueden llevar a la discapacidad grave o incluso a la muerte.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha pedido que los animales para consumo humano no reciban antibióticos para estimular su crecimiento o prevenir enfermedades, ya que pueden provocar el desarrollo de bacterias resistentes que son transmitidas a las personas.

Por primera vez, la OMS se pronuncia de manera clara y categórica, en unas directrices publicadas, contra el uso de todo tipo de antibióticos para favorecer el crecimiento de los animales o para prevenir patologías que no han sido diagnosticadas.

El uso desregulado de esos medicamentos constituye una grave amenaza relacionada con la resistencia de las bacterias a los antibióticos, que la OMS considera uno de los mayores desafíos sanitarios de la actualidad.

“La evidencia científica demuestra que el uso excesivo de antibióticos en animales puede contribuir al surgimiento de resistencia a los antibióticos”, recordó la organización.

El uso excesivo y el uso indebido de antibióticos pueden promover el desarrollo de bacterias resistentes a estos. Cada vez que una persona toma antibióticos, mueren las bacterias que son sensibles al antibiótico (o sea, las bacterias que este todavía puede atacar) pero quedan vivas las bacterias resistentes, que pueden crecer y reproducirse. De esta manera, el uso de antibióticos puede aumentar la cantidad de bacterias que son resistentes a fármacos.

El riesgo de contaminación de determinados agentes patógenos, tales como Salmonella o Campylobacter, en alimentos de origen animal, ha sido y es

motivo de gran preocupación por parte de las autoridades sanitarias europeas, originando un marco legislativo al respecto de importante impacto en la operativa del sector pecuario.

Por otro lado, la inquietud debida al desarrollo de resistencias a antibióticos por parte de ciertos patógenos y a la posible transferencia de los genes responsables de dichas resistencias desde los animales al microbioma humano, llevó a la prohibición del uso de antibióticos como promotores del crecimiento en la Unión Europea en el 2006, dado que las bacterias se pueden volver resistentes a los antibióticos de varias maneras. Algunas bacterias pueden “neutralizar” a un antibiótico al cambiarlo de una manera que lo hace inocuo. Otras han aprendido a desplazar al antibiótico fuera de las bacterias antes de que tenga la oportunidad de actuar. Algunas bacterias pueden cambiar su estructura exterior para que el antibiótico no tenga forma de unirse a las bacterias que está destinado a matar.

Después de estar expuestas a antibióticos, a veces pueden sobrevivir algunas de las bacterias porque encuentran una forma de resistirlo. Con que solo una de las bacterias se vuelva resistente a los antibióticos, puede reproducirse y reponer a todas las que murieron. Esto significa que la exposición a los antibióticos proporciona presión selectiva, lo que hace que las bacterias sobrevivientes tengan más probabilidades de ser resistentes. Las bacterias también se pueden volver resistentes a través de la mutación de su material genético.

Los probióticos son microorganismos vivos (amistosos o beneficiosos) en una preparación o producto definidos viables (como las bacterias lácticas y las bifidobacterias) en diferentes formas, los cuales contienen cultivos de productos de su metabolismo que si se consumen regularmente en cantidades suficientes, pueden modificar el equilibrio bacteriano en el intestino, la microflora de la cavidad oral, vagina y piel (por implantación o colonización) en un compartimiento del huésped y tienen efectos beneficiosos para la salud, disminuyen en algunos casos la presencia de bacterias patógenas, estos pueden añadirse a los alimentos, la composición es a base de bacterias Gram (+) y (-), levaduras u hongos, como yogures y otros productos lácteos fermentados, o tomarse como suplementos (García, 1997; María A. Brizuela; Lourdes Bueno et al., 2001; Castro, 2002; Lozano, 2002; Campo, 2004).

Este es un proceso que se está acelerando de forma exponencial, debido a que los antibióticos se utilizan en exceso y a menudo en contextos equivocados. Debemos frenar el desarrollo y la propagación de esta resistencia, para así asegurar que los antibióticos, actualmente a nuestra disposición, sigan siendo eficaces durante el mayor tiempo posible. Urge también asignar más recursos a la investigación y el desarrollo de antibióticos nuevos, y los probióticos son una alternativa viable tanto para los animales como para los rumiantes, ya que en el vacuno de alta producción, al comienzo de la lactación, su empleo activa la digestión ruminal, con repercusiones positivas en el apetito, en la eficiencia alimenticia, en la producción de leche y en las tasas butirométricas y proteicas; además, aumentan la actividad celulolítica de las bacterias ruminales, y ciertos minerales u oligoelementos pueden operar como probióticos en el metabolismo ruminal.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El siguiente capítulo muestra el desarrollo de las conclusiones que se obtuvieron tras la revisión bibliográfica del tema seleccionado. Posterior a esto, se presenta una serie de recomendaciones importantes a tomar en cuenta para profesionales de la salud.

