



Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

**ANÁLISIS RETROSPECTIVO Y PROSPECTIVO DEL DESARROLLO DE LA RESISTENCIA**

**BACTERIANA**

Tesis

Que para la obtención de

Medica Veterinaria Zootecnista

Presenta

Fernanda Alba de la Torre

Tutor: MVZ M en C Inda Marcela Figueroa Ochoa



México, D.F. 2013.

## ANÁLISIS RETROSPECTIVO Y PROSPECTIVO DEL DESARROLLO DE LA RESISTENCIA BACTERIANA

### ÍNDICE

1. OBJETIVO .....	4
2. INTRODUCCIÓN .....	4
2.1 La resistencia “un viajero internacional” .....	8
3. ANTECEDENTES .....	10
4. EL ROL DE LOS ANTIMICROBAINOS EN LOS SISTEMAS DE PRODUCCIÓN ANIMAL. ....	12
5. PROMOTORES DE CRECIMIENTO .....	13
5.1 Efectos en la salud y productividad por el cese de promotores de crecimiento en animales de consumo....	15
5.2 Somos muchos en este mundo y ahora, ¿qué vamos a comer? .....	19
5.3 ¿En verdad son tan maravillosos los promotores de crecimiento?.....	21
5.4 Diseminación de cepas resistentes.....	23
5.5 Fin del uso de promotores de crecimiento y el impacto en la resistencia. ....	28
6. UN CASO DE ÉXITO EN EL TEMA DE VIGILANCIA EN MÉXICO .....	30
6.1 Diseño epidemiológico.....	31
6.2 Los casos de éxito requieren de un gran esfuerzo .....	33
7. ALTERNATIVAS AL USO DE ANTIBIÓTICOS COMO PROMOTORES DE CRECIMIENTO.....	35
8. RIESGOS DE LA PRESENCIA DE ANTIMICROBIANOS EN LOS ALIMENTOS.....	37
9. OBTENER MÁS ANTIBIÓTICOS EN EL MERCADO.....	38

<b>10. MONITOREO</b>	<b>40</b>
10.1 Vigilancia	41
10.2 Pruebas de susceptibilidad a los antibióticos	42
10.3 Control en la importación de antibióticos	42
<b>11. PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO</b>	<b>43</b>
<b>12. VACUNAS</b>	<b>46</b>
<b>13. INCENTIVOS PARA LAS FARMACÉUTICAS</b>	<b>48</b>
<b>14. ASUNTOS DE COMUNICACIÓN</b>	<b>48</b>
<b>15. MALAS PRÁCTICAS EN MEDICINA HUMANA</b>	<b>52</b>
<b>16. PROGRAMA DE EDUCACIÓN EN MEDICINA VETERINARIA</b>	<b>58</b>
<b>17. DILEMAS ECONÓMICOS DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS</b>	<b>62</b>
<b>18. ADAPTARSE O VENCER</b>	<b>64</b>
<b>19. MEDIDAS EFECTIVAS PARA CONTENER LA RESISTENCIA</b>	<b>64</b>
<b>20. MICROBIOLOGÍA BACTERIANA</b>	<b>66</b>
<b>21. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS</b>	<b>70</b>
<b>22. MECANISMOS DE RESISTENCIA</b>	<b>81</b>
22.1 Transferencia de genes de resistencia entre bacterias	83
22.2 Mutaciones	86
<b><u>23. DETERMINANDO EL ORIGEN DE LA PROBLEMÁTICA</u></b>	<b>91</b>

<b><u>24 PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD</u></b> .....	<b>94</b>
<b><u>25. USO DE LOS ANTIBIÓTICOS EN MEDICINA VETERINARIA</u></b> .....	<b>96</b>
<b><u>26. USO DE ANTIMICROBIANOS EN MEDICINA HUMANA</u></b> .....	<b>96</b>
<b><u>27. EL USO RACIONAL DE LOS ANTIBIÓTICOS</u></b> .....	<b>99</b>
<b><u>28. ESTADO ACTUAL DE LA RESISTENCIA BACTERIANA</u></b> .....	<b>100</b>
<b><u>29. LA GENÓMICA Y LA IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS BLANCOS A FÁRMACOS</u></b> .....	<b>101</b>
<b><u>30. CONCLUSIONES</u></b> .....	<b>102</b>
<b><u>31. BIBLIOGRAFÍA</u></b> .....	<b>106</b>
<b><u>ANEXOS</u></b> .....	<b>219</b>

## **1. OBJETIVO**

El estudio abarca un análisis retrospectivo sobre los factores que han afectado el desarrollo y la selección de cepas resistentes, así como un análisis prospectivo de pautas con las cuales se busca la posibilidad de implantar diversas estrategias para mejorar el conocimiento y hacer conciencia sobre el uso de los antibióticos en los animales y el hombre.

## **2. INTRODUCCIÓN**

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos es un fenómeno creciente generado principalmente por el uso indiscriminado de éstos y no sólo por la presión evolutiva que se ejerce con los mismos. Desde el principio de la era de los antibióticos, se han descrito los fenómenos de resistencia a éstos. También hay evidencia de marcadores de resistencia en fósiles.

El significado específico de “resistencia a los antibióticos” depende completamente del contexto. La definición clínica refiere a la habilidad que tiene el microorganismo (bacteria, virus, hongo o parásito) de sobrevivir a concentraciones de antibióticos que inhiben a células sensibles de la misma cepa. Cuando una cepa sensible adquiere la habilidad para resistir a un antibiótico entonces es “resistente al antibiótico”. En términos bioclinicos, la resistencia a los antibióticos simplemente significa que un patógeno es menos susceptible que sus contrapartes y puede o no responder a los antibióticos administrados. En términos genómicos, los organismos que poseen genes que codifican enzimas que inactivan a los antimicrobianos son resistentes. Los antibióticos representan un desafío evolutivo que los microorganismos deben de vencer o perecer.

La resistencia a los antibióticos es un tema que siempre estará vigente, pues no importa cuántos antibióticos salgan al mercado o cuánto dinero y recursos sean destinados para combatirla, ésta va a prevalecer; por lo tanto, es necesario controlar la creciente resistencia a los antimicrobianos que se observa por parte de los microorganismos ya que es dañina tanto para humanos como para animales, así como la vigilancia del desarrollo de nuevos mecanismos de resistencia. Por lo que el control del uso de los antimicrobianos debe

estar a cargo de las autoridades de salud pública y el buen uso a cargo de clínicos, médicos, académicos y científicos.<sup>1</sup>

La exposición a los antimicrobianos se puede observar en microorganismos aislados de humanos, animales o en el medio ambiente y la selección natural hace que se ejerza una presión selectiva sobre microorganismos resistentes; por lo que la resistencia bacteriana es un fenómeno creciente con implicaciones sociales y económicas dadas por el incremento en la morbilidad y mortalidad, aumento de los costos en los tratamientos y en las estancias hospitalarias. La situación se ha vuelto día a día más compleja con la resistencia a los nuevos antimicrobianos. En el caso particular de medicina humana la resistencia genera un riesgo para el paciente, pues dificulta la respuesta en el tratamiento de enfermedades graves, crónicas y pacientes con cuidados intensivos.

Los pacientes que toman antibióticos de forma excesiva sin prescripción médica controlada pueden desarrollar resistencia al fármaco, lo que genera un riesgo para ellos y para la población cuando se requieran tratamientos más serios, según se ha afirmado en una investigación de la Universidad de Bristol, publicada en *British Medical Journal*.<sup>2</sup> A medida que se aumenta la automedicación en problemas digestivos, respiratorios e infecciones urinarias, las bacterias se vuelven más resistentes, en una especie de círculo vicioso.

El problema de la resistencia a los antibióticos a menudo es ignorado por los especialistas, de hecho el 80% de las recetas proviene de médicos de familia, amigos o conocidos, tanto en medicina veterinaria como en medicina humana. Por ello, es que cuantos más medicamentos se recetan sin un antibiograma previo, un mayor número de bacterias se vuelven resistentes. La única manera de convertir ese círculo vicioso en uno exitoso es indicarlos sólo cuando es absolutamente necesario, que el medicamento prescrito sea el de primera elección para el microorganismo en cuestión y el microorganismo sea totalmente sensible al medicamento. Por otra parte los antimicrobianos son de los medicamentos más utilizados en medicina veterinaria, esto genera una problemática que se debe tener en consideración. Ya que el uso indiscriminado de los mismos crea resistencia bacteriana en los animales que son destinados para consumo humano, lo que representa a nivel nacional graves problemas en salud pública y adicionalmente a nivel

internacional, ya que México podría enfrentarse a una alta resistencia bacteriana que afectaría la competitividad para las exportaciones de alimentos de origen animal y vegetal.

Existen casos documentados de bacterias entéricas como *E.coli*, *Campylobacter* sp y *Salmonella* sp aisladas de animales que pueden afectar también al hombre. *Salmonella* sp., además de ser una de las principales causas de enfermedades transmitidas por alimentos (ETA), es una de las bacterias que presentan mayor resistencia a los antibióticos. Se ha detectado resistencia a sulfas-trimetoprim, quinolonas, cloranfenicol, streptomina, tetraciclinas y ampicilina. En un 60% de *Salmonella* Paratyphi aislada de carne de pollo y un 85% de *Salmonella* Saint-Paul aislada de carne de pavo, fueron resistentes a quinolonas y fluoroquinolonas. La resistencia a las fluoroquinolonas también fue detectada en *Salmonella* sp, *E.coli* y *Campylobacter* sp aisladas de terneras. La resistencia a cefalosporinas de tercera generación fue manifestada en más de un 5% de *E. coli* aisladas en aves y terneras.<sup>3</sup>

Es evidente la relación entre el uso indiscriminado de los antibióticos y la resistencia bacteriana, así como la posibilidad de ciertas bacterias de desarrollar resistencias con mayor facilidad que otras. Un elemento de riesgo muy importante es el intercambio genético que existe en el intestino entre la microbiota normal y microorganismos patógenos. Ésta es una de las causas que explica por qué estos géneros representan los mayores riesgos de transferencia zoonótica de resistencias a antimicrobianos. La presencia a los marcadores de resistencia en microorganismos patógenos, oportunistas y comensales a los antibióticos es algo que ha sido descrito con anterioridad y se ha vinculado con la administración de antimicrobianos.<sup>4</sup>

Los patrones de resistencia comparados de los microorganismos aislados de los animales en pie para consumo y de la carne de estos subrayan la posibilidad de que los patógenos aislados en los productos se adquirieron en la producción cárnica y estos microorganismos resistentes pueden alcanzar a los consumidores. Por lo que las infecciones con microorganismos resistentes se pueden prevenir con buenas prácticas de manejo en la cadena de producción del hasta el plato del consumidor y con buenas medidas de higiene en la elaboración de los alimentos.<sup>3</sup>

La crianza de animales en condiciones de producción intensiva con administración de quimioterapéuticos de forma no adecuada es la forma idónea de generar resistencias. Así, con el paso del tiempo las cepas resistentes de microorganismos compiten con éxito con los microorganismos susceptibles en el intestino, además de generar intercambio genético entre ambas. Cuando se administran tratamientos de corta duración y con productos bacteriostáticos hay eliminación de cepas sensibles y predominio de cepas resistentes, lo que exacerba el problema.

Dentro de los factores que han contribuido a la presencia de microorganismos resistentes podemos mencionar.

- a) La libertad al prescribir formal o libremente medicamentos para uso terapéutico en humanos y animales.
- b) El uso de dosis o duración inadecuada de la terapia antimicrobiana.
- c) El desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los diferentes microorganismos.
- d) El fácil acceso a medicamentos y su uso irracional.

Los ecosistemas en las explotaciones animales constituyen un medio en el que pueden seleccionarse, desarrollarse y propagarse las bacterias resistentes y los genes de resistencia, los cuales, posteriormente, se diseminan por conducto de la cadena alimentaria. Por ello, la preocupación internacional continúa por el aumento referente al problema de la resistencia de los patógenos a los medicamentos y la necesidad de la existencia de antibióticos efectivos.

