

Trabajos de revisión en un campo de frontera, de manera que sea utilizable para la docencia.

Antibióticos: ¿armas contra infecciones o amenaza a la salud?

*Biserka Sveshtarova y Guadalupe Vélez**

Abstract (*Antibiotics: ¿Treat or threat weapons?*)

Antibiotics are the most widely used (and sometimes misused) antimicrobials since 1940. These substances have been the drugs of choice to treat a wide range of human, as well as animal, microbial infections. In addition, antibiotics are also added to feedstuff as growth and performance promoters in animal husbandry. However, the extensive use of antibiotics has caused the appearance of multiresistant pathogen strains which present a problem to human health converting the treatment in a medical challenge.

Introducción

Desde su introducción en 1940, los antibióticos han sido ampliamente utilizados en la medicina profiláctica y terapéutica humana y animal. El uso tan amplio que se ha hecho de estos antimicrobianos ha causado una presión selectiva para los microorganismos dando lugar a la aparición y proliferación de cepas microbianas resistentes a antibióticos (van Elsas, Trevors, Wellington, 1997). Un gran número de bacterias causantes de enfermedades en humanos ha desarrollado resistencia a muchos antibióticos comúnmente utilizados en el tratamiento de enfermedades infecciosas; en este caso se encuentran todos los patógenos de ambientes hospitalarios incluyendo micobacterias, neumococos y enterobacterias, así como también estafilococos y enterococos para los cuales, además, no siempre es eficaz el tratamiento que se aplica (Witte, 2002). La gran mayoría de los antibióticos son sustancias producidas por microorganismos (actualmente algunos son sintéticos), que inhiben el crecimiento de otros microorganismos y pueden eventualmente causar su muerte; sin embargo, son los agentes farmacológicos peor usados tanto a nivel médico como veterinario, ya que en muchas ocasiones se administran de forma irracional y en dosis inadecuadas. Este empleo indiscriminado de

los antibióticos puede acompañarse de complicaciones tales como reacciones alérgicas, superinfecciones y, en el caso de una infección, provocar que se retrase la identificación del microorganismo responsable –lo que puede ser crítico para iniciar el tratamiento–, aunque quizás una de las complicaciones más importantes sea la aparición de microorganismos multiresistentes a los antibióticos, lo que ocasiona la necesidad cada vez mayor de diseñar nuevos y más potentes fármacos. Por lo anterior, el extenso y a veces descuidado uso de los antibióticos en medicina, odontología y agricultura ha hecho su aplicación menos confiable en el tratamiento de infecciones humanas importantes. En efecto, no es solamente el uso de estos compuestos con fines terapéuticos el que ha causado el incremento del fenómeno de la resistencia; también la aplicación subterapéutica de los antibióticos en los alimentos para animales –instituida desde 1950 con el fin de promover un crecimiento rápido y mejorar la conversión del alimento en carne– ha ocasionado el desarrollo de genes de resistencia, lo que representa un impacto real en la medicina humana y veterinaria tanto desde el punto de vista profiláctico como quimioterapéutico (Feinman, 1955, Witte, 1997, 2002).

Los antibióticos en la alimentación animal

Los antibióticos se incluyen dentro del amplio grupo de compuestos que forman parte de la composición del alimento para los animales, pudiendo actuar con dos fines claramente diferenciados:

- Como terapéuticos y profilácticos, ya que los piensos constituyen una de las vías de administración de fármacos más usadas en el sector veterinario. Los antibióticos se incorporan a los piensos en forma de premezclas medicamentosas (sólidas o líquidas) a concentraciones relativamente elevadas.
- Como promotores de crecimiento, favoreciendo de esta forma el control de la flora bacteriana del animal, lo que se traduce en un mayor aprovechamiento de los nutrientes y un aumento considerable de peso. En este caso, el antibiótico se incorpora al pienso en forma de aditivo y a concentraciones subterapéuticas.

* Depto. de Biología, Fac. de Química, UNAM.

Correo electrónico: guadavep@servidor.unam.mx

Recibido: 13 de octubre de 2004; aceptado: 17 de septiembre de 2005.

- En los últimos años, el uso veterinario de antibióticos, especialmente cuando se emplean como promotores de crecimiento animal, está siendo objeto de duras críticas y presiones legales. La razón se debe a que, al parecer, estos agentes podrían ser los causantes directos del incremento de casos de resistencia a los medicamentos antimicrobianos administrados en la medicina humana (Bates, Jordens, Griffith 1994).