Conclusiones

Los antimicrobianos son fármacos importantes tanto para la clínica humana y veterinaria como para el bienestar de los animales. En gran medida, se utilizan las mismas clases de antimicrobianos en animales y en seres humanos.

En el sector de la producción animal se utilizan antimicrobianos para el tratamiento de infecciones en animales de forma individual o colectiva. Se administran tratamientos profilácticos y metafilácticos para prevenir la propagación de infecciones de animales enfermos a sanos en una misma unidad de producción. Además, se emplean a veces antimicrobianos para promover el crecimiento (en dosis más bajas que para tratar enfermedades). Los antimicrobianos promotores del crecimiento (APC) son antimicrobianos que se añaden al pienso de los animales productores de alimentos, a fin de aumentar su tasa de crecimiento y el rendimiento de la producción. Es probable que los APC actúen reduciendo la microbiota intestinal normal (que compite con el huésped por los nutrientes) y las bacterias intestinales patógenas (que pueden aminorar el rendimiento al causar enfermedades subclínicas). Se considera que la exposición prolongada a dosis bajas de antimicrobianos tiene más probabilidades de dar origen a la aparición de resistencias a estos que el tratamiento o la prevención de infecciones con antimicrobianos en animales productores de alimentos.

La Salmonella y el Campylobacter son dos de los responsables más frecuentes de enfermedades transmitidas por los alimentos, y se ha constatado una creciente resistencia a

los antimicrobianos en ambas bacterias. La mayoría de las salmonelas no tifoideas, en particular en los países desarrollados, se propagan con los alimentos, y la fuente inicial son los animales productores de alimentos.

Los macrólidos son uno de los antibióticos que se utilizan mucho en la cría de animales productores de alimentos y se sabe que favorecen la selección de *Campylobacter* resistentes a macrólidos en animales. Los macrólidos son uno de los pocos tratamientos disponibles para las infecciones graves por *Campylobacter*, especialmente en niños, en los que no se recomiendan las quinolonas. Dada la alta incidencia de infecciones humanas por *Campylobacter*, la cifra absoluta de casos graves es considerable.

Diversos investigadores han descrito aislados de *Salmonella* spp. de carácter zoonótico resistentes a quinolonas, y algunos de ellos han asociado esta resistencia al uso de estos antimicrobianos en medicina veterinaria.

Las infecciones por bacterias patógenas resistentes exigirán un tratamiento más difícil y caro; por consiguiente, la resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud pública y de sanidad animal, así como una carga económica.

El consumo de probióticos para la producción animal ha aumentado considerablemente, debido a los innumerables beneficios que genera en el hospedero. Las tendencias actuales en los sistemas productivos de animales postulan los probióticos como una buena alternativa de remplazo a los antibióticos promotores de crecimiento.

El consumo de probióticos en la alimentación animal es una de las formas de generar producción limpia y desarrollo competitivo a gran escala, sin efectos colaterales en el animal ni en sus productos, y con la ventaja de ser absolutamente naturales, de importancia crítica.

Recomendaciones

Las recomendaciones de este trabajo van dirigidas a las diferentes personas y entidades que están involucradas en el uso de antibióticos; entre ellas encontramos:

1. Ministerio de Salud

- ✓ Realizar un plan de acción sobre la Resistencia a los Antimicrobianos.
- ✓ Revisar de la legislación nacional y formulación de la nuevas leyes o reformas a la normativa vigente, con la finalidad de reforzar las acciones regulatorias para reducir y mitigar el efecto ambiental tanto para la salud humana y la salud animal, por el mal uso de productos antibióticos, como para el uso agrícola.
- ✓ Crear un programa educativo de asesoría y actualización permanente para los entes públicos, en materias relativas a la prevención y atención de la resistencia antimicrobiana.
- ✓ Brindar propuestas para fortalecer las acciones de vigilancia e investigación institucional sobre las causas de la resistencia antimicrobiana.