Un método de diagnóstico rápido y buena vigilancia epidemiológica, así como condiciones de manejo adecuadas son algunas de las herramientas más valiosas para prevenir la diseminación de la resistencia de microorganismos. El acceso a pruebas de rápido diagnóstico que determinen el agente causal y a qué antibióticos presenta sensibilidad ayudaría a tomar mejores decisiones frente a una infección y a su vez detendrían harían más lenta la selección de cepas resistentes en escenarios clínicos.



En la actualidad, la utilización de antibióticos en seres humanos ha ido cambiando lentamente debido a los niveles alarmantes que alcanzó la automedicación y la compra sin recetas medica, por lo que México creó una ley para evitar la venta de antibióticos sin la misma. Esta normatividad no aplica para todos los países, pues en algunos todavía la venta de estos medicamentos se realiza sin ningún tipo de control y mientras esto continúe, la emergencia de resistencias a los antimicrobianos no podrá ser controlada eficazmente.<sup>5</sup>

## **2.1 La resistencia “un viajero internacional”**

Las bacterias resistentes se diseminan silenciosamente en todo el mundo y emergen a través de infecciones después de meses o años. La gestión de los problemas de la resistencia no puede ser asumida únicamente por un país, esto es un problema que debe ser dirigido a nivel global.

La situación de la resistencia es diferente en países desarrollados y en vías de desarrollo, en donde la falta de acceso a sanidad básica, además de la gran cantidad de medicamentos que se venden sin prescripción médica frecuentemente y la falta de reportes detallados son algunos de los problemas a vencer.

Los humanos, animales y el medio ambiente son reservorios de cepas bacterianas susceptibles o resistentes a los antimicrobianos. Los ecosistemas de las granjas y explotaciones animales provén un ambiente adecuado donde genes de resistencia y bacterias resistentes pueden emerger, seleccionarse, amplificarse, diseminarse y persistir. La resistencia antimicrobiana es un fenómeno natural el cual es un riesgo inerte asociado al uso indiscriminado de medicamentos antimicrobianos.<sup>6</sup>

Actualmente, los animales de consumo y alimentos de origen animal son comercializados en todo el mundo. Por lo tanto, el problema de resistencia en un país determinado es un problema para todos los demás. Esto enfatiza la necesidad de iniciativas globales y el establecimiento de directrices en común y sistemas de control de la resistencia en todos los países. Los viajes internacionales y el comercio mundial son más abiertos que nunca, y estas actividades sin lugar a dudas aceleran el movimiento de genes de resistencia a los antibióticos y cepas alrededor del mundo, pero estas influencias son difíciles de cuantificar. Políticas de

salud en la comunidad o a nivel nacional tienen un efecto mínimo en el movimiento regional o global de la resistencia a los antibióticos. Hay muchos tipos de escenarios que pueden resultar en un viajero internacional en donde te puedes traer a casa un “souvenir” no deseado, por ejemplo, con la entrada a un hospital. Un caso memorable fue el de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem. La bacteria se traslado de Nueva York a Israel, y de ahí a Florida y todo gracias al tránsito de individuos. Cualquier persona a bordo de un avión puede contraer de igual manera cepas resistentes independientemente de cómo se van a presentar éstas, ya sea como infección activa o como portadores asintomáticos. Los patógenos resistentes a los antibióticos se mueven alrededor del mundo tan rápido como la gente, amenazando la salud de los viajeros y habitantes del lugar. La vigilancia en este movimiento debe incluir un sistema de información geográfica, un componente necesario en relación para entender la problemática y si es posible contenerla.

La comida hoy en día es distribuida a escala global, carne, productos procesados y otros tipos de alimentos pueden portar microorganismos con genes de resistencia a antibióticos, por ello, el comercio internacional requiere de esfuerzos para disminuir el movimiento de la resistencia a los antibióticos. En Finlandia, por ejemplo, se diseminó un brote de *Campylobacter* sp en el que fueron detectados organismos resistentes en la carne de res del supermercado. La vigilancia particular de los alimentos, de los que cruzan fronteras internacionales, es crítica. Los controles de peligros biológicos también deben de ser implementados, incluso, podría ser necesario el uso de irradiación gamma a los productos alimenticios importados para frenar brotes futuros, pero habría que considerar el costo beneficio. Aparte del tránsito y del comercio, la resistencia a los antimicrobianos se puede mover a través de fronteras vía los vectores animales (animales silvestres, roedores, aves e insectos) y por el movimiento del agua de ríos y océanos. También hay un cierto potencial para las bacterias resistentes de moverse a grandes distancias a través de nubes de polvo.

Un modelo no puede representar toda la complejidad de la vida real o capturar todos los factores que contribuyen a la transmisión de la resistencia de los antibióticos, se pueden desarrollar modelos para predecir situaciones en particular como unidades de cuidados intensivos. Modelos precisos para predecir la diseminación de persona a persona y predicción cuantitativa del impacto de los antibióticos en la diseminación

de resistencia, se pueden desarrollar para escenarios en particular como por ejemplo: pandemia de influenza, la predicción de la resistencia y eficacia de Tamiflu, y el uso de los antibióticos para suprimir una infección secundaria; de tal manera la comunicación de los modelos es vital. Los modeladores necesitan ser mejores en la comunicación y en ligar la información, poner menos énfasis en las ecuaciones y más en la manera más fácil de entender y solucionar el problema. <sup>7</sup>

### **3. ANTECEDENTES**

En los EUA el consumo de agentes antimicrobianos se incrementó de manera significativa de 1950 a 1978, en 1951 fueron producidas un total de 110 toneladas de antimicrobianos como aditivos para el alimento animal y 580 toneladas para uso médico en humanos y animales lo cual se incrementó en 1978 a 5580 y 6080 toneladas, respectivamente. <sup>8</sup>

Desde finales de los años ochentas el número de nuevos antimicrobianos en el mercado ha decaído considerablemente. Esta situación ha hecho que se revalué la utilización de los mismos y generé una serie de esfuerzos para optimizar su uso en hospitales y en las comunidades. Aunado a esto se ha creado una mayor vigilancia de bacterias resistentes y una extensa investigación para encontrar mecanismos bioquímicos, de identidad molecular y genética de diversas formas de resistencia antimicrobiana. <sup>9</sup>

Si hay alguna bacteria resistente (patógena o comensal) presente en los animales destinados para consumo, al mismo tiempo que son sacrificados, puede comenzar una cadena de contaminación la cual puede alcanzar a la comida en los puntos de venta y al consumidor. <sup>10</sup>Uno de los ejemplos más pronunciados en años recientes es la incidencia de microorganismos resistentes a las fluoroquinolonas entre animales de consumo y subsecuentemente la diseminación de bacterias zoonóticas resistentes a fluoroquinolonas en humanos. Las fluoroquinolonas en varios países son el medicamento de elección para el tratamiento de infecciones gastrointestinales en seres humanos. El primer reporte de un estudio de resistencia a las fluoroquinolonas fue en *Campylobacter* sp, en aves de producción en Holanda en donde la medicación con enrofloxacin en el

agua de bebida, originó resistencia a este antibiótico en humanos y en las aves.<sup>11</sup> Desde entonces, varios estudios alrededor del mundo han documentado un incremento en la ocurrencia de resistencia a las fluoroquinolonas sobre *Campylobacter* sp en animales de consumo a humanos.<sup>12</sup>

Para *Salmonella* sp las mismas tendencias se han observado, en Alemania se determinó un incremento en la incidencia de cepas resistentes al ácido nalidíxico después de la autorización de enrofloxacin.<sup>13</sup> El alimento contaminado es un vehículo para *Salmonella* sp y es un problema importante en el cual se necesita tener una buena vigilancia y una estrategia de control.<sup>14, 15</sup>

Mientras tanto, en Francia se observó un incremento simultáneo entre animales, humanos y algunos clones observados entre diferentes reservorios.<sup>16</sup> También en España la ocurrencia de resistencia a quinolonas sobre *Salmonella* sp causó infecciones en las persona con incremento del 0.5% antes de 1991 y en un 38.5% en el 2003<sup>17</sup>. En el Reino Unido ha habido incrementos en la resistencia a fluoroquinolas en *Salmonella* Hadar, *Salmonella* Virchow y *Salmonella* Typhimurium DT104 multiresistente seguido de la autorización para uso veterinario de enrofloxacin en 1993 y danofloxacin en 1996.<sup>18</sup> En Taiwan varios estudios han demostrado la emergencia de resistencia de quinolonas en *Salmonella* sp en cerdos y subsecuentemente diseminadas a los seres humanos.<sup>19</sup>

El uso de agentes antimicrobianos en humanos perturba la microbiota intestinal, los individuos que toman un antibiótico, por ejemplo, para infecciones respiratorias, están más expuestos a infectarse con patógenos intestinales resistentes al agente.<sup>20</sup> Se estima que anualmente en EUA la resistencia presenta un incremento en 29,379 infecciones por *Salmonella* sp, 342 hospitalizaciones y 12 muertes y, adicionalmente, un incremento en 17,668 infecciones por *Campylobacter jejuni* y 95 hospitalizaciones.

Se encontró que las infecciones multifármaco-resistentes con *Salmonella* sp fueron asociadas con altas cifras de defunciones en comparación con las cepas susceptibles, al igual que un incremento en el tiempo de la estancia de hospitalización, prolongando el tiempo de la enfermedad.<sup>21</sup> Se ha encontrado que pacientes

infectados con cepas resistentes a quinolonas son 5 veces más propensos a morir dos años después de la infección comparados con pacientes infectados con aislamientos susceptibles.<sup>22</sup>

#### **4. EL ROL DE LOS ANTIMICROBIANOS EN LAS EXPLOTACIONES ANIMALES**

La producción moderna de animales para consumo depende del uso de antimicrobianos para el control de enfermedades. Esto provee las condiciones favorables para la selección, diseminación y persistencia de bacterias resistentes. Durante la última década ha habido un incremento en la conciencia de los problemas potenciales de la selección de resistencia antimicrobiana a través de los animales de producción.

Los animales productores de carne son criados rápidamente para ganar peso y después ser sacrificados, lo cual a menudo es antes de que alcancen una madurez física. La temprana edad de los animales, el hacinamiento, la movilización frecuente y la mezcla entre ellos, facilita la introducción y diseminación de enfermedades. El tratamiento de grupos completos de animales tan pronto como aparezcan algunos signos en pocos miembros del mismo es una práctica muy común. Además una práctica rutinaria en muchos sistemas de producción es aplicar tratamientos en animales antes de que aparezcan los signos clínicos (uso profiláctico). El uso de los antimicrobianos en el alimento, desde la perspectiva de los productores, es una manera práctica de administrarlos a un gran grupo de animales, pero obviamente tiene la desventaja de que los animales enfermos, débiles con poco apetito consumen menos cantidad de antibiótico que los animales sanos. Casi todos los antibióticos usados como profilaxis son administrados en el agua o en el alimento y todos los antibióticos usados como promotores de crecimiento son administrados como aditivos en el alimento. Las concentraciones de los antibióticos en el alimento como profilaxis y terapéutica generalmente están en concentraciones más altas que los usados como promotores de crecimiento y generalmente son diferentes. Las últimas concentraciones a menudo se refieren como concentraciones sub-terapéuticas, las cuales no se deben confundir con concentraciones sub-inhibitorias desde una perspectiva microbiana. Finalmente, los antibióticos se utilizan para aumentar las tasas de crecimiento e incrementar la eficiencia del alimento en los animales de producción.<sup>23</sup>

## **5. PROMOTORES DE CRECIMIENTO**

Los aditivos son usados rutinariamente en la alimentación animal con tres fines fundamentales: mejorar el sabor u otras características de las materias primas, piensos o productos animales; prevenir ciertas enfermedades y aumentar la eficiencia de producción de los animales. El rango de aditivos utilizados con estos fines es muy amplio, ya que bajo este término se incluyen sustancias tan diversas como algunos suplementos (vitaminas, minerales, etc.), sustancias auxiliares (antioxidantes, emulsionantes, saborizantes, etc.), agentes para prevenir enfermedades (coccidiostáticos y otras sustancias medicamentosas) y agentes promotores del crecimiento (antibióticos, probióticos, enzimas, etc.). Dentro del grupo de los aditivos antibióticos están aquellos que se utilizan como promotores del crecimiento de los animales, y que también son denominados "modificadores digestivos".<sup>24, 25</sup>