Los alimentos procedentes de animales tratados terapéuticamente con agentes antimicrobianos pueden contener trazas de éstos, los cuales se incorporan al organismo humano a través de la cadena alimentaria, fomentando igualmente la aparición de microorganismos resistentes en el hombre. Por otro lado, el consumo continuo de antibióticos como promotores de crecimiento, aun a concentraciones subterapéuticas, favorece en los animales la aparición de cepas de microorganismos resistentes, que por diferentes vías de transmisión (especialmente a través de la cadena alimentaria), pueden llegar al ser humano (Simonsen, 1998).

La importancia del uso de este tipo de fármacos en el sector veterinario es elevada. A modo de ejemplo, el sector farmacológico ocupa el 44% del mercado junto con el sector de aditivos (41%) y el biológico (15%); estos tres sectores constituyeron los principales consumidores dentro del mercado mundial de Sanidad Animal y Nutrición en 1998. Los mercados europeos de Francia, Alemania, Gran Bretaña, España e Italia fueron cinco de los diez mercados líderes de consumo en ese mismo año (Cancho Grande, García, Simal, 2000).

Las sustancias naturales o sintéticas con actividad farmacológica promotoras de crecimiento que se administran a los animales sanos para acelerar la ganancia de peso y mejorar los índices de transformación de los alimentos pueden ser de tres tipos:

- a) Antibióticos y quimioterapéuticos en concentraciones entre 30 y 100 mg/L, administrados sistemáticamente durante periodos largos, con efecto sobre la flora microbiana del tubo digestivo,
- b) Sustancias ionóforas que actúan en el rumen.
- c) Compuestos anabólicos, generalmente de tipo hormonal, los cuales controlan el metabolismo animal.

El número de antibióticos utilizados en alimentación animal como promotores de crecimiento se ha visto

reducido en los últimos años. Antes de 1997 en Europa se podían emplear nueve antibióticos para ese fin: avoparcina, tilosina, espiramicina, bacitracina, virginiamicina, monensina, salinomicina, flavofosfolipol y avilamicina. Actualmente la Unión Europea ha prohibido el uso de la avoparcina para evitar el riesgo de disminuir la eficacia de un antibiótico que la medicina humana tiene de reserva. En julio de 1999 se prohibieron la espiramicina, la bacitracina y la tilosina, por tener uso terapéutico humano; en cuanto a la virginiamicina, ésta se prohibió inicialmente en Suecia en 1986, en la Unión Europea en 1997 y posteriormente en Estados Unidos, por problemas de resistencia cruzada con otros antibióticos (Burch, 2005).

Actualmente se admite el uso de monensina, salinomicina, flavofosfolipol y avilamicina. Sin embargo, la utilización de la avilamicina es crítica debido a que pertenece al mismo grupo que la eveminomicina, antibiótico de reserva para la medicina humana, el cual al menos en cuatro años no será empleado; lo mismo sucede con el uso de la flavomicina, por ser similar químicamente a otros antibióticos conocidos pero no empleados (Wegener, 2005).

En México se utilizan comúnmente cloranfenicol, estreptomina, penicilina, tetraciclina, eritromicina y neomicina (NOM-004-ZOO-1994), aunque también se han utilizado clortetraciclina, oxitetraciclina y otros antibióticos (NOM-096-ZOO-1996).

Los antibióticos legalizados permiten el control de bacterias patógenas Gram (+) que colonizan el intestino de los animales, lo que facilita que el animal pueda absorber y aprovechar mejor los nutrientes que recibe a través de la dieta, ya que son las bacterias que causan problemas de salud en los animales. Como resultado de este tratamiento se observa un crecimiento equilibrado, acorde con el alimento recibido. En lugares de explotación ganadera intensiva, esta práctica facilita la producción de animales sanos, el control de las zoonosis y la garantía de una producción más segura (Wegener, Aarestrup, Jensen, Hammerum, Bager, 2004).

Sin embargo, existen diversos grupos que advierten que la supresión de promotores de crecimiento traería una serie de problemas paralelos como los siguientes:

- un incremento entre 5 y 8% en el precio de los productos ganaderos;
- un incremento de consumo de antibióticos con fines curativos en un 5% debido a que los animales

- contraerían enfermedades infecciosas y se tendría un aumento de la mortalidad entre 10-15%;
- una pérdida de los índices de conversión entre 2 y 5%, según la especie;
- un mayor consumo de alimento y mayor tiempo de cría;
- un mayor consumo de agua;
- un mayor impacto ambiental: mayor emisión de metano y de excrementos;
- un mayor riesgo de desarrollo de resistencia a antibióticos con fines terapéuticos;
- un mayor riesgo de toxi-infecciones alimentarias en los consumidores, y
- una necesidad de controles administrativos para evitar mercados paralelos (Cancho Grande, García, Simal, 2000).