2. Ministerio de Agricultura y Ganadería

- ✓ Controlar campañas de divulgación, a la población encargada de la agricultura y ganadería, sobre el uso adecuado en la resistencia de antibióticos.
- ✓ Capacitar a médicos veterinarios en el campo de la resistencia antimicrobiana.
- ✓ Controlar más los hospitales y los establecimientos agropecuarios.
- ✓ Capacitar al sector agropecuario, porque muchos productores y veterinarios dan antibióticos a los animales para prevenir y tratar enfermedades, y para favorecer el crecimiento rápido. Y hay también abusos en la administración de los fármacos, los cuales llevan a que las bacterias resistentes sean transferidas a los humanos, a través del consumo de alimentos de origen animal.

- ✓ Fomentar prácticas de higiene y una gestión agrícola adecuadas para garantizar la salud de los animales y, por ende, la posible reducción de la necesidad de utilizar antimicrobianos.

3. Médicos Veterinarios

- ✓ Mayor responsabilidad de los médicos veterinarios para la prescripción de los medicamentos.
- ✓ Hacer un uso racional de los antibióticos en los animales de consumo y advertir sobre el peligro que representa su aplicación indiscriminada, en especial en el ganado productor de leche.
- ✓ Tener un criterio profesional en cada tratamiento que se formule para los animales destinados al consumo humano, lo cual incluye evitar, hasta donde sea posible, el uso de aquellas moléculas de uso frecuente en medicina humana, especialmente las de última generación, para poder contar con una gama de antibióticos que sean eficaces contra las bacterias que pueden afectar al ser humano.
- ✓ Llevar a cabo una farmacovigilancia posterior a la autorización de comercialización, con el objeto de detectar la aparición de resistencias a los antimicrobianos a tiempo para aplicar las medidas correctoras apropiadas.
- ✓ Establecer la obligatoriedad de la prescripción para el uso de antimicrobianos en el control de enfermedades de los animales. Siempre que fuera posible se debería realizar un antibiograma, y no se deberían utilizar estos antimicrobianos nada más que para las indicaciones permitidas, y nunca de forma profiláctica.

4. Ganaderos

- ✓ No hacer uso indebido de antibióticos en animales y humanos, ya que están contribuyendo al aumento de la amenaza que representa la resistencia a los antimicrobianos

- ✓ Solo se deberían administrar antibióticos a animales sanos, para prevenir una enfermedad si esta ha sido diagnosticada en otros animales de la misma especie.
- ✓ Siempre que sea posible, se deben realizar pruebas a los animales enfermos para determinar el antibiótico más eficaz con el cual tratar, de manera prudente, su infección específica.
- ✓ Evitar la automedicación, ya que también es peligrosa para los animales.

5. Industria Alimentaria

- ✓ Mantener un manual actualizado para manipuladores de alimentos.
- ✓ Promover la salud mediante la disminución de la contaminación microbiana.
- ✓ Practicar una buena higiene personal.
- ✓ Proteger los campos de la contaminación fecal por animales.
- ✓ Evaluar y gestionar los riesgos del agua de riego.
- ✓ Mantener limpios y secos los equipos de cosecha y las instalaciones de almacenamiento.
- ✓ También es necesario que las industrias alimentarias brinden información a sus proveedores sobre las causas de la resistencia antimicrobiana en el uso de animales para el consumo humano, y brinden apoyo.
- ✓ Tener en cuenta la posible aparición de resistencias a los antimicrobianos durante la evaluación de seguridad previa a la autorización de comercialización de los medicamentos antimicrobianos veterinarios, incluida la posibilidad de que aparezcan resistencias cruzadas a medicamentos utilizados en seres humanos.

6. A futuras Investigaciones

- ✓ Investigar el mecanismo por el cual los antibióticos favorecen el crecimiento de los animales.
- ✓ Indagar sobre legislaciones en Costa Rica, del uso de antibióticos en la salud animal.