Los antibióticos promotores de crecimiento (APC) provocan modificaciones de los procesos digestivos y metabólicos de los animales, que se traducen en aumentos de la eficiencia de utilización de los alimentos y en mejoras significativas de la ganancia de peso. Algunos procesos metabólicos modificados por los antibióticos son la excreción de nitrógeno, la eficiencia de las reacciones de fosforilación en las células y la síntesis proteica. Los antibióticos también producen modificaciones en el tracto digestivo, que suelen ir acompañados de cambios en la composición de la microbiota digestiva (disminución de agentes patógenos), reducciones en el ritmo de tránsito de la digestión, aumento en la absorción de algunos nutrientes (vitaminas) y reducción en la producción de amoníaco, aminos tóxicas y toxinas. En los rumiantes adultos, los antibióticos provocan un aumento de la producción de ácido propiónico, una disminución de la producción de metano y de ácido láctico y una disminución de la degradación protéica y de la desaminación de los aminoácidos. Todos estos cambios producen un aumento de la eficiencia del metabolismo energético y nitrogenado en el rumen o en el animal. En resumen, la utilización de los antibióticos reduce la incidencia de enfermedades en el ganado, mejora la digestión y utilización de los alimentos y reduce la cantidad de gases y excretas. Todo ello se traduce en beneficios para el consumidor, a través de una reducción del precio de los productos animales. Sin embargo,

estos efectos de los antibióticos son menos atribuidos, llegando a ser incluso imperceptibles, cuando los animales que los reciben se encuentran en condiciones óptimas de higiene y manejo.<sup>26,27</sup>

Si se lograra una total restricción de los antibióticos como promotores de crecimiento esto podría provocar un aumento en la incidencia de determinadas patologías en los animales (diarreas, acidosis, timpanismo, etc.). Sin embargo, si se toman medidas para mejorar el estado higiénico- sanitario de los animales se pueden paliar estos posibles efectos negativos sobre su salud y bienestar.

Además los antibióticos tienen un efecto favorable sobre la producción de excretas y de gases, ya que reducen la producción de metano y la excreción de nitrógeno y fósforo. Se ha estimado que la supresión del su uso en la alimentación del ganado porcino, vacuno y avícola en Alemania, Francia y el Reino Unido aumentaría anualmente la emisión de nitrógeno y fósforo en 78.000 toneladas. Asimismo, también podría aumentar la producción de metano (uno de los gases responsables del efecto invernadero) de forma alarmante: se calcula que solamente en los tres países citados anteriormente aumentaría en 1.246.000 metros cúbicos cada día. La prohibición del uso de APC tendrá importantes implicaciones económicas en el sector zootécnico, ya que conllevará un aumento de los costos de producción. Todos estos inconvenientes podrían aminorar si se encuentran alternativas eficaces al uso de estos antibióticos. Estas alternativas deben cumplir dos requisitos fundamentales: ser eficaces (ejercer un efecto positivo sobre la producción animal) y seguras (ausencia de riesgo para la salud humana, la salud animal y el medio ambiente).<sup>28</sup>

Sin embargo teniendo en cuenta todas las bondades de los APC no debemos olvidarnos de las reacciones secundarias que trae como consecuencia su uso. Los antibióticos administrados por vía oral y por un largo periodo de tiempo tienen una presión selectiva mucho más fuerte y facilitan la prevalencia de cepas resistentes. Por cuatro décadas se ha sabido que los animales de consumo albergan bacterias resistentes y multiresistentes a los antibióticos que son usados en las granjas.<sup>29, 30, 31</sup> Ya que el tracto digestivo de los animales es el mayor reservorio en el cual los genes de resistencia pueden ser adquiridos y en donde las cepas resistentes pueden ser diseminadas.<sup>31, 32</sup> Las cepas resistentes se encuentran casi siempre en la microbiota comensal.

## **5.1 Efectos en la salud y productividad por el cese de promotores de crecimiento en animales de consumo**

Hasta ahora, hay algunos estudios que han investigado los efectos del retiro de los promotores de crecimiento en la salud animal y en la productividad. En los pollos de engorda en Dinamarca la enteritis necrótica fue el menor problema de salud animal después del fin del uso de los promotores, probablemente porque los productores continuaron utilizando ionóforos para la profilaxis de la coccidiosis <sup>33</sup>. No hubo cambios en el peso ganado o mortalidad en los pollos. Los efectos en la producción avícola fueron bajos y limitados, la disminución en la eficiencia alimenticia se compensa con el ahorro en el costo de los promotores. En los cerdos daneses, si hay un incremento significativo en los tratamientos antimicrobianos para la diarrea en el periodo post-destete después del retiro por completo de los promotores de crecimiento y este fin dio como resultado pérdida en la productividad en los destetados. No ha habido efectos mayores en la productividad o en la conversión alimenticia en la etapa de finalización.<sup>34</sup>

La pregunta crucial es, si el fin del uso de los APC pudo haber encabezado el incremento del uso de antimicrobianos terapéuticos o, tal vez la incidencia de las enfermedades bacterianas se ha incrementado o simplemente su uso es de manera preventiva.

Los promotores de crecimiento fueron suspendidos en los países escandinavos en 1998-1999, 1995 y 1986 respectivamente. El uso anual de los terapéuticos en Dinamarca se duplicó casi al doble durante el periodo en el cual los promotores fueron eliminados (1988-1999) así como en los 2 años subsecuentes. El incremento se debió principalmente por el aumento en el consumo de terapéuticos en cerdos recién destetados. El incremento anual en el uso de terapéuticos y el incremento en el número de cerdos producidos en Dinamarca se relacionan.<sup>35</sup>

En Noruega, el uso de terapéuticos en animales disminuyó en un 39% de 1995 al 2000. Durante 2001-2003 el uso anual se mantuvo en el nivel del año 2000. Sin embargo, el número anual de cerdos llevados al rastro en



Noruega se incrementó gradualmente después de que los promotores fueron discontinuados. En Suecia el uso de terapéuticos se incremento en un 21% los primeros 2 años subsecuentes después de dejar de utilizar los promotores.

En Dinamarca, Noruega y Suecia el número vacunos disminuyó de manera poco significativa en varios de los periodos de estudio mientras que en Noruega y Suecia el número de pollos se incrementó notablemente; tras el término de los promotores de crecimiento en animales, el uso total de antimicrobianos (promotores y terapéuticos) cayó en 36% (de 1996 al 2003), en Noruega esta cifra fue del 45% (de 1995 al 2003). En Suecia, el uso total de antimicrobianos en animales en 2003 llegó a ser sólo un tercio de la cantidad usada en 1984 (disminuyó de 51 a 16 toneladas). El cese de los AGP fue solo un riesgo temporal para el incremento de los antimicrobianos terapéuticos en animales de consumo en Suecia y Dinamarca; sin embargo, una excepción podría ser la de los de lechones destetados en Dinamarca. Además por la suspensión del uso de AGP se ha disminuido el uso anual de los antimicrobianos en animales en Dinamarca, Noruega y Suecia considerablemente.<sup>36</sup>

En 1999, en Suiza se suspendió el uso de AGP y no se incrementó el uso de antimicrobianos terapéuticos en las explotaciones porcinas. En Finlandia, la cantidad de antimicrobianos usados para el tratamiento de procesos diarreicos en lechones destetados no tuvo un incremento significativamente después del fin del uso de los AGP en 1999.<sup>37, 38</sup>

En la avicultura se reportó el aumento temporal en la incidencia de enteritis necrótica un año después de la suspensión de AGP (de 1-2 a 25 casos). Esto se pudo deber al sobre-reporte (se incremento la disposición de reportar), debido al establecimiento de un fondo industrial para compensar a los productores por cualquier pérdida asociada a la enteritis. En seguida de la suspensión, el uso anual de terapéuticos en la avicultura en Dinamarca varió entre 0.4 y 0.6 toneladas durante 2001-2003. De este modo el desuso de AGP en la avicultura no ha tenido efectos importantes en el total del los terapéuticos usados en Dinamarca.<sup>39</sup>

Varios productores de aves que participaron en estudios relacionados con la suspensión de AGP no observaron una disminución en el número de kilogramos producidos o incremento en la mortalidad de las aves, a pesar de ser esperados además de baja productividad y mortalidad especialmente por el incremento en los brotes de enteritis necrótica y hepatitis crónica. La tasa de conversión alimenticia se incrementó en 0.016Kg/Kg. inmediatamente después del retiro de los AGPs y la misma se mantuvo elevada en todo el periodo de estudio. Este incremento puede estar asociado con la suspensión de los promotores y está sustentado por una gran varianza estimada por la interacción entre las granjas y el periodo. Pero también hubo otra serie de cambios que fueron introducidos para optimizar simultáneamente el alimento con la suspensión de los AGPs. Los cambios en el alimento no fueron uniformes, algunos reportaron cambios en el contenido de la proteína, aminoácidos sintéticos o grasa y algunos incluyeron probióticos.<sup>40, 41</sup>

En otro estudio realizado en cerdos en Finlandia no se encontraron problemas de importancia después de la suspensión de los AGP en cerdos destetados. Tampoco hubo un incremento en la incidencia de diarreas después de destetar a los cerdos. El resultado fue un tanto inesperado porque comúnmente se asumía que si se retiraban los AGP habría serios efectos adversos en la salud de los animales<sup>42</sup>. Sin embargo fueron tomadas medidas especiales para prevenir el incremento en la incidencia de diarreas. El muestreo aleatorio no se utilizó en estas granjas dado a que la cooperación con buena disposición era necesaria. Además solo se incluyeron granjas que no tuvieran problemas importantes de salud como diarrea para que se estudiara únicamente el efecto de los AGP. Por lo tanto se excluyeron granjas con problemas en el manejo y zootecnia.<sup>43</sup>

Hay varias explicaciones posibles del porque hubo pocos problemas en el estudio. En Finlandia los AGP se dejaron de usar progresivamente en el alimento de cerdos en finalización desde la mitad de 1990 también la industria alimenticia fue muy proactiva en desarrollar formulas sin AGP. Los tratamientos con antimicrobianos solo están disponibles bajo prescripción médica. El uso prudente de los antimicrobianos ha sido alentado por la comunidad veterinaria. Además el Ministerio de Agricultura y Silvicultura publicó sus políticas generales de antimicrobianos con recomendaciones para su uso para enfermedades específicas. También tienen un

programa nacional de crianza elite desde 1983 y cuentan con programas no oficiales que han sido cumplidos por los rastros y cooperadores. El propósito de estos programas es controlar por ejemplo *M. hyponeumoniae*, y *Brachyspira hyodysenteriae*.<sup>44</sup>

Los resultados en los cerdos daneses concuerdan con otros países nórdicos. Cuando la intensidad y los fines de exportación, algo que es natural en los animales daneses en producción son considerados, la experiencia danesa firmemente recomienda que los promotores del crecimiento puedan ser eliminados en todas las altas producciones de países industrializados con un mínimo impacto en la productividad. En contraste, con los beneficios en términos de reducción de los niveles de resistencia en los animales, alimentos y humanos serán mucho mayor.<sup>45, 46</sup>

En Dinamarca y en otros países Escandinavos las normas para el uso de antimicrobianos se han establecido por más de 30 años en medicina humana. Estas directrices recomiendan que la terapia con antibióticos debe ser utilizada únicamente si se presentan los efectos pronunciados esperados. El tratamiento debe ser dirigido contra los agentes causantes y los antimicrobianos deben tener un espectro muy estrecho. En medicina veterinaria el Instituto Danés para Alimentos e Investigación Veterinaria, propone ciertas directrices que incluyen políticas específicas para la selección de antibióticos en medicina veterinaria. Durante las infecciones agudas es importante promover el tratamiento inmediatamente con un antibiótico, la elección de los agentes antimicrobianos pueden no estar basados en exámenes de laboratorio pero tienen que estar basados en el conocimiento general, en lo que se refiere al patrón de susceptibilidad de diferentes patrones de agentes etiológicos. Ellos sugieren que la elección del medicamento deben ser los de primera, segunda y tercera generación basada en el conocimiento en el patrón de susceptibilidad en salud humana. Debido a las consideraciones que se tienen en medicina humana las quinolonas, cefalosporinas, gentamicina, cloxacilina y nafcilina son totalmente excluidas de la lista sugerida para medicina veterinaria. Estas simples directrices han probado su valor a través del tiempo y hoy en día Escandinavia tiene muy bajo consumo de antibióticos y una ocurrencia de resistencia antimicrobiana comparada con la mayoría de los otros países alrededor del mundo.

