

Antibióticos: debate sobre la resistencia antimicrobiana

MARÍA JOSÉ RANILLA. MARÍA DOLORES CARRO. DPTO. DE PRODUCCIÓN ANIMAL I. UNIVERSIDAD DE LEÓN.

La utilización de antibióticos en los últimos 50 años ha supuesto una revolución en la práctica de la medicina y la veterinaria en todo el mundo, contribuyendo a la disminución de la morbilidad y la mortalidad de numerosas enfermedades infecciosas. Sin embargo, en fechas recientes se ha constatado que el abuso en el empleo de antibióticos a nivel mundial tiene repercusiones graves tanto para el hombre como para los animales. En el caso de la salud humana, se ha comprobado un creciente número de casos en los que las infecciones no responden al tratamiento antibiótico, así como del número de reacciones alérgicas, fenómenos de superinfección, etc. La situación en el terreno animal no parece tan grave, pero está siendo motivo de preocupación debido a la relación entre el uso de antibióticos en los animales y la aparición de resistencia en el hombre.

El fenómeno de la resistencia es un proceso natural que ha existido siempre, por lo que no nos hallamos ante un concepto nuevo. Para cada antibiótico existe un mecanismo natural de resistencia; por ejemplo, muchos microorganismos producen antibióticos para controlar y eliminar a los competidores de su nicho ecológico, por lo que precisan del gen para producir el antibiótico, además de los genes que le confieren resistencia a los antibióticos para que él mismo no sea destruido.

Sin embargo, es conocido que la resis-



La UE ha ido reduciendo la lista de antibióticos promotores de crecimiento autorizados.

tencia bacteriana se puede desarrollar por el empleo de antibióticos tanto en los animales como en el hombre, y que la mala utilización de estas sustancias podría estar directamente implicada en su aparición.

La resistencia a los antibióticos

La resistencia de una bacteria puede ser una propiedad natural de la misma, tal y como ya ha sido mencionado anteriormente, o puede ser un mecanismo secundario adquirido. La supervivencia de una célula bacteriana frente a un antibiótico es una reacción normal, que, de llevarse a cabo con éxito, origina una cepa de bacterias capaces de resistir a dicho antibiótico.

Sin embargo, según el mecanismo de resistencia, esta cepa bacteriana podrá hacer frente a diferentes concentraciones de antibiótico, desde cantidades próximas a las que inhiben el crecimiento bacteriano hasta concentraciones muy elevadas.

La resistencia se desarrolla como respuesta a una presión de selección ejercida por un antibiótico, siempre que se cumplan dos condiciones: la exposición prolongada de la población bacteriana al antibiótico, y

la presencia de éste en concentraciones que permitan sobrevivir a los microorganismos (concentración subinhibitoria).

Aparentemente, parece contradictorio que exista una correlación positiva entre el elevado uso de antibióticos en un país y las resistencias y el hecho de que sean dosis bajas de antibióticos en un ecosistema concreto (paciente, animal o ambiente) las que sean más selectivas para las resistencias.

Esta aparente contradicción se deriva de la comparación de dos sistemas que no están directamente relacionados. Uno es el de la población humana total o la población animal de un país, el otro las poblaciones bacterianas de un individuo o grupo de individuos.

El alto consumo de antibióticos ofrece una medida de la cantidad de estas sustancias distribuidas entre los seres humanos, los animales y el medio ambiente. El criterio más importante no es la alta concentración de un antibiótico en un individuo, sino la magnitud de la distribución de los antibióticos en el ecosistema: cuanto mayor sea esa distribución, mayor será la posibilidad de que en algún lugar una población bacteriana entre en contacto

con la concentración de antibiótico adecuada para producir una selección en la misma (Acar y Rostel, 2001).

Pero, ¿cómo se desarrolla una resistencia en una población microbiana? De una manera esquemática podemos decir que las resistencias pueden originarse de dos formas: la primera, por la aparición de una mutación que sucede en una determinada cepa bacteriana en contacto con un agente selector; y la segunda, por la adquisición de genes de resistencia por la transferencia de dicho gen desde una cepa resistente (donante) a una sensible (receptora).