Antibióticos y resistencia

Entre la variedad de microorganismos resistentes a antibióticos, surgidos a partir del tratamiento de los animales con dichos fármacos, se encuentran algunos microorganismos de gran importancia en salud pública que, además, tienen la capacidad de transferir dicha resistencia a otros microorganismos; entre ellos se pueden mencionar a *Salmonella spp.* y *Campylobacter spp.*, ambos asociados con enfermedades gastrointestinales relacionadas con la ingestión de alimentos contaminados de origen animal, como carne de aves, res y cerdo y productos como huevos y leche (White, 2001; Mead, 1999; Gómez, Montarjemi, Miyagawa, Kajerstein, Stohr 1997).

El 80% de las infecciones en humanos causadas por *Salmonella* y *Campylobacter* son adquiridas a través de alimentos de origen animal. White mostró que el 20% de la carne molida obtenida de supermercados estaba contaminada por *Salmonella spp.* y que el 84% de las cepas aisladas de dicha carne eran resistentes al menos a un antibiótico (White, 2001).

Por otro lado, los microorganismos comensales como son los coliformes y los enterococos, pueden adquirir la resistencia y transferirla a microorganismos patógenos o causar infecciones en pacientes hospitalizados con deficiencias inmunológicas, infecciones postoperatorias y del tracto urinario (Huycke, Sahn, Gilmoret, 1998).

En Dinamarca, en 1997, se recuperó *Enterococcus faecium* del 50% de las muestras de carne de pollo; inmediatamente después del sacrificio, el 48% de las cepas mostraron resistencia a la vancomicina y el 59%, a la virginamicina (Wegener, 2003). Estudios realizados por Sorensen demuestran la presencia de

E. faecium resistente a glucopéptidos y estreptograminas en carne de pollo obtenida de carnicerías y rastros. El microorganismo resiste el pH del jugo gástrico y es capaz de multiplicarse y colonizar en un período de 14 días el intestino de voluntarios sanos (Sorensen, Blom, Monnet, Frimodt-Moller, Paulsen, Espersen, 2001). Estas observaciones sugieren que el uso de los antibióticos para el cuidado de los animales es la fuerza motora para la selección de la resistencia en los microorganismos.

Perspectiva

La larga carrera que se inició para lograr un antimicrobiano eficaz contra las enfermedades infecciosas desde la aparición de los primeros microorganismos resistentes a antibióticos aún no termina. La constante aparición de nuevas cepas bacterianas resistentes a varios antibióticos impulsa a la industria farmacéutica a diseñar nuevos fármacos; sin embargo, esta estrategia ya ha comprobado su ineficacia si consideramos que la lucha no es solamente frente a la rápida evolución de las bacterias, sino al uso indiscriminado que se ha hecho de los antibióticos como sustancias “milagrosas”; en efecto, en casi todas las culturas alrededor del mundo –unas más que otras–, existe la tendencia de la automedicación, cuando muchas veces ni siquiera está indicado el empleo de antibióticos, o también sucede que muchos pacientes a quienes se ha prescrito una terapia de antibióticos, no terminan el tratamiento provocando con ello el surgimiento de resistencia entre las bacterias. Todo lo anterior, aunado al empleo tan extenso –y también a veces indiscriminado–, de los antibióticos en la cría del ganado, cerdos y pollos, del que hemos dado cuenta en el presente escrito (Wegener, 2003).

Ciertamente los antibióticos son armas de dos filos, pero a la fecha son indispensables en terapéutica, por lo que de los profesionales de la salud depende su empleo razonable y controlado.

La estrategia en la lucha contra las enfermedades infecciosas debe enfocarse también a la regulación de su uso, lo que no quita la urgencia de ocuparse más responsablemente de cuidar el medio ambiente, incluyendo el tratamiento adecuado de los residuos orgánicos, particularmente los residuos hospitalarios, ya que son una fuente de contaminación con alto impacto en la salud (NOM-087-ECOL-1995). ▀

Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado dentro del proyecto de investigación IN-221603 de la DGAPA, UNAM.