Finalmente se encontró que en Dinamarca y Suecia, el uso de terapéuticos se incrementó únicamente después del fin del uso de AGP, principalmente por el incremento en la incidencia de diarreas en lechones destetados. En los pollos y lechones el efecto de la suspensión del los AGP y el uso de terapéuticos parece ser temporal. En Noruega, el uso de terapéuticos en animales disminuyó substancialmente después de la suspensión de AGP, esto coincidió con la campaña para evitar el aumento en el uso de antimicrobianos.

## **5.2 Somos muchos en este mundo y ahora, ¿qué vamos a comer?**

En la actualidad tenemos que tener en cuenta que el abasto de alimentos para los próximos años es equivalente a la cantidad producida a través de toda la historia de la humanidad. Esto se debe a que la mayoría de la población vive en países en vías de desarrollo los cuales tienen tasas de crecimiento muy altas. Con esto, la demanda de productos cárnicos se incrementa en un 60% para el año 2020. Para poder cumplir con este gran desafío de las necesidades alimenticias mundiales se deben desarrollar formas para poder incrementar la eficiencia productiva, producir animales magros y alcanzar un incremento en el retorno económico para los productores.

Desde hace 50 años se hicieron evidentes los beneficios que tienen el uso de los antibióticos que promueven el crecimiento en los animales y reducen los requerimientos de alimento en la producción intensiva. Esto en conjunto con los avances tecnológicos, mejoramiento en el alojamiento animal, medicina preventiva y el uso de los antibióticos mejoran la productividad.<sup>47,48,49</sup>

Según una encuesta realizada por la USDA (United States Department of Agriculture) en 1999 el 83% de las explotaciones administran al menos un antibiótico para combatir enfermedades y para promover el crecimiento. Este tipo de práctica se aplica para la prevención de enfermedades en becerras y para prevenir la enteritis necrótica e infecciones en aves por *E. coli*.<sup>50</sup>

Los laboratorios farmacéuticos con el fin de mantener sus ventas nos van hablar por lo general de todos los pros que tiene el uso y la administración de los antibióticos en los animales de producción. Estas son las ventajas que nos sugieren.<sup>51</sup>

La ingestión oral de los antibióticos promueven el crecimiento y la eficiencia en varias especies, los efectos pueden ser el incremento de la ganancia diaria de peso en unas especies y eficiencia alimenticia en otras. El mecanismo de acción se debe de enfocar en el intestino ya que los antibióticos como bacitracina, metil disalicilato y la colistina usados para prevenir enfermedades en pollos de engorda y en cerdos, no son absorbidos por el intestino además de que no son efectivos en animales libres de gérmenes. Esto se podría explicar porque los efectos de los antibióticos hacen que disminuya la competencia por los nutrientes entre la microbiota normal y patógena, también disminuyen los metabolitos microbianos que afectan el crecimiento. <sup>52,</sup>  
<sup>53,</sup>

Otro efecto de los antibióticos es la reducción del tamaño del intestino y el adelgazamiento de las vellosidades y pared intestinal. Esto se debe a la menor proliferación de las células de la mucosa, por la disminución de ácidos grasos de cadena corta, derivados de fermentación microbiana.<sup>54</sup>

De esta manera, la reducción del espesor de la pared intestinal y de vellosidades de la lámina propia, explican la mejoría en la digestibilidad y absorción de nutrientes en animales alimentados con el compuesto a base de bacitracina. Por último la reducción de patógenos oportunistas y de infecciones subclínicas han sido asociadas al uso de antibióticos en la dieta.<sup>55</sup>

Es claro que la microbiota produce beneficios al animal ya que proporciona nutrientes y protección. Sin embargo, estos beneficios tienen un costo, la microbiota compite con el huésped por nutrientes, estimula el recambio de células epiteliales absorptivas, estimula el sistema inmune y la respuesta inflamatoria, todo ello requiere de un gran aporte de energía a expensas de eficiencia en el desarrollo.

El uso de antibióticos es la intervención más común que permite modular la microbiota intestinal. El efecto benéfico de los antibióticos demostró que mejoran la tasa de crecimiento en cerdos en periodo de iniciación en un rango de 7 a 25 kg y la eficiencia alimenticia en un 6.9%.

En un futuro el uso de los antibióticos puede disminuir pero actualmente la justificación más válida de su uso es la necesidad de producir alimentos de buena calidad y a un precio accesible, pues hay que tener en cuenta que el 80% del costo de la producción de pollos y cerdos en engorda. La necesidad de proveer, alimentos de buena calidad y a precio accesible a la población es un tema de gran importancia que será por mucho tiempo un tema de clase mundial. En conclusión el uso de los antibióticos según las farmacéuticas, algunos estudios realizados y los productores que utilizan los antibióticos como promotores de crecimiento justifican la eficiencia alimenticia, como el costo de producción.<sup>56</sup>

### **5.3 ¿En verdad son tan maravillosos?**

Como se mencionó anteriormente algunas de las especies bacterianas son habitantes del tracto intestinal de los animales que pueden infectar a los humanos. Durante la terapia para infecciones del tracto respiratorio el medicamento también se distribuye en el intestino en donde la concentración es tan baja que selecciona microorganismos resistentes. Por lo tanto Lees P, estudió la ruta de administración y dosis de fluorquinolona y enrofloxacin en el desarrollo de resistencia de *Salmonella* sp y *E.coli* en el tracto intestinal de cerdos (este estudio no aplica para las aves debido a que la vía intramuscular no es viable) experimentados con *Salmonella* sp y se encontró que usando las sustancias por vía intramuscular comparado con la administración oral y aumentando las dosis de 3 a 6 veces por arriba de la dosis recomendada se puede reducir la selección de resistencia de *Salmonella* sp. Este estudio indica que un incremento en la dosis podría ser benéfico. Por lo tanto, parece que hay varias opciones disponibles para reducir la selección de la resistencia, sin embargo se requiere de mayor información en esta área antes de que se pueda dar alguna recomendación<sup>57,58</sup>

Sin embargo las sustancias antimicrobianas suministradas en dosis subclínicas como promotores de crecimiento son reconocidos como seleccionadores de cepas resistentes esto se tiene documentado desde los años sesenta. Para evitar posibles consecuencias en la salud humana se sugieren que no se utilicen como promotores de crecimiento los mismos antibióticos que son empleados para tratar infecciones en humanos. Los antibióticos activos en contra de microorganismos gram-negativos tales como tetraciclinas han sido utilizados como promotores de crecimiento por décadas en EUA y varios países. Es difícil determinar el impacto del uso y de la resistencia bacteriana en animales de consumo porque estos medicamentos simultáneamente se usan como terapéuticos y profilaxis. Cuando las tetraciclinas fueron prohibidas en Europa a principios de los setenta, algunos estudios demostraron la reducción de los niveles de resistencia, mientras que otros no, probablemente porque hubo una selección genética.<sup>59,60</sup>

La asociación entre el uso de avoparcina como promotor de crecimiento y la ocurrencia de enterococos resistentes a glicopéptidos (GRE) en animales de consumo fue documentado en un estudio epidemiológico en explotaciones de pollos y cerdos en Dinamarca expuestas y no expuestas. Este estudio demostró una fuerte asociación estadística entre el uso previo de la avoparcina como promotor de crecimiento en las granjas y la detección de GRE en animales criados en la misma granja. De esta manera, la asociación entre el uso de un promotor de crecimiento y la ocurrencia de bacterias resistentes al promotor de crecimiento a los animales de consumo quedó documentada. En EUA, en donde la avoparcina no se ha utilizado como promotor de crecimiento, no se han encontrado altos niveles de resistencia<sup>61</sup>. El transporte de Quinupristina-Dalfopristina por enterococos resistentes a humanos sanos se ha ligado de la misma manera al uso de la virginamicina como promotor de crecimiento.<sup>67</sup>

Investigaciones subsecuentes de enterococos aislados de heces de animales y alimento de origen animal, conducidas en diferentes continentes y en varios países, han confirmado la cercana asociación entre el uso de antibióticos como promotores de crecimiento y altos niveles de resistencia hacia antibióticos de importancia medica. Esta asociación ha sido más hacia la investigación avoparcina-GRE pero también se ha

demostrado para promotores de crecimiento pertenecientes a otras clases de antibióticos, como macrólidos (tilosina y espiramicina) evermicinas (avilamicina), estreptomina (virginiamicina) y bacitracina.<sup>63, 64, 65.</sup>

Por varias décadas se ha sabido que la resistencia antimicrobiana se puede diseminar de animales a humanos y viceversa. Se ha demostrado que con pequeñas cantidades de oxitetraciclina administradas a los animales se pueden seleccionar en la microbiota intestinal cepas de *E.coli* resistentes a la tetraciclina y sorprendentemente después de pocas semanas se encuentra *E.coli* resistente en la microbiota intestinal de las personas que viven en el mismo rancho.<sup>31.</sup> La transmisión bacteriana entre animales hacia otros animales o entre personas y animales puede ocurrir de manera directa e indirecta. Por ejemplo se encontró que cepas resistentes de origen bovino colonizaron a ratones, cerdos, pollos, moscas y humanos. También se ha documentado la transmisión aérea en granjas de cerdos sobrepobladas en donde la concentración bacteriana puede ser mayor a  $10^4$  UFC/m<sup>3</sup> hasta  $10^7$  UFC/m<sup>3</sup>. de *Enterococcus* sp, *Staphylococcus* sp, *Pseudomonas* sp, *Listeria* sp, *Bacillus* sp y *E.coli*.<sup>66</sup>

Así mismo la resistencia de *Staphylococcus aureus* sobre la metilina ha permitido la colonización en perros, gatos y caballos y se sospecha que se originó por las personas encargadas de estos. Esto se asemeja a la probabilidad de transmisión de los humanos a los animales dependiendo de la localización geográfica el nivel de higiene, y el tamaño del rancho.<sup>31</sup>

#### **5.4 Diseminación de cepas resistentes**

Las granjas animales son grandes ecosistemas compuestos por varios compartimentos y diferentes nichos. Traslapándose nichos y compartimentos unos con otros lo que permiten una gran diseminación de microbios.<sup>68, 69,70</sup> Las principales divisiones en una explotación son: los humanos que viven y trabajan ahí, el alimento, animales (ganado vacuno, equinos, ovinos, cerdos, aves) mascotas, fauna silvestre (roedores, insectos y pájaros) y medio ambiente por ejemplo (agua, suelo, forrajes, desperdicio de agua, aguas residuales, lagunas, estiércol etc.).