En realidad, se considera que las mutaciones representan una parte pequeña en el gran problema de las resistencias. En estos casos, las cepas resistentes a un antibiótico se detectan durante el tratamiento o poco después.

El principal problema parece radicar en la selección y fijación de mecanismos de resistencia en bacterias sensibles por la adquisición de genes. (Acar y Rostel, 2001). Así, el sistema digestivo del hombre o los animales, que albergan cantidades enormes de bacterias, y donde se encuentran altas concentraciones de antibióticos (por la administración oral de los mismo o por su eliminación mediante la bilis) constituye el nicho más importante de aparición de resistencias.

La emergencia de resistencias adquiridas requiere un tiempo largo, durante el que están implicadas bacterias comensales, del medio ambiente, etc., sin que exista un fenómeno clínicamente visible. En este caso, la resistencia puede darse lejos del lugar donde se utilizó el antibiótico y tiempo después de la selección original.

El uso de antibióticos y su relación con la salud humana

El uso imprudente de antibióticos con fines terapéuticos en medicina humana y sus repercusiones ha generado gran debate y análisis en el ámbito internacional. Como consecuencia, las estrategias a nivel mundial van encaminadas a mejorar su utilización con el fin de poder mantener un recurso valiosísimo.

Según la Organización Mundial de la Salud, la aparición y el desarrollo de resistencias a los antibióticos en agentes patógenos para el hombre es un problema global que afecta de manera creciente al tratamiento de enfermedades infecciosas humanas.

Desde el punto de vista de la salud y la producción animal, la preocupación por la aparición de resistencia a antibióticos en los animales y su posible transferencia al hombre comenzó desde el mismo

momento en que empezaron a administrarse a los animales de abasto, y se abordó por primera vez hace más de tres décadas, en el denominado informe Swann (1969).

Desde entonces, y sobre todo en fechas recientes, varios organismos se han ocupado de profundizar en el conocimiento de estos fenómenos y de la seguridad de los antibióticos utilizados en la producción animal.

Para comprender la implicación del empleo de antibióticos en los animales en la aparición de resistencias en el hombre es preciso conocer cómo se utilizan éstos en el ámbito pecuario.

En la práctica clínica, se utilizan antibióticos con fines terapéuticos, como tratamiento de infecciones, y en este sentido el objetivo debe ser conservar su eficacia. Una segunda finalidad perseguida por el uso de antibióticos es la prevención de enfermedades, es decir, el empleo profiláctico de los mismos en determinados casos y en un determinado número de animales (por ejemplo, en el destete). En cualquiera de estos dos casos el uso de antibióticos debe realizarse bajo control veterinario y con la debida prescripción.

Por último, los antibióticos se han venido utilizando como aditivos promotores del crecimiento en los animales, y es precisamente en esta área donde se ha centrado el debate y la preocupación.

Los antibióticos como promotores del crecimiento

Los antibióticos utilizados como promotores del crecimiento (APC) son sustancias farmacológicamente activas que se administran a animales sanos para incrementar la ganancia de peso y los índices de transformación.

Los efectos más marcados de los promotores del crecimiento se manifiestan en las primeras etapas de la vida, pero los distintos antibióticos producen diferentes efectos en las diversas especies de animales.

A pesar de que su uso comenzó hace más de 50 años, aún no se conoce con exactitud cómo ejercen su acción los APC, aunque parece que, en general, su acción se relaciona con el control de la flora gastrointestinal del animal.

Como ya ha sido mencionado anteriormente, el peligro potencial para la salud humana asociado al uso de los antibióticos en la producción animal se planteó hace 30 años en el informe Swann. Una de sus recomendaciones fue que las medicinas usadas para el control de enfermedades humanas no debían usarse como promotores del crecimiento en alimentación ani-

mal, y que diferentes fármacos debían destinarse al control de enfermedades animales y humanas.

Desde entonces, y sobre todo en los últimos años, varios organismos han comenzado a cambiar sus criterios de seguridad sobre el uso de antibióticos en la producción animal sobre la base del desarrollo potencial de resistencias.

Se ha sugerido que la resistencia puede aparecer en bacterias presentes en los animales, éstas pueden entrar en la población humana por el contacto con los animales tratados o sus productos y podrían originar enfermedad en el hombre o transferir la resistencia a otras bacterias patógenas para el ser humano.