Referencias

- American Society for Microbiology. Capítulos de antimicrobianos. En: Mandel, Douglas, Bennet, editors. Principles and Practice of Infectious diseases. W.B. Saunders; 2000, Philadelphia.
- Andrews, B. (2003). Antimicrobial use in animal husbandry and its relationship to resistant bacteria in human health. Paris. In OIE International standards on antimicrobial resistance. Paris.
- Alvarado, A., Granados, F. (2015). Inocuidad microbiológica de los alimentos para animales en Costa Rica. *Nutrición Animal Tropical* 9 (Suplemento I): pp.13-31.
- Alvarado, V., Mora, M., Arias, M., Rojas, N. y Chaves, C. (2011). Resistencia antimicrobiana de cepas de staphylococcus áureos en Costa Rica. *Revista costarricense de salud pública*. Vol. 20 (2), pp.102-106.
- Álvarez Lerma, F., Sierra Camerino, R., Álvarez Rocha, L., Rodríguez Colomo, O. Política de antibióticos en pacientes críticos. *Med. Intensiva*. 2010; 34:600–8.
- Calderón, R., Sacsquispe R, Pasterán, F.G., Galas, M.F., Javier Soto, J.P. y cols. Caracterización molecular de klebsiella pneumoniae y Enterobacter cloacae productoras de β -lactamasas de espectro extendido tipo shv-5 en una unidad de cuidados intensivos neonatal de Lima. *Rev. Perú Med. Exp. Salud pública* 2003; 20(3).
- Cantón, R. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clín*. 2010; 28:375–85.
- Cantón, R., Novais, A., Valverde A, Machado E, Peixe, L., Baquero, F., Coque, T.M. Prevalence and spread of extended-spectrum beta-lactamaseproducing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2008. 14:144-153.

- Carratalá, J., Navas, E., San Juan, R., Soriano, F., Rodríguez, V. Guía de recomendaciones en la terapia secuencial antibiótica (TSA). Guías clínicas SEIMC 2006 [consultado 13 Feb 2011]. Disponible en: http://www.seimc.org/documentos/guias/2006/Guia3_2006_TS.A.pdf
- Casellas, J. M., Pantozzi, F., Martiarena, B., & Tomé, G. (2009). Los animales compañeros (mascotas) como fuente de infecciones por *Staphylococcus metilino* resistentes, bacilos gram negativos productores de BLEE e infecciones urinarias, (385), 1–7.
- Chaparro, J.L., Hernández, Y.K., Castellanos, V., Arcila, V.H. Aislamiento, identificación y antibiograma de las bacterias presentes en el Centro médico quirúrgico veterinario Universidad Cooperativa de Colombia. Rev. Col. Cienc. Pec. 2005; 18(4):381-381.
- Comité Internacional de la OIE. Resolución XXX. Directrices para el control de la resistencia a los antimicrobianos. París: 2003.
- Cota, E., Hurtado, L., Pérez, E., y Alcantara, L.(s.f.). Resistencia a antibióticos de cepas bacterianas aisladas de animales destinados al consumo humano. Revista iberoamericana de ciencias. México. Vol. 1(1), pp.76-83.
- De Briyne, N., Atkinson, J., Pokludova, L., Borriello, S.P. Antibiotics used most commonly to treat animals in Europe. Vet. Rec. 2014; 175(13):325–32.
- Delgado Sánchez, O., Bautista Paloma, J., Sora Ortega, M., Moranta Ribas, F. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la farmacia comunitaria y hospitalaria. Enferm. Infecc. Microbiol. Clín. 2010;28(s4):36–9.
- Diekema, D.J. et al. Survey of bloodstream infections due to gram-negative bacilli: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, and Latin America for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997. Clin. Infect Dis. 1999; 29(3):595-607.