Todos los seres humanos tenemos un gran número de bacterias en la piel y en el tracto digestivo y debemos de tener en cuenta que estos microorganismos desempeñan un papel significativo en la supervivencia del ser humano. La población comensal normal de los microorganismos participa en el metabolismo de los productos alimentarios, proporcionan factores esenciales para el crecimiento, protege frente a las infecciones provocadas por gérmenes de alta virulencia y estimula la respuesta inmunitaria. En ausencia de estos microorganismos, la vida tal como la conocemos sería del todo imposible.<sup>71</sup>

La microbiota normal tanto en la superficie como en el interior del organismo humano y animal se encuentra en un continuo estado de flujo determinado por factores diversos como edad, dieta, estado hormonal, estado de salud e higiene.<sup>71</sup>

Por medio de la selección natural, los microorganismos resistentes compiten con la microbiota normal y la eliminan. Estudios en adultos y niños documentan que entre de la microbiota intestinal existe un gran número de bacterias gram positivas y gram negativas que son resistentes a uno o más antibióticos, se ha reportado resistencia a las tetraciclinas,  $\beta$ -láctamicos, sulfonamidas y trimetropim. La extensión de la colonización parece estar relacionada con la localización de cepas resistentes geográfica y de las condiciones medioambientales.<sup>72</sup>

Estudios realizados en habitantes de una comunidad en Francia demuestran que las personas que fueron colonizadas por bacterias resistentes después de varios meses y después de que recibieron un tratamiento con antibióticos aun tenían clones de bacterias resistentes.<sup>73</sup>

También se ha reconocido que la sobrepoblación, mala higiene y el uso excesivo de antibióticos en una población incrementan el riesgo de que personas sanas puedan trasladar cepas resistentes. La absorción del antibiótico aun en condiciones apropiadas siguiendo un tratamiento justificado favorece el traslado de cepas resistentes.<sup>74</sup>

Se ha confirmado la similitud entre las bacterias resistentes en los humanos y las cepas resistentes de los animales de consumo después de haber recibido un tratamiento con antibióticos. Esto se encuentra relacionado con el tipo de trabajo que desempeñan y el tiempo de exposición al cual estaban sometidos.<sup>75</sup>

Se ha establecido que todos los antibióticos tienen sus correspondientes cepas resistentes. Además al igual que en los humanos, las cepas resistentes se encuentran con gran facilidad desde que tienen ventajas para sobrevivir en ambientes donde son utilizados múltiples antibióticos.<sup>76</sup>

Los animales de consumo no son los únicos reservorios de bacterias resistentes, ya que los roedores silvestres, pájaros, insectos y mascotas también son hospederos de bacterias resistentes y las diseminan en todos los nichos del rancho. Las heces y la orina de los animales contienen residuos de antibióticos y bacterias resistentes. El estiércol, aguas residuales, y sedimentos además de la biota específica que pueden también contener bacterias resistentes y algunos residuos de antibióticos. Este tipo de ambiente favorece que surjan resistencias, transferencia de genes y la amplificación de cepas resistentes. Estudios recientes están investigando los reservorios ambientales y han documentado la sobrevivencia de las bacterias en este ambiente y algunos de sus patrones sobre la resistencia a los antibióticos.<sup>77,78</sup>

Se han encontrado patógenos resistentes a antibióticos y genes de resistencia dentro de la microbiota de insectos por ejemplo se ha detectado *Acinetobacter* sp en cucarachas. En varias ciudades europeas se ha encontrado  $\beta$  lactamasas de espectro extendido en el guano de pichones. Los roedores y la fauna silvestre incluyendo aves migratorias son particularmente reservorios de difícil control, así como los animales de compañía que viven en estrecho contacto con sus dueños. El ecosistema de una producción animal es abierto, por lo tanto hay un intercambio de bacterias resistentes y susceptibles a los antibióticos y ocurre a un nivel local y regional, nacional e internacional esto como resultado de un sistema moderno de importación de productos pecuarios. Las cepas resistentes que entran a la explotación son transportadas por el personal, en un nuevo alimento para los animales, aves, roedores, insectos, agua y alimento.<sup>79</sup>

La diseminación de bacterias resistentes fuera de las granjas sigue diferentes patrones tales como, aguas residuales y estiércol los cuales son un asunto de gran importancia referente a esta problemática. En tales vehículos, ambas bacterias tanto resistentes como susceptibles entran en contacto con los residuos de los antibióticos y aunque la cantidad puede ser baja en algunas ocasiones puede ser lo suficientemente alta como para mantener la presión selectiva. Los antibióticos pueden ser acumulados en sedimentos y tomar tiempos diferentes para degradarse.<sup>80</sup>

Los desechos de los animales son también un vehículo muy importante de diseminación de bacterias resistentes y genes de resistencia. Cuando las excretas son utilizadas como fertilizante para vegetales estos podrían contaminarse. La contaminación de agua de consumo también se ha visto afectada.<sup>81</sup> La diseminación en las granjas por medio de las aguas residuales y de los vecindarios pueden ser parte de las fuentes que contaminan los ríos y pozos con bacterias resistentes. Los desechos humanos también pueden contribuir a esta contaminación.<sup>82</sup>

Las granjas, como los hospitales, son lugares donde un gran número de bacterias coexisten y diferentes antibióticos son utilizados. Nuevas cepas resistentes pueden surgir y la transferencia horizontal de genes entre células bacterianas puede dar como resultado nuevos microorganismos y nuevas combinaciones de genes que codifican para resistencia encabezando diferentes patrones de resistencia.<sup>83</sup>

La estrategia para controlar las infecciones en los animales de producción varía de acuerdo a la enfermedad y a la especie. Las bacterias, genes de resistencia y residuos de los antibióticos interactúan de varias maneras. Los antibióticos tienden a disminuir la compartimentalización esto quiere decir que la presencia de un mismo antibiótico en diferentes nichos significa que las bacterias resistentes en un sector puedan diseminarse y sobrevivir en otro. La diseminación de clones resistentes nunca es monodireccional; esta ocurre entre los diferentes nichos mientras esos se traslapan.

Es importante tomar en cuenta que la transmisión de los clones resistentes y la transferencia horizontal de los genes de resistencia pueden ocurrir juntas en una población bacteriana. La frecuencia relativa de cada uno de

los mecanismos de diseminación aun es incierta. Esta puede depender del nicho, de la bacteria o del antibiótico utilizado. Sin embargo, se sabe que la transferencia horizontal es igual de lenta que el proceso que se forma lentamente en el ambiente y en las víceras. Mientras la trasmisión de los clones puede ocurrir muy rápido entre un hospedero, un nicho y otro.

A pesar de las repetidas y prolongadas exposiciones a los antibióticos o a los biocidas, algunos microorganismos no adquieren o no retienen la resistencia. Hay cierta correlación con el tamaño del genoma, organismos con genomas pequeños, tales como el género *Streptococcus* sp, aparentemente no pueden tolerar el cargamento extra de genes de resistencia, mientras organismos con genomas grandes como *P. aeruginosa*, pueden retener varios genes extraños y rápidamente adquirir resistencia. Microorganismos con bombas de flujo pueden ser capaces de sobrevivir en presencia de bajas concentraciones de antibióticos. En el caso inverso, es lógico pensar que los organismos sin bombas de flujo no tienen ese periodo de gracia y son eliminadas aun por bajas concentraciones de antibióticos.<sup>79</sup>

En lugares en donde los antibióticos están presentes la presión selectiva mantiene las cepas resistentes y las amplifica. También puede haber un efecto indirecto si hay resistencia cruzada entre especies de bacterias que permiten que antibióticos con mecanismos de acción similares seleccionen especies de bacterias, o co-resistencia de una especie bacteriana para uno o más tipos de antibióticos si la selección se encuentra en una secuencia en la cual todas las características están unidas genéticamente.

En lugares en donde los antibióticos no están presentes la resistencia bacteriana tiende a alcanzar un equilibrio con especies susceptibles. Las cepas resistentes pueden permanecer en diferentes niveles de prevalencia, generalmente no desaparecen completamente.<sup>79</sup>

Las bacterias de los animales son diseminadas a los productos alimenticios durante el sacrificio y el procedimiento. Esto ha sido extensamente documentado en patógenos convencionales transmitidos por alimentos tales como *Salmonella* sp, *Campylobacter* sp y *E.coli* así como la detección de enterococos

resistentes a promotores de crecimiento en productos alimenticios derivados de animales en donde se utilizaron promotores de crecimiento anteriormente. <sup>84, 85, 86</sup>

También se ha demostrado la transmisión directa de enterococos entre animales y trabajadores de las granjas apoyando que la ruta de transmisión de las ETA's es de alta significancia. <sup>87,88</sup>

La resistencia a algunos agentes antimicrobianos es más crítica que hacia otros. Por lo tanto, la resistencia a los medicamentos de elección para el tratamiento de la infección causada por un agente zoonótico en cuestión debe ser considerada la más importante. Actualmente esta resistencia sería a las quinolonas y cefalosporinas en *Salmonella* sp y quinolonas y mácrolidos en *Campylobacter* sp. <sup>89</sup>

La selección para la resistencia no sólo está confinada al hospedero, hospitales, clínicas o granjas. Las aguas residuales, aguas negras y sedimentos que se aplican como fertilizante en la agricultura también están involucrados, lo que implica un alto riesgo al introducir una gran cantidad de antibióticos así como cepas resistentes al abastecimiento de alimentos. Diferentes regiones del mundo generan resistencias en estos ambientes. Los residuos de antibióticos se han encontrado en sedimentos de grandes cuerpos de agua como, la Bahía de Chesapeake y el río Sena. <sup>79</sup>

La estabilidad de un antibiótico es una de las claves de cómo va a impactar el desarrollo de resistencia en el medio ambiente. Es más probable que los antibióticos estables puedan persistir por largos periodos de tiempo, suficiente para seleccionar resistencias. El destino de las moléculas de los antibióticos en las matrices medioambientales es poco estudiado y representan una alta prioridad para la investigación. <sup>79</sup>

### **5.5 Fin del uso de promotores de crecimiento y el impacto en la resistencia**

La documentación establece que el uso de antibióticos para promover el crecimiento en animales de consumo ha encaminado a la creación de un reservorio mayor de bacterias resistentes en los animales de consumo y también a antibióticos de importancia médica tales como vancomicina y quinupristina -dalfopristina además de que estas bacterias se pueden diseminar a humanos y animales por contacto, alimentos o en el medio

ambiente, la Unión Europea ha encaminando imponer la prohibición de antibióticos promotores de crecimiento que pertenecen a la misma clase de los que usan en medicina humana. En algunos países por ejemplo, Dinamarca, los productores en respuesta a la preocupación de los consumidores dieron un paso más allá y voluntariamente dejaron de utilizar todos los promotores de crecimiento. En Dinamarca el uso total de antimicrobianos se redujo en un 54%.<sup>90</sup>

El fin del uso de los promotores de crecimiento representa una mayor reducción en el uso de los antibióticos en los animales de consumo y consecuentemente una reducción en la presión selectiva que favorece la ocurrencia de bacterias resistentes en animales de producción, alimentos y humanos.

La reducción (de selección) de la resistencia ha sido extensamente estudiada para enterococos en animales para consumo. Los estudios han demostrado los bajos rangos de enterococos resistentes a los glicopéptidos, quinupristina-dalfopristina, macrólidos y evernimicina después de la suspensión de avoparcina, virginiamicina, tilosina, espiramicina y avilamicina.<sup>91, 92</sup>

Un notable ejemplo de la selección fue documentado en Dinamarca. Cuando la avoparcina fue prohibida, inicialmente los niveles de enterococos resistentes a los glycopéptidos en una pira no disminuyeron. Solo después de la prohibición de macrólidos como promotores de crecimiento los niveles declinaron substancialmente. Las investigaciones demuestran un vinculo entre *vanA* y el gen resistente a los macrólidos *ermB* en los enterococos resistentes a los glicopéptidos<sup>93</sup>

En Alemania, Holanda y Bélgica la reducción en la incidencia de bacterias resistentes después de la prohibición de los antimicrobianos como promotores de crecimiento se ha documentado. La reducción en los animales de consumo y en el alimento ha sido paralela a las de los humanos en las comunidades de estos tres países. De este modo la asociación entre enterococos resistentes a los promotores de crecimiento en la producción de alimentos y el transporte a los humanos se ha confirmado.<sup>94,95</sup>

Aunque se dio fin al uso de los promotores de crecimiento y se han reducido las bacterias resistentes en los animales de consumo, estas no han desaparecido por completo. Varias investigaciones han demostrado, que

aunque la probabilidad de encontrar aleatoriamente enterococos resistentes a los promotores de crecimiento en un animal o en un producto alimenticio se han reducido, las cepas resistentes aun están presentes en el ambiente de las granjas, en los animales y en los productos de comida en bajos niveles. La presión selectiva ha reducido el número viable de bacterias resistentes que se pueden transferir de animales a humanos por vía de los alimentos, pero la raíz del problema de la resistencia permanece firmemente plantada en el medio ambiente de las granjas de producción. Por lo que si se hace uso de estos antimicrobianos nuevamente como promotores del crecimiento, las cepas resistentes alcanzarían muy rápido y fácilmente sus niveles pre-existentes.<sup>96,97</sup>