En la Unión Europea, la lista de APC autorizados se ha visto reducida progresivamente en los últimos años. El 17 de diciembre de 1998 fue hecha pública la última prohibición por parte de la Comisión Europea de algunos APC que venían siendo utilizados habitualmente, y en la actualidad sólo pueden emplearse cuatro (monensina, salinomocina, flavofosfolipol y avilamicina).

El debate se encuentra abierto en varios frentes, y tanto organismos nacionales como internacionales (Organización Mundial de la Salud, Oficina Internacional de Epizootias, Unión Europea, etc.) han comenzado a preocuparse por la seguridad de la utilización de APC en la producción animal y el potencial desarrollo de resistencia a los antibióticos.

El punto de controversia en momento actual no se centra en que el uso de APC contribuya a la selección de bacterias resistentes en los animales de abasto, sino que la cuestión se centra en determinar si el uso de estas sustancias entraña un riesgo para la salud pública. La transferencia de resistencia a antibióticos desde el ganado al hombre es el motivo de preocupación.

La respuesta de la industria no se hizo esperar tras el anuncio de las prohibiciones. La Federación Europea de fabricantes de aditivos para la alimentación animal (FEFANA), encargó la elaboración de un informe sobre el uso de APC a la Heidelberg Appeal Nederland Foundation (HAN), agrupación independiente de científicos cuya finalidad es promover el debate y representar una voz independiente ante los medios de comunicación y la opinión pública. Los principales puntos de dicho informe, presentado en 1999, son los siguientes:

- El riesgo derivado del uso de APC sobre la salud humana no puede ser evaluado adecuadamente debido a la falta de datos.
- La contribución de la resistencia de bacterias presentes en los animales a la

resistencia a los antibióticos en bacterias que afectan al hombre tampoco puede evaluarse por la falta de datos.

- Hasta el momento, el uso de APC no ha comprometido el uso en medicina humana de antibióticos relacionados con los mismos.
- Los datos epidemiológicos disponibles no muestran un aumento de las enfermedades infecciosas como resultado del uso de APC.
- Los datos referentes a casos in vivo que muestren la extensión de resistencia antimicrobiana en bacterias Gram positivas son inexistentes.
- La transferencia de resistencias de los

mal a los fenómenos de resistencia en humanos, por lo que se requerían más datos, y que no existía evidencia que mostrara que el uso de APC en los animales hubiera comprometido la salud humana o hubiera resultado en la transmisión de resistencias desde las bacterias Gram positivas del ganado al hombre.

A pesar de la falta de evidencias que relacionen de forma concluyente la aparición de resistencias en bacterias en el hombre y el uso de APC, el anuncio realizado por la Comisión en la primavera de 2002 sobre la intención de prohibir el uso total de APC antes de enero de 2006 ha cuestionado de nuevo la seguridad de estas

en los que las pruebas científicas son insuficientes, inciertas o no concluyentes y una primera evaluación científica indica que hay motivos razonables para creer que los efectos potencialmente peligrosos sobre el medio ambiente y la salud de las personas, los animales y las plantas no responden al alto nivel de protección establecido por la Unión Europea. Así lo recoge la Comunicación de la Comisión de 2 de febrero de 2000, sobre el recurso al principio de precaución, que debe guiarse por tres principios específicos:

- La aplicación del principio debe basarse en una evaluación científica lo más completa posible; en la medida de lo posible, esta evaluación debe determinar en cada etapa el grado de incertidumbre científica.
- Toda decisión de actuar o de no actuar en virtud del principio de precaución debe ir precedida de una evaluación del riesgo y de las consecuencias potenciales de la inacción;
- Tan pronto como se disponga de los resultados de la evaluación científica y/o de la evaluación del riesgo, todas las partes interesadas deben tener la posibilidad de participar en el estudio de las diferentes acciones que pueden prevverse; el procedimiento deberá ser lo más transparente posible.

La Comisión Europea encargó al Comité Científico Permanente (SSC) una evaluación científica sobre la prevalencia y el desarrollo de resistencia a los agente antimicrobianos y el examen de las implicaciones para la salud humana y animal, en especial en lo que se refiere al desarrollo y control de las infecciones.