- Erralcalde, J. (2004). Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Facultad de Ciencias Veterinarias. Argentina, pp.1-67.
- Fajardo, A., Méndez, F., Molina, L. Residuos de fármacos anabolizantes en carnes destinadas al consumo humano: Revisión. *Universitas Scientiarum*. 2011; 16(1):77-91.
- Fariñas, M.C, Martínez, M.L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos. / *Enferm. Infecc. Microbiol. Clín.* 2013; 31(6):402–409.
- FAO, OIE, OMS. Comunicado No 11/317. Boletín ONU, Sede de la Reunión técnica de alto nivel sobre enfermedades zoonóticas. México, Cuba, República Dominicana: Centro de Información de las Naciones Unidas, (2011).
- Fernández, T. (2002). Aislamiento y caracterización de cepas de enterococcus vancomicina resistentes (VRE) en piezas de pollo de abastecimientos comerciales. Facultad de Microbiología. Universidad de Costa Rica.
- García, P.; Valenzuela, N.; Rodríguez, M.; León, E.; Fernández, H. (2009). Susceptibilidad antimicrobiana de *Campylobacter jejuni* aislado de coprocultivos en Santiago de Chile. *Rev. Chile.Infect.* 26 (6): 511-514.
- Grebeys, W.A., Davies, P.R., Morrow, W.E.M., Funk, J.A., Altier, C. Antimicrobial resistance of *Salmonella* isolates from swine. *J Clin. Microbiol.* 2000; 38: 4633-4636.
- Gutiérrez, K., Alfaro, M., Granados, F., Sánchez, J., García, G. y Rodríguez, C. (2010). Detección de tetraciclinas en nueve lotes de alimentos para cerdos, tilapias y pollos producidos en Costa Rica: incumplimiento de normativas y disconformidades con el etiquetado oficial de garantía. *Agronomía Costarricense*. Vol. 34 (2), pp.145-151.
- Gutiérrez, L., Montoya, O., y Vélez, J. (2013).” Probióticos: una alternativa de producción limpia y de reemplazo a los antibióticos promotores de crecimiento en alimentación animal”. Vol.8, No.1 -135•146. Colombia.

- Herrera, M. L., Salas, J. & Guevara, J. Utilización del tetracionato-iodo en el aislamiento de *Campylobacter*. Rev. Med. Hosp. Nal. Niños Costa Rica. <http://www.cdc.gov/nczved/divisions/dfbmd/diseases/campylobacter/>.
- Informe anual regional de los países participantes en la Red de Monitoreo/vigilancia de la resistencia a los antibióticos. OPS, Washington, D.C., 2003. OPS/DPC/CD/284/03.
- INS. Instituto Nacional de Salud. Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SIVIGILA). Colombia, 2007. Fecha de consulta: 13 de febrero de 2008. www.ins.gov.co
- Jara, O.A., Avendaño, R.P., Navarro, V.C. Identificación y estudio de susceptibilidad antimicrobiana de bacterias potencialmente responsables de infecciones nosocomiales en los hospitales veterinarios de la Universidad de Chile. Av. Cs. Vet. 2009; 1 & 2: 11-17.
- Judod, T. (2010). Susceptibilidad a antibióticos en cepas de salmonella entérica de origen animal y alimentario. Chile.
- Lemos, E.V., De la Hoz Restrepo, F., Alvis, N., Quevedo, E., Cañon, O., León, Y. Mortalidad por *Acinetobacter baumannii* en unidades de cuidados intensivos en Colombia. Rev. Panam. Salud Pública. 2011; 30(4): 287– 94.
- López-Medrano, F., San Juan, R., Serrano, O., Chaves, F., Lumbreras, C., Lizasoain, M. et al. PACTA: efecto de un programa no impositivo de control y asesoramiento del tratamiento antibiótico sobre la disminución de los costes y el descenso de ciertas infecciones nosocomiales. Enferm. Infecc. Microbiol Clín. 2005; 23:186–90.
- Lupión, C., López, L.E., Rodríguez, J.B. Medidas de prevención de la transmisión de microorganismos entre pacientes hospitalizados. Higiene de manos. Enferm. Infecc. Microbiol. Clín. 2014; 32(9): 603–609.
- Mackay, D. Key success factors for surveys of antimicrobial sales and use in the European Union. O.I.E. Conferencia Mundial de la OIE sobre el uso responsable y prudente de los agentes antimicrobianos en los animales. París: 2013.