## **6. UN CASO DE ÉXITO EN EL TEMA DE VIGILANCIA EN MÉXICO**

Las infecciones estomacales (diarreas) son una de las principales enfermedades y causa de muerte en los niños de países en vías de desarrollo.<sup>98</sup> Muchas de estas infecciones son adquiridas a través de alimentos y agua contaminada, pero la fracción atribuible a cada categoría de alimento es desconocida. Frente al incremento mundial de patógenos multiresistentes transmitidos por alimentos (Foodborne Pathogens) y la creciente globalización de los viajes y comercio de alimentos la OMS ha recomendado el establecimiento de redes nacionales de trabajo que conduzcan a una vigilancia a través de toda la cadena alimenticia.<sup>99</sup> Las naciones industrializadas han implementado un FBP de sistemas de vigilancia que incluyen una combinación de datos de brotes activos y pasivos.<sup>100</sup> En ciertos países los datos de los brotes constituyen una proporción considerable de vigilancia humana.<sup>101</sup>

En países en vías de desarrollo la información de ETA's es escasa, los sistemas pasivos de vigilancia son generalmente inadecuados porque: a) los pacientes con diarrea no buscan atención médica, b) las muestras apropiadas no son enviadas para un análisis c) los médicos no reportan los casos que se mandaron a cultivos, incluyendo las muertes al centro de referencia salud. De igual manera, la información de los brotes es frecuentemente insubstancial, tanto porque las autoridades de salud están faltas de capacidades o de recursos para su detección o supuestamente porque las diarreas son altamente endémicas y los brotes son menos comunes u obvios que en países industrializados. Además comparativamente entre seres humanos,

alimentos y animales la información se dificulta por falta de métodos estandarizados de laboratorio y la ausencia de colaboración conjunta entre los sectores médicos, de alimentos y veterinarios. Los sistemas de vigilancia integrados de la cadena alimenticia (IFCSs) están únicamente bien presentados en pocos países industrializados. Antes de este estudio los datos nacionales de las ETA en México estaban basados en el diagnóstico sintomático de la diarrea. En 2002 se establecieron los IFCS para *Salmonella* sp, *Campylobacter* sp, y *E.coli* en cuatro estados de diferentes regiones geográficas. El sistema permitió identificar riesgos importantes para la salud humana y establecer futuras investigaciones y prioridades de salud pública. <sup>102</sup>

### **6.1 Diseño epidemiológico**

Las autoridades de inocuidad en México dividen al país en 32 estados y en 5 regiones. Los cuatro estados que se incluyen en el proyecto pertenecen y son representativos de cada uno de las cuatro regiones tales como: Sonora (región 1 noroeste), San Luis Potosí (R2 Golfo central), Michoacán (R3 Pacifico central), Yucatán (R5 Sur-este). En todos los estados, la producción animal es una de las principales actividades económicas y la mayoría de la carne producida se vende en la localidad. La vigilancia activa fue iniciada en el 2002 con las muestras de enfermos y personas asintomáticas, cerdo, pollo y carne a la venta. La colección de intestinos de pollos, cerdos y ganado en los rastros fue iniciado a mitad del 2003.

Los resultados de la vigilancia epidemiológica muestran que la prevalencia de *Salmonella* sp en los intestinos de cerdos y en la carne de estos obtuvo el porcentaje más alto 42.1% seguido por un 29.9% en reses y el pollo con un 21.3% respectivamente. *Salmonella* sp fue aislada en un 12.3% en las muestras de los hospitales de niños con diarrea y 5.3% de niños asintomáticos en jardines de niños. <sup>106</sup>

La experiencia del estudio demuestra que el establecimiento de un IFCS es técnicamente y económicamente factible en un país en vías desarrollo como México. El sistema identifica efectivamente los serovares que causan los mayores efectos, así como los principales reservorios animales de estos serovares en sitios donde las infecciones por *Salmonella* sp son altamente endémicas y la vigilancia pasiva es inadecuada. El diseño epidemiológico también corrigió las limitaciones presentes en el sistema de monitoreo, tales como disociación



temporal y espacial de humanos, alimento y animales aislados, así como la falta de métodos uniformes de laboratorio.<sup>106</sup>

Además el sistema revela el significado epidemiológico de los datos que proveen la evidencia de la magnitud de *Salmonella* sp como un riesgo para la salud. La prevalencia de *Salmonella* sp en carne contaminada en los puntos de venta (21.3%-36.4%) y una alta frecuencia de infección por *Salmonella* sp en humanos en conjunción con PFGE grupos geográficos y temporalmente relacionados con humanos y animales de consumo aislados. Esto permite concluir que los animales de consumo son la mayor fuente de salmonelosis en México. Una proporción de estos grupos puede constituir brotes indetectables; sin embargo, esto solo puede ser determinado una vez que la base de datos sea confiable.<sup>102</sup>

En los estados con niveles de pobreza más altos fueron observadas altas cifras de carne contaminada. Este hallazgo puede ser explicado por las múltiples ineficiencias en las infraestructuras sanitarias que guían a un incremento de la contaminación y diseminación de FBP hacia el ambiente en particular a través de la cadena alimenticia. Es interesante saber que Sonora es el estado con menor nivel de pobreza, es frontera con Estados Unidos y tiene altas cifras de contaminación de res (y en menor grado contaminación en la carne de cerdo) también tiene altas cifras de transporte de *Salmonella* sp asintomática entre los niños. Sonora es uno de los mayores productores de carne de res y puerco de los estados del país y esta carne es más consumida que la de pollo en esta población local.<sup>102</sup>

Las condiciones en Sonora pueden tener una semejanza de transmisión más cercana con los casos de salmonelosis en los países industrializados, en donde la mayoría de las infecciones se adquieren por medio de la cadena alimenticia<sup>103</sup> Mientras en los otros estados las infecciones por *Salmonella* sp son probablemente adquiridas por otros modos de transmisión aparte de los alimentos contaminados como puede ser de persona a persona o por el contacto con las heces de los animales. Los hallazgos sugieren que las reses, cerdos y pollos son importantes pero no los únicos reservorios para *Salmonella* sp en México. Otros animales que no se incluyeron en el estudio pueden contribuir en una parte importante de la proporción de

esas infecciones y por lo tanto otras categorías deberían de ser incluidas en el sistema de vigilancia en un futuro.<sup>102</sup>

Este proyecto puede servir como un modelo para países en vías de desarrollo para establecer un IFCS. En las etapas iniciales, los esfuerzos deben de estar enfocados en el entrenamiento del personal, control de calidad en el laboratorio y lograr una buena integración humana, de alimentos y datos de los animales. Una vez que esta etapa se ha consolidado y se ha obtenido una buena base de datos el sistema se puede volver más complejo de acuerdo a las necesidades y a los recursos disponibles.<sup>102</sup>

Debemos que tener claro que la mayoría de los problemas de resistencia en medicina humana son causados por el uso humano y por un sobre uso de agentes antimicrobianos en la terapia y en la profilaxis. El monitoreo de la resistencia es un requerimiento para alcanzar la magnitud del problema. Cuando se establece un programa de monitoreo varios factores se tienen que tomar en consideración; esto incluye la decisión de incluir las especies de bacterias que se deberán agregar, estrategias de muestreo, la recolecta de datos y computarizar los reportes. Las investigaciones realizadas en resistencia bacteriana nos demuestran que hay una gran diversidad en los mecanismos de resistencia, distribución e interacción en los cuales es bastante compleja e incierta en algunos casos. Es más, los mecanismos de resistencia pueden cambiar y evolucionar tan rápido como las células bacterianas se multiplican. Los clones bacterianos que son resistentes a uno o más antibióticos ahora están en todas partes. La contaminación de bacterias resistentes es una clave en medicina humana en infecciones hospitalarias y patógenos adquiridos en una comunidad<sup>104</sup>

## **6.2 Los casos de éxito requieren de un gran esfuerzo**

Desde hace tiempo se ha instalado una discusión internacional sobre la conveniencia y la posibilidad de dejar de utilizar antibióticos con fines de promoción del crecimiento. Otro beneficio de la utilización de estos fármacos en la dieta es el control de patógenos zoonóticos como *Salmonella* sp, *Campylobacte* sp, *E.coli* y *Enterococos* sp. Por otro lado hay quienes argumentan que la utilización de cualquier antibiótico en estas condiciones favorece la selección de resistencia en bacterias patógenas, limitando en consecuencia su

utilización en casos clínicos. Lo que es indudable es que su efecto está vinculado a la intensificación de la explotación productiva. Se ha pensado que estos medicamentos pueden suprimir parte de la población bacteriana intestinal que puede llegar a consumir hasta 6% de la energía neta en cerdos. Controlando la población bacteriana probablemente la pérdida energética sea menor. También se insinúa que las citocinas liberadas durante el proceso inmune, como respuesta a un proceso infeccioso estimulan la liberación de hormonas catabólicas que reducirán la masa muscular. El efecto de los antimicrobianos sobre bacterias anaerobias puede ser otra explicación (los anaerobios son raramente buscados), esto podría prevenir enfermedades como la enteritis necrotizante e incluso, al suprimir bacterias capaces de producir exotoxinas, evitar los efectos de éstas. <sup>105, 106</sup>

Por ejemplo en 1995 el parlamento Sueco prohibió los antibióticos con fines de promoción del crecimiento, si bien con un costo en pérdidas productivas importantes y con mayores costos en las instalaciones y manejo, Suecia ha demostrado que se puede producir carne en forma moderna sin utilizar promotores de crecimiento. El Animal Health Institute of America (AHI 1998) por su parte considera, que sin la utilización de antimicrobianos como promotores de crecimiento, los EUA necesitarían 452 millones de pollo, 23 millones de bovinos y 12 millones de cerdos extra para alcanzar los niveles de producción que se alcanzan con las prácticas actuales. En el resto de la UE en donde el uso de antimicrobianos como promotores es más limitado, pero continua en vigencia, la mortalidad como consecuencia de alteraciones intestinales está en un 10-15% por debajo que en los países como Suecia, que no los utiliza. Las medidas profilácticas implementadas permitieron que el programa fuera exitoso con pérdidas mínimas en producción porcina y prácticamente sin pérdidas en explotaciones avícolas. Las pérdidas, según el informe serían completamente compensadas por el aumento de confianza del consumidor en los productos producidos bajo el nuevo sistema y por el valor agregado de las exportaciones danesas. La experiencia de los daneses puede ser extrapolable a otros países con las mismas condiciones de desarrollo agropecuario, es decir la bioseguridad, alojamiento cerrado y muy elevado estándar sanitario. <sup>107</sup>

Desde el punto de vista sanitario muchas explotaciones de países en vías de desarrollo no tienen las condiciones mínimas de resistir un proyecto como el antes mencionado. Por un lado debemos de luchar contra las resistencias bacterianas con las armas más adecuadas, pero esta lucha no se puede dar si hay pérdidas en la productividad en regiones en donde cada gramo de alimento es esencial para mitigar el hambre. Por ende, en las condiciones actuales debemos de dedicar mucho esfuerzo al desarrollo económico, técnico y cultural de nuestro país y de otras regiones del mundo con condiciones similares o peores, antes de pretender enlistarnos en programas de mejoramiento de la calidad alimentaria que obedezcan a políticas de mejora de la salud pública mundial.<sup>108</sup>

## **7. ALTERNATIVAS AL USO DE ANTIBIÓTICOS COMO PROMOTORES DE CRECIMIENTO**

Es fácil sugerir la prohibición del uso de antimicrobianos pero debemos de considerar paralelamente cuales son las posibilidades o medidas a tomar como alternativas. Algo que suena lógico, pero en la práctica es complicado, sería el descubrimiento de nuevos medicamentos con mecanismos de acción diferentes a los de importancia clínica en medicina humana. Una ruta más compleja pero realizable es el mejoramiento de la sanidad animal.<sup>109</sup>

Las infecciones resistentes, la mortalidad y morbilidad relacionadas con éstas, ahora están en acenso en los EUA y alrededor del mundo. La OMS ha identificado a la resistencia como una de las tres grandes amenazas para la salud humana. Dos recientes reportes uno por la IDSA (Infectious Diseases Society of America) y otro por el Centro de Prevención y Control de Enfermedades y Agencia Europea de Medicinas demostraron que hay pocos medicamentos candidatos en proyecto que puedan ofrecen beneficios sobre medicamentos existentes y pocas drogas moviéndose hacia adelante que puedan tratar infecciones debidas a las llamadas patógenas “ESKAPE” (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiela pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* sp) las cuales actualmente causan la mayoría de la infecciones en los hospitales de EUA y efectivamente “escapan” a los efectos de antibióticos aprobados.<sup>110</sup>

111, 112.