La evaluación del SSC, emitida en 1999, subrayó que debían emprenderse acciones de manera inmediata encaminadas a reducir el uso global de antibióticos de una forma equilibrada en todas las áreas: medicina humana y animal, producción animal y protección de plantas. Además se recomendó una cooperación a nivel europeo para endurecer el control de las ventas y distribución de antibióticos.

En lo que se refiere al uso de APC, se recomendó que los esfuerzos se encaminaran a reemplazarlos por alternativas no antimicrobianas, lo que, en última instancia, significaba una recomendación de la prohibición de antibióticos como promotores del crecimiento.

Así, aunque el Comité Científico Permanente admite que la información disponible no permite determinar qué facetas del empleo de antibióticos ni en qué áreas su uso contribuye de manera más importante al desarrollo de resistencias, la conclusión es que las evidencias son suficien-



Es necesario un esfuerzo multidisciplinar en la investigación.

animales al hombre es sólo un parte de la cadena entera de riesgo.

- La evaluación del riesgo para la salud humana de los APC implica una revisión científica exhaustiva. Algunos aspectos beneficiosos derivados del uso de APC, como el bienestar animal o su influencia sobre la diseminación de organismos patógenos causantes de zoonosis también deben ser tenidos en consideración.
- Es necesario un esfuerzo multidisciplinar en la investigación para evaluar adecuadamente todos los aspectos del empleo de APC en la producción animal.

Los dos mensajes más importantes del informe de la HAN fueron que no se disponía de información suficiente para evaluar adecuadamente la contribución del uso de antibióticos en la alimentación ani-

mal a los fenómenos de resistencia en humanos, por lo que se requerían más datos, y que no existía evidencia que mostrara que el uso de APC en los animales hubiera comprometido la salud humana o hubiera resultado en la transmisión de resistencias desde las bacterias Gram positivas del ganado al hombre.

Tras los últimos problemas relacionados con la seguridad alimentaria en el seno de la Unión Europea, el debate de la resistencia a nivel mundial y las informaciones ofrecidas por los medios de comunicación, en ocasiones demasiado sensacionalistas, la Comisión no estaba dispuesta a poner en peligro la salud pública si fracasaba al producir alimentos seguros de una manera segura.

Por ello, el anuncio de la prohibición total de APC para el año 2006, al igual que las últimas prohibiciones al respecto, se han adoptado siguiendo el llamado Principio de Cautela. Este principio forma parte de un enfoque estructurado del análisis del riesgo y es utilizado también en términos de gestión del riesgo.

El Principio de Cautela se refiere a ca-

tes para emprender acciones inmediatas a todos los niveles.

Desde su punto de vista, el SCC recuerda que el desarrollo de resistencias es un problema global y la intervención aislada de la Unión Europea podría no tener éxito, por lo que recomienda el control del acceso de animales, carne o alimentos de países no europeos como posibles fuentes de bacterias resistentes importadas.

En definitiva, en la prohibición de los APC en Europa es imposible separar las implicaciones políticas de las decisiones basadas en la evaluación científica, independientemente de que existan evidencias científicas suficientes o no, para permitir una toma de decisiones completamente justificada.

Para una parte de la población la disminución de los precios no va unida actualmente a un aumento en el consumo de un producto. Como ejemplo, a pesar de que el precio de los alimentos orgánicos es considerablemente mayor que el de los producidos por otros sistemas, su demanda no deja de crecer en Europa.

La percepción de la calidad y de la seguridad por parte del consumidor son dos factores que han tomado una importancia creciente en los últimos años, y probablemente, esta percepción del consumidor representa ya uno de los aspectos más importantes a la hora de la toma de decisiones políticas.

Desde el punto de vista de las industrias, las acciones emprendidas por la Unión Europea en lo que se refiere a la prohibición de APC han desembocado en una falta de confianza entre fabricantes y políticos, lo que podría originar una reducción en las inversiones en el desarrollo de nuevos aditivos para la alimentación animal. En este caso, el último perjudicado, después del perjuicio a corto plazo para el productor, sería el consumidor.