- Manrique, C. T. (2012). La resistencia bacteriana a los antibióticos, siete décadas después de Fleming. In C. oficial de F. de Zaragoza (Ed.), Discurso de recepción académica, Ilma. Sra. Dra. Doña Carmen Torres Manrique. (pp. 15–44).
- Martínez, A. (2012). "Uso de antimicrobianos en la avicultura: sus implicaciones en la salud pública". Colombia, pp. 4-19.
- Mattar, S., Calderón, A., Sotelo, D. Sierra, M. (2009). Detección de antibióticos en leches: Un problema de salud pública, Revista Salud Pública. Colombia. Vol. 11 (4), pp.579-590.
- Maynou, G., Bach A, Terré, M. Feeding of waste milk to Holstein calves affects antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and *Pasteurella multocida* isolated from fecal and nasal swabs. J Dairy Sci. 2017; 100: 2682–94.
- Mejía, W., Márquez, C., Zapata, D., Quintero, D., Sánchez, A., Matéu, D. Sensibilidad a los antimicrobianos de cepas de *Salmonella* aisladas de granjas de porcinos del estado de Zulia, Venezuela, Revista científica. 2008; 13(6): 674-68.
- Muñoz, E. (2017). Análisis del comportamiento de los principales géneros bacterianos frente a antimicrobianos, obtenidos a partir de muestras clínicas de origen animal remitidas a un laboratorio veterinario en la ciudad de Cali, Colombia.
- Organización Mundial de la Salud. (2001). Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos. OMS, 2, 104. <http://doi.org/10.1590/S1020-49892001001000014>.
- Ocana, C., Rocchi, A., Gasparotto, I. et al. Bacteriemia por enterobacterias en adultos en un hospital universitario: análisis de cinco años. Rev. Argent. Microbiol. 2007;39 (1):38-43.
- Organización Mundial de la Salud. (2011). *Campylobacter*. [en línea]. <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs255./es/index.html>>. [consulta: 8-04-2013].

- OMS. (1997). Declaración de Yakarta sobre la promoción de la Salud en el Siglo XXI. IV Conferencia Internacional Sobre La Promoción de La Salud, 1–11. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- Organización Panamericana de la Salud. Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. OPS/DPC/CD/296/2004 Organización Panamericana de la Salud, Washington, D.C., EUA, 2004.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Uso de los sistemas de información geográfica en epidemiología (SIG-Epi). Boletín Epidemiológico (OPS) 17:1-6. 1996.
- Pérez, L. Estudio longitudinal de la salmonelosis en una granja porcina comercial. Trabajo de grado. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, D.C. 2006.
- Pulgar, D. (2016). Determinación de la sensibilidad antimicrobiana de campylobacter jejuni y campylobacter coli aisladas de bovinos de carne y cerdos, Universidad de Chile.
- Quesada, A. (2017). Revisión sistémica de estudios epidemiológicos de la susceptibilidad antimicrobiana de salmonella spp. aislada en alimentos de origen animal para consumo humano en América Latina. Argentina.
- Ramírez, N. (2009). Por un uso racional de los medicamentos veterinarios. Revista de Ciencias Pecuarias. Colombia. Vol. 22(4), pp.589-590.
- Reunión anual regional de los países participantes en la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos. OPS, Washington, D.C., 2002. OPS/HCP/HCT/201/02.
- Sánchez, M. del P., Gutiérrez, N. P., Padilla, M. Y., & Suárez, L. L. (2015). Resistencia antimicrobiana de bacterias aisladas de clínicas veterinarias de la ciudad de Ibagué, Colombia. Revista Universidad Y Salud, 17(1), 18–31.
- Santiago, M., Espinoza, A, y Bermúdez, M. (2009). Uso de antibióticos en la camaronicultura. Revista Mexica de Ciencias Farmacéuticas. México. Vol. 40(3), pp.22-32.

- Smith, D. y Johnson, A. (2008). Antibiotic use in animals and the emergence of antibiotic resistance in human commensal microbes and zoonotic pathogens. OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for terrestrial Animals. OIE International Standards on Antimicrobial Resistance. Paris, p. 72.
- Vadillo, S. Manual de Microbiología Veterinaria. Segunda edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana, pp.327-337.
- Vargas, J., Máttar, S., & Monsalve, S. (2010). Bacterias patógenas con alta resistencia a antibióticos: estudio sobre reservorios bacterianos en animales cautivos en el zoológico de Barranquilla. *Infectio*, 14(1), 6–19. [http://doi.org/10.1016/S0123-9392\(10\)70088-6](http://doi.org/10.1016/S0123-9392(10)70088-6).
- Vázquez, J., Olvera, M. Residuos de antimicrobianos en leche cruda y factores asociados a su presentación. *Revista de Actualidad y Divulgación Científica*. 2012;15(1):157-165.
- Zabaleta, G. (2014). Evaluación de susceptibilidad antimicrobiana de salmonella spp., aislada en la cadena cárnica porcina en tres regiones del país. Colombia. pp. 1-51.
- Zamora, J.M., Chaves C., Arias, M.L. Comparación del perfil de sensibilidad a antibióticos de cepas de *Listeria monocytogenes* y *Salmonella* spp. Aisladas a partir de alimentos con cepas de origen clínico. Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica. Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales. 2006; 56(2): 1-4.