Una de las alternativas que se utilizan son las enzimas adicionadas a las dietas de pollos y cerdos que mejoran el nivel de digestión de ciertos componentes incrementando substancialmente el nivel de aprovechamiento de los nutrientes. Los probióticos están siendo utilizados de manera variable desde hace tiempo, los cuales son microorganismos o mezclas de los mismos que se comportan de manera “amistosa” con el organismo y que se incluyen en la dieta o son administrados por otras vías. Sus mecanismos de acción están a discusión, pero se podría decir que actúan de la siguiente manera:

- Actúan en función del principio de exclusión competitiva, en que una bacteria o grupo de ellas colonizan el intestino de un individuo, con lo que evitan que un patógeno pueda ocupar lo que ya está ocupado.
- Estimulan el sistema inmune del paciente.
- Influencian el metabolismo intestinal, haciéndolo más eficiente.

Pero una de las dudas más grandes que actualmente persisten respecto a la utilización de probióticos, son los riesgos potenciales involucrados en la transferencia de resistencia antibiótica y factores de virulencia crípticos.<sup>108</sup>

Las medidas que se puedan implementar siempre repercutirán favorablemente en la productividad. En Australia y en algunas granjas de aves en nuestro país se trabaja sobre un sistema llamado “todo dentro, todo fuera”, lo que significa que cuando se establece un movimiento en la granja, este es total y no quedan animales en la misma, evitando infecciones cruzadas. Si bien esto es generalmente aplicado en explotaciones avícolas, en el caso de las explotaciones de cerdos es algo más complicado pero que seguramente una vez implementado generará beneficios.<sup>79</sup>

## **8. RIESGOS DE LA PRESENCIA DE ANTIMICROBIANOS EN LOS ALIMENTOS**

La presencia de antimicrobianos en alimentos se ha vinculado a distintos problemas.

Alérgicos

Tóxicos

Asociados a las resistencias bacterianas

Los problemas alérgicos son conocidos y afectan a la población sensibilizada. En general las bajas concentraciones de antibióticos alérgicos ( $\beta$ -lactámicos) no alcanzan para sensibilizar pacientes (aunque puede haber excepciones), pero sí para desencadenar reacciones que, en general, no son graves aunque eventualmente puedan llegar a serlo (anafilaxia).<sup>107</sup>

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 estos medicamentos. Los aminoglucósidos, por ejemplo, son productos tóxicos, su ototoxicidad y nefrotoxicidad han sido clásicamente descritas. El cloranfenicol es capaz de dar lugar a problemas tóxicos a dosis probablemente muy bajas, es capaz de producir dos tipos de manifestaciones toxicológicas: una mielodepresión dosis dependiente que se presenta en el curso de un tratamiento con el medicamento y una anemia aplásica y que es dosis dependiente, que se desarrolla en individuos susceptibles y es irreversible una vez instalada. Los derivados fenícolos, tianfenicol y florfenicol, si bien pueden generar algún tipo de mielodepresión dosis-dependiente, que cede al suprimir el tratamiento o bajar la dosis, no son capaces de producir anemia aplásica que puede producir el cloranfenicol. Por esta razón el cloranfenicol ha sido prohibido en algunos países, pero no ha ocurrido lo mismo con los otros fenícolos.<sup>107</sup>

Como se ha ido mencionando la resistencia bacteriana ha sido asociada ampliamente a la presencia de residuos de antibióticos presentes en alimentos provenientes de animales tratados, sin embargo difícilmente son 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 nivel de dosis sin efecto microbiológico (NMEL), que es el nivel de dosis que no produce efecto contra las especies bacterianas más sensibles, poniendo énfasis en las especies saprófitas del tracto gastrointestinal humano.<sup>108</sup>

## **9. OBTENER MÁS ANTIBIÓTICOS EN EL MERCADO**

Los sistemas de salud en países en vías de desarrollo en particular necesitan que los medicamentos sean de bajo costo. Sin embargo, los encargados de regular los medicamentos genéricos se deberían de asegurar que éstos sean soportados por un riguroso sistema de control de calidad. También es importante que la disponibilidad de genéricos no impida el desarrollo de nuevos antibióticos; una parte de los fondos obtenidos de las ventas de los medicamentos genéricos deberían de ser destinados a la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos.

Reintroducir antibióticos viejos y abandonados podría ayudar a enfrentar los retos de la resistencia a los antibióticos. En los Estados Unidos muchos antibióticos efectivos fueron limitados por la FDA con base en su toxicidad, pero puede ser conveniente considerar estos medicamentos como últimas líneas en la defensa contra la lucha de infecciones resistentes a antibióticos. La daptomicina es un buen ejemplo de un antibiótico que fue abandonado por su toxicidad en grandes dosis, pero después fue redescubierto y usado como tratamiento para casos de infecciones resistentes. La capreomicina es un medicamento con cierta toxicidad que ahora se usa para tratar la tuberculosis.

Para controlar el uso y preservar la eficacia de un antibiótico novedoso y efectivo en la práctica habitual, se debe de tener disponible a este medicamento únicamente en hospitales. De tal manera, estas limitantes necesariamente frenan el uso del medicamento y por lo tanto reducen las ganancias por parte de la manufactura. Esto representa una significativa disuasiva para las compañías farmacéuticas que quieren comprometerse, investigar y desarrollar un nuevo antibiótico, un esfuerzo que en promedio tiene un costo de 800 millones. Si hay una política para guardar nuevos antibióticos en reserva, debe de haber también incentivos como quitar impuestos, extensiones de patentes o la posibilidad de reembolso para compañías que

colocan sus medicamentos bajo uso restringido. Para promover el uso consciente de los antibióticos, la meta debería de preservar la eficacia de todos los antibióticos.<sup>79</sup>

Es la convicción de la ISDA (Infectious Diseases Society of America) que los proyectos del problema de los antibióticos puedan ser resueltos por medio de aportar juntos líderes médicos y filantrópicos una política global, científica, industrial, económica, de propiedad intelectual, política, para desarrollar incentivos creativos que estimularán la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos. Su audaz y nuevo objetivo dirigido a la creación de un antibiótico global sustentable empuja con el poder lograr en un corto periodo de tiempo para desarrollar diez nuevos, seguros y efectivos antibióticos en el 2020. Para alcanzar esta meta la ISDA ha lanzado una nueva colaboración llamada iniciativa "10x20" en la cual la American Academy of Pediatrics, American Gastroenterological Association, Trust for America's Health, Society for Healthcare Epidemiology of America, Pediatric Infectious Disease Society, Michigan Antibiotic Resistance Reduction Coalition, National Foundation for Infectious Diseases and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases han dado el visto bueno.<sup>113, 114</sup>

La clave para el desarrollo de fármacos avanzados es la concurrente necesidad para mejorar el desarrollo de pruebas diagnósticas mejoradas para las infecciones multi-resistentes.<sup>115</sup>

Es importante mencionar el rol que desempeña la profesión de los veterinarios en la protección y producción animal, salud pública e inocuidad de los alimentos. Los veterinarios debemos de tener el conocimiento necesario para ser pro-activos en respuesta hacia una emergencia de resistencia antimicrobiana. Como primer paso, se necesita un programa innovador de educación en medicina veterinaria, el cual debe de proveer a los estudiantes un punto de vista holístico de la ecología de la resistencia, describirla claramente y cómo emerge la resistencia a los antimicrobianos. Entender la relación entre el uso de estos medicamentos, la selección natural y los organismos resistentes a los antibióticos. Así como también los genes de movilización y recombinación y como estos contribuyen a la emergencia de organismos resistentes, estas son, importantes facetas de la educación moderna en veterinaria. Todos los estudiantes deben tener muy claro las severas consecuencias de la resistencia, destacando el incremento del riesgo que existe en un futuro



donde la administración de antibióticos está indicada en las infecciones y que los tratamientos fallen. Destacando el incremento en el impacto en la salud y economía.<sup>116, 117, 118</sup>

La administración terapéutica a los animales de consumo es una práctica aceptable además de una necesidad económica. En el caso de grandes grupos de animales criados intensamente la diferencia entre profilaxis y la administración de metafilaxia puede ser un poco más difícil de discernir.

## **10. MONITOREO**

El monitoreo debe de promover e incrementar la conciencia de la resistencia a los antibióticos en patógenos humanos y animales, zoonóticos y bacterias comensales. Esto requiere de una aproximación multidisciplinaria en la cual los veterinarios desempeñan un rol muy importante. Tales programas deben sustentar el control de la emergencia de la resistencia y la información provista puede:

- Asistir a los veterinarios en la elección de antimicrobianos apropiados en contra de los agentes para el tratamiento.
- Ayudar en el monitoreo de la emergencia de la resistencia para asegurar las acciones necesarias que deben ser tomadas.

Ayudar para posteriormente evaluar la efectividad de cualquier medida de intervención.<sup>119</sup>

### **10.1 Vigilancia**

En EUA como en muchos otros países, la vigilancia de la resistencia forma parte de las compañías farmacéuticas que realizan estudios para la liberación de sus nuevos productos. Los esfuerzos independientes de vigilancia son rara vez asumidos. A partir del 2007 por órdenes de la FDA los nuevos antibióticos deberán de ser vigilados en EUA. Estos cambios fueron el resultado de las reglas ya establecidas por la Unión Europea.

La vigilancia ideal debe comenzar a nivel local, coleccionar y comparar los datos a nivel nacional. Los datos locales pueden ser escasos, el muestreo continuo de la comunidad sería ideal. La mejora en la estratificación

de la vigilancia es también necesaria. Necesitamos saber las tasas de resistencia en relación con el número de factores de riesgo. Por lo tanto, un sistema de fácil acceso de vigilancia mundial y datos de epidemiología molecular pueden ayudar a seguir organismos críticos y sus fenotipos. Existen sistemas regionales como el Sistema de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana Europeo (EARSS) y el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad de Antimicrobianos, que son buenos puntos para iniciar el sistema. Los sitios centinela pueden proveer una cobertura razonable de estado constante y cepas emergentes.

El fenotipo de un patógeno resistente a un antibiótico es muy importante para el clínico, pero en la vigilancia el fenotipo no es suficiente; por ello, es importante identificar genotipos resistentes para controlar la diseminación de cepas infectivas. La capacidad para identificar genes resistentes debería de estar disponible para las grandes instituciones. También es importante para los hospitales saber los patrones de resistencia de las instituciones cercanas porque los pacientes pueden ser transferidos de una locación a otra para procedimientos y pruebas especiales.

Actualmente hay una gran vigilancia en los países desarrollados que genera una cantidad considerable de datos en varios programas. Pero no hay un acuerdo en cómo se deben de usar y cuál es la mejor manera para optimizarlos en tiempo real. Además, en todos los países no hay regulaciones globales para el uso de antibióticos ni para su disponibilidad únicamente bajo prescripción. Por lo que se recomienda ampliamente la institución de un seguimiento global para el uso de antibióticos en humanos, animales, agricultura y acuicultura.

Para manejar la resistencia a los antibióticos en países en vías de desarrollo, los encargados de salud necesitan un esbozo y un perfil de la resistencia a los antibióticos que están disponibles, ya que ésta puede ser un fenómeno local y en ausencia de datos confiables por parte de los países en vías de desarrollo, no se puede empezar a dirigir el problema. También puede ser aconsejable clasificar antibióticos usados en diferentes lugares.<sup>79, 108</sup>

## **10.2 Pruebas de susceptibilidad a los antibióticos**

Uno de los grandes obstáculos para el uso juicioso de antibióticos en los países en vías de desarrollo es la falta de identificación de organismos infecciosos, lo que conlleva a la ausencia de pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos y a la terapia empírica. Los hospitales, farmacias y clínicas en estos países necesitan un acceso a antibióticos baratos y con una prueba de susceptibilidad confiable. Esto es fácil de usar y requiere poca especialización y capacitación. La prueba Etest es la más fácil de usar y su patente ya caducó por lo que su precio debería de ser menor. Los métodos rápidos y baratos que identifican marcadores de resistencia en las bacterias serían extremadamente útiles para prescribir antibióticos. Los sitios centinela para los estudios de susceptibilidad deben de ser establecidos como monitores de la actividad de los medicamentos y la resistencia en patógenos clave. Los estudios de susceptibilidad no son necesarios en cada lugar, pero si cada región tuviera acceso a la información de la prevalencia de la resistencia, sería posible adecuar el uso de los antibióticos. En este caso, uno de los problemas más complejos sería organizar el sistema de muestreo para hacerlo representativo a la situación local.<sup>79</sup>

## **10.3 Control en la importación de antibióticos**

Aunque las autoridades regulatorias se deben de asegurar que los antibióticos necesarios en los países del tercer mundo sean abastecidos, también deberían de haber restricciones más estrechas en la venta y distribución de antibióticos. En particular los de segunda y tercera generación, ya que en países desarrollados se usan únicamente en hospitales, por lo tanto no deberían de estar disponibles en la población sin prescripción médica. Podría ser necesario capacitar a los encargados de salud para la prescripción de antibióticos en resolución para su uso apropiado.

Los antibióticos utilizados fuera del sector salud y el uso en animales en particular necesitan ser regulados. El control en los antibióticos utilizados necesita ir acompañado de una educación profesional para asegurar su cumplimiento. Se deben de establecer expertos en la frontera de cada país para supervisar el uso de los antibióticos y prevenir la distribución de medicamentos falsos y asegurar la calidad de los genéricos.

Los países desarrollados necesitan dar el ejemplo. Disminuir el uso de los antibióticos en los países desarrollados puede encaminar la disminución en los países en vías de desarrollo. La OMS debe de jugar un papel importante en esto.<sup>79, 108.</sup>

## **11. PAÍSES EN VÍAS DE DESARROLLO**

Los países en vías de desarrollo enfrentan retos únicos que requieren soluciones específicas, pero cada país es diferente, cada uno tiene necesidades y fortalezas diferentes. Los problemas más severos de resistencia no se encuentran en los países menos desarrollados sino en los que se están desarrollando rápidamente y tienen acceso a muchos antibióticos pero pocos controles en sus importaciones, manufactura, uso y eliminación. Recomendaciones dirigidas a los problemas en los países en vías de desarrollo incluyen propuestas para capacitación, infraestructura, vigilancia, pruebas de susceptibilidad, control en la manufactura e importaciones y uso de vacunas, así como incentivos para las compañías farmacéuticas para surtir medicinas a estos países.<sup>79,108</sup>

El manejo de la resistencia en estos países es crucial pero en gran medida es un tema no reconocido. Mesas de trabajo a nivel nacional e internacional que dirijan los temas que rodean la resistencia, evalúen la situación, sintetizen las necesidades de medicamentos de bajo costo y capacitación son absolutamente necesarias.

Para los países en vías de desarrollo que enfrentan problemas de salud pública y resistencia a los antibióticos, la necesidad de una mejor infraestructura, capacitación y educación llevan a la necesidad de tener dinero. Las facilidades, hardware y escuelas de capacitación son herramientas más efectivas para mejorar la salud que las donaciones hechas en efectivo. Incrementar la capacidad de realizar pruebas de laboratorio es de fundamental importancia. La existencia de laboratorios de investigación en los países en vías de desarrollo deben establecer mejores conexiones y compartir recursos con la comunidad de los hospitales. Cada país y si es posible cada región en los países subdesarrollados deberían de mantener por lo menos un laboratorio de referencia que provea de retroalimentación a los laboratorios locales para identificar patógenos de importancia global. Estos laboratorios de referencia deben de ser manejados en conjunto con

centros académicos o laboratorios de referencia de un país desarrollado. Para lograr esto, las autoridades de salud a nivel mundial como OMS y la Organización Mundial para la Salud Animal necesitan identificar instituciones que puedan capacitar a los ciudadanos de la localidad ya que existe una necesidad de más microbiólogos en cada nivel de capacitación.

Los laboratorios de referencia y los hospitales en países en vías de desarrollo deberían de ser fuertemente alentados y se les debería de ofrecer ayuda financiera para desempeñar una cultura microbiológica, una actividad que a menudo es negada por los altos costos involucrados. Un adecuado control de calidad y regulación para manejar los laboratorios también se pasa por alto con frecuencia, pero son los esfuerzos la clave que se necesita para mejorar la salud pública.

Es posible encontrar fundaciones, donaciones privadas y otras organizaciones interesadas en el propósito para ayudar a la creación de un escenario básico de bajo costo para construir un lugar efectivo, un laboratorio de microbiología funcional en un país en vías de desarrollo. Provisiones de buena calidad son necesarias pero no es necesario comprar aparatos para cada propósito. En algunos países los laboratorios móviles militares pueden ser un buen ejemplo de un simple escenario con el equipo necesario para proveer un número adecuado de servicios y buen control de calidad.

Cuando se trata de resistencia a los antibióticos en países en vías de desarrollo son confrontados con un número de diferentes problemas y desafíos que los países desarrollados. Por ejemplo, los números de resistencia de *Escherichia coli* en los países en vías de desarrollo son aparentemente mayores que la de los países desarrollados de lo que fueron aparentemente hace 20 años en Boston y la vigilancia de  $\beta$ -lactamasas en bacterias entéricas en América del Sur muestran resistencias más altas que en EUA. Sin embargo, otro estudio demuestra que los datos de resistencia en *Streptococcus pneumoniae* en América Latina pueden ser similares o un poco más bajos que en EUA. Los países con el peor panorama de casos de resistencia son los que están estancados entre el primer y tercer mundo como es el caso de China y Argentina, en donde la práctica médica es avanzada pero el control efectivo de las infecciones en hospitales y en medias de salud aun no están en el lugar correcto.

La diferencia más obvia entre el uso de antibióticos en países desarrollados y sub desarrollados puede ser el hecho que en países en vías de desarrollo muchos de estos medicamentos se venden sin prescripción. Sin el beneficio de seguimiento de un clínico, los antibióticos se usan indiscriminadamente, sin considerar los síntomas específicos y sin ninguna información acerca del microorganismo y la raíz del problema. Los antibióticos para uso animal en nuestro país se venden en las farmacias en las dosis que el cliente generalmente usa o pide, los clientes comparan lo que pueden pagar y los usan hasta que los síntomas desaparecen.

Además, los medicamentos genéricos con frecuencia son aprobados para la venta con muy poco escrutinio, los controles de calidad y efectividad generalmente están ausentes o deficientes. Aun no sabemos si la falta de calidad de control se encamina a una baja potencia y dosis sub-inhedorias, contribuye a la resistencia.

Los humanos en países subdesarrollados viven en contacto más cercano con los animales y esto hace que se tengan más oportunidades para intercambiar patógenos resistentes de unos a otros. En los hospitales de los países en vías de desarrollo los pacientes son atendidos en su mayoría por sus familiares, esto hace que los patógenos se transmitan desde la casa (donde los animales pueden estar presentes) a la clínica y viceversa. La sobrepoblación de los hospitales y la falta de aislamiento contribuye a la diseminación de infecciones resistentes nosocomiales. Esto no sucede en los países desarrollados pues tienen una línea muy clara respecto a éstas.<sup>79</sup>

## **12. VACUNAS**

Las vacunas son sustancias que son utilizadas para obtener respuestas inmunes para prevenir o minimizar las enfermedades producidas por los agentes infecciosos. Las vacunas pueden estar compuestas por un agente infeccioso (vivo o muerto), una porción de éste que induce una respuesta inmune de protección o un producto del agente. Los productos que contienen un agente bacteriano muertos son propiamente llamadas bacterinas.

El desarrollo de un producto eficiente depende de la disminución de la patogenicidad bacteriana, del agente etiológico de la enfermedad que se intente prevenir. En términos generales las enfermedades producidas por bacterias pueden ser agrupadas en tres categorías:

- 1) aquellas que resultan por la asociación de una toxina
- 2) las que resultan de la secuela de una multiplicación extracelular del agente bacteriano y
- 3) las que resultan de la secuela de la multiplicación intracelular.

### **Toxoides**

Las toxinas bacterianas son de dos tipos: exotoxinas y endotoxinas. Las endotoxinas son estrictamente definidas por el lípido A, componente del lipopolisacárido, una porción de la pared celular de las gram negativas y responsable de las manifestaciones tóxicas. Las exotoxinas son proteínas liberadas durante el metabolismo bacteriano que interactúan con las células del hospedero, resultando en una desregulación de la función de las células del hospedero o interferencia con la fisiología de las células del hospedero provocando la muerte de las mismas.

Los anticuerpos pueden bloquear la interacción entre una toxina y su receptor celular o cambiar la configuración de la toxina para que así ya no tenga efecto sobre la célula del hospedador. Los anticuerpos contra las toxinas han demostrado ser eficaces en la prevención de enfermedades.

Los toxoides son toxinas sin actividad tóxica que pueden provocar una respuesta inmune, pueden ser producidos por una inactivación de una toxina nativa o por manipulación de los genes de codificación de ésta para que así la toxina quede inactivada. La gran ventaja de los toxoides es que son seguros y que administrados parenteral conllevan a la producción de anticuerpos IgM e IgG que interfieren con las células del hospedador que no están en una superficie de tipo mucosa. Por otro lado, la administración de toxoides en la mucosa provocan anticuerpos IgM y sIgA que interfieren a nivel de la superficie mucosa con las toxinas

en las células del hospedero. La mayor desventaja de los toxoides es que los usan para la inmunización por las mucosas y tienen un tiempo de vida media extremadamente corto.

### **Bacterinas**

Las bacterinas son bacterias patógenas muertas. Son producidas usualmente con agentes químicos que matan a las bacterias con el propósito de preservar las estructuras y epitopes importantes para obtener una respuesta inmune que proteja, casi siempre mediada por anticuerpos. La ventaja de las bacterinas es que son seguras, si se administran por vía parenteral los anticuerpos secretados son IgM e IgG y son efectivos si las bacterinas corresponden a patógenos con una estilo de vida extracelular. Si son administradas por vía oral o mucosas, los anticuerpos obtenidos (sIgM y sIgA) van a interferir con las interacciones de los patógenos con las células del hospedador. La desventaja es que la principal respuesta inmune es de tipo humoral entonces solo va a ocurrir una protección mediada por anticuerpos. Por lo tanto, las bacterinas administradas parenteralmente no son tan efectivas en contra de patógenos intracelulares. Además las bacterinas aplicadas en una superficie de tipo mucosa tienen tiempos de vida media extremadamente cortos. Otra desventaja es que los patógenos usualmente crecen *in vitro* y los epitopes expresados *in vivo* pueden no ser expresados lo cual puede resultar en un producto que provoque anticuerpos con especificidades inapropiadas.<sup>120, 121</sup>

### **13. INCENTIVOS PARA LAS FARMACÉUTICAS**

Extender la duración de las patentes en el abasto de las medicinas en los países en vías de desarrollo podría ayudar a tener medicamentos de mejor calidad en las manos de quienes más las necesitan. En ocasiones las compañías farmacéuticas proveen de antimicrobianos a los países del tercer mundo o mantienen programas de investigación que se enfocan en medicamentos o enfermedades que son importantes para ellos (ivermectina para la filariasis o capreomicina para la tuberculosis). Estos son esfuerzos loables y no está muy claro cómo crear incentivos para fomentar que otras compañías hagan lo mismo.



## **14. ASUNTOS DE COMUNICACIÓN**

La resistencia a los antibióticos es un serio problema de salud pública, pero los clínicos y el personal del gobierno saben muy poco del problema y el público en general se queda en una ignorancia casi absoluta. Claramente los mensajes importantes no están llegando a las partes interesadas.

Las autoridades y la comunidad científica necesitan reevaluar completamente el significado y los métodos de comunicación de los mensajes que se hacen acerca de la resistencia a los antibióticos. La comunicación entre las diferentes partes interesadas requiere diferentes acercamientos y darle la importancia a los diferentes temas, además necesita ser regular y de última hora al igual que las nuevas técnicas que se están utilizando.

En el pasado varias campañas de salud que informaban a la comunidad fueron prueba de