A pesar de las condiciones de bienestar que se disfrutaban en Europa, para muchos de sus habitantes el precio sigue primando a la hora de elección de los alimentos, y sólo aquellos que puedan pagarlo tendrán la posibilidad de elegir.

La inversión por parte de las industrias para la búsqueda de alternativas a los APC es vital, y ambas partes, industria y Comisión Europea, deben encaminar sus esfuerzos en trabajar juntos para asegurar la confianza del consumidor y el futuro de la producción de alimentos y de aditivos.

Previsiblemente, los efectos de la interrupción del uso de APC se manifestarán no sólo a nivel económico, sino que también repercutirán sobre la salud y el bienestar de los animales y sobre el medio

ambiente. Este aspecto medioambiental puede comprenderse fácilmente si se piensa en el mayor número de explotaciones que serán necesarias para producir las mismas cantidades de alimentos si se dejan de utilizar estas sustancias, teniendo en cuenta además el aumento de las excretas animales y de la producción de metano.

Por otra parte, el Principio de Cautela es muy difícil de rebatir, pero para asegurar su funcionamiento debe exigirse total transparencia. El verdadero reto consistirá en revocar las decisiones tomadas bajo dicho principio si las evidencias demuestran que la seguridad de los consumidores no está en peligro.

Estrategias contra la resistencia

La resistencia a los antibióticos es un problema global, y como tal, sólo una estrategia global puede ser efectiva para su control. A este respecto, la Comisión emitió recientemente una comunicación



La industria se esfuerza para encontrar alternativas.

relativa a una estrategia comunitaria contra la resistencia a los antimicrobianos (2001), en la que propone cuatro áreas de actuación:

- **Vigilancia:** realizar un seguimiento de la evolución y los efectos de las intervenciones mediante el establecimiento o el refuerzo de sistemas precisos de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en los seres humanos y los animales, y del consumo de agentes antimicrobianos.

- **Prevención de las enfermedades transmisibles y control de las infecciones** a fin de reducir la necesidad de utilización de agentes antimicrobianos. Esto incluye el uso prudente de agentes antimicrobianos, lo que implica la necesidad de una mejor información sobre los productos para los medicamentos antibacterianos autorizados, y la promoción de acciones educativas y comportamentales dirigidas a los profesionales y a la población.

- **Investigación y desarrollo de productos:** nuevas modalidades de prevención y tratamiento de las infecciones y un apoyo continuado a la investigación de nuevos medicamentos y de alternativas.

- **Cooperación internacional:** la resistencia a los antimicrobianos no respeta las fronteras. Una estrategia eficaz precisa una estrecha cooperación y consulta entre la Comisión, los Estados miembros y las demás partes implicadas, especialmente a nivel internacional.

Esta comunicación se hace eco de las diferentes recomendaciones del Consejo, las recomendaciones de Copenhague sobre la resistencia a los antimicrobianos y del trabajo de diversas organizaciones internacionales, en especial la Organización Mundial de la Salud, Oficina Internacional de Epizootias.

En su apartado de conclusiones, la Acción 8 se refiere concretamente a la eliminación progresiva y la sustitución de los antibióticos utilizados como promotores del crecimiento en la alimentación animal.

La Comisión sugiere que la eliminación de los APC se facilitaría si se dispusiera de otras clases de aditivos, y señala el gran número de microorganismos que han obtenido la autorización en fechas recientes y que, por ejemplo, un ácido orgánico utilizado como factor de crecimiento se encuentra en fase de evaluación.

La industria está ya realizando un enorme esfuerzo para encontrar alternativas que cumplan con la legislación y las garantías exigidas, pero desde algunos sectores se teme que los plazos concedidos sean demasiado cortos. Hay

que tener en cuenta que la investigación y el desarrollo de una nueva sustancia, las pruebas que demuestren su seguridad, calidad y eficacia exigen entre 8 y 10 años, y que los experimentos con animales necesarios para la autorización de estas sustancias en animales de abasto pueden tardar otros 3 años.

Por todo ello y por la naturaleza de estos futuros nuevos aditivos, para FEDESA el año 2006 parece una fecha demasiado próxima para ser realista. ■