Bibliografía

- Bates J., Jordens J., Griffith D.T., Farm animals as a putative reservoir for vancomycin resistant enterococcal infections in man, *J. Antimicrob. Chemother.*, **34**:507-16, 1994.
- Burch, D.G.S, Antibiotics as growth promoters will they be missed in 2006?, Octagon Services Ltd, Review prepared for Novartis Animal Health UK, URL disponible en <http://www.octagon-services.co.uk/articles/GP2006.htm>; acceso: Julio, 2005.
- Cancho Grande B., García Falcón M.S., Simal Gándara I.; El uso de los antibióticos en la alimentación animal; perspectiva actual. *Ciencia y Tecnol. Aliment.*, **3**[1], 39-47, 2000.
- Commission Regulation of Amending Council directive 70/ 524/ EEC concerning additives and feedstuffs as regards withdrawal of the authorization of certain antibiotics. Document No.: VI/ 7767/ 98. European Comisión, Brussels, Belgium.
- Feinman E.S., Antibiotics in animal feed-drug resistance. *ASM News*, **64**[1], 2000.
- Gómez T.M., Motarjemi Y., Miyagawa S., Kajerstein F.K., Stohr K.; Food-borne salmonellosis, *World Health Stat. Q.*, **50**: 81-89, 1997.
- Huycke M., Sahm D.F., Gilmore M.S.; Multiple drug resistant Enterococci. The nature of the problem and an agenda for the future. *Emerg. Infect. Dis.*, **4**[2]: 239-249, 1998.
- Mead P.S. Slutsker L., Dietz V., McCaig L.F., Bresee J.S., Shapiro C., Griffin P.M., Tauxe, R.V.; Food-related illness and death in the United States, *Emerg. Infect. Dis.*, **5**: 607-625, 1999
- NOM-004-ZOO-1994, Grasa, hígado, músculo y riñón en aves, bovinos, caprinos, cérvidos, equinos, ovinos y porcinos. Residuos tóxicos. Límites máximos permisibles y procedimientos de muestreo.
- NOM-032-ZOO-1996, Determinación de antibióticos en hígado, músculo y riñón de bovinos, ovinos, equinos, porcinos, aves, caprinos y cérvidos por la prueba de la torunda y por bioensayo.
- NOM-087-ECOL-1995, que establece los requisitos para la separación, envasado, almacenamiento, recolección, transporte, tratamiento y disposición final de los residuos peligrosos biológico infecciosos que se generan en establecimientos que presten atención médica.
- Simonsen G.S., Haakeim H, Dahl K.H., Kruse H., Lovseth A., Olsvik O., Sundsfjord A.; Transmission of Van A-type vancomycin-resistant enterococci and Van A-resistance elements between chicken and humans at avoparcin-exposed farms., *Microb. Drug Resist.*, **4**:313-318, 1998.
- Sorensen T.L., Blom, M., Monnet, D.L., Frimodt-Møller N., Poulsen R.L., Espersen F.; Transient intestinal carriage after ingestion of antibiotic-resistant *Enterococcus faecium* from chicken and pork, *N. Eng. J. Med.*, **345**, 1161-1166, 2001.
- van Elsas J.D., Trevors, J.D. y Wellington, E.M.H., editors; *Modern soil Microbiology*, Marcel Dekker, Inc., U.K., 1997, pp. 80-89.
- Wegener, H.C., Antibiotics in animal feed and their role in resistance development, *Curr. Op. Microbiol.*, **6**: 439-445, 2003.
- Wegener H.C., Aarestrup F.M., Jensen L.B., Hammerum A.M., Bager F.; Use of Antimicrobial growth promoters in food animals and *Enterococcus faecium* resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe. URL disponible en: www.cdc.gov/ncidod/eid/vol5no3/wegener.htm Acceso: mayo, 2004).
- White D.G., Shao Shaohua, Sudler R., Ayers S., Friedman S., Chen Sheng, McDermott, P.F., McDermott S., Wagner D.D., Meng Tianghong. The isolation of antibiotic resistant *Salmonella* from retail ground meats., *N. Eng. J. Med.*, **345**[16]: 1147-1154, 2001.
- WHO: The medical impact of the use of antimicrobials in food animals. Report from a WHO meeting; Berlin, Germany 1997 Oct. 13-17. Geneva: World Health Organization; 1997.
- Witte W., Impact of antibiotic use in animal feeding on resistance of bacterial pathogens in human. In *Antibiotic Resistance: Origin, Evolution, Selection and Spread*, Wiley, Chichester, UK, 1997, 62-73.
- Witte W., Medical Consequences of Antibiotic use in Agriculture, *Science*, **279**[5353]: 996, 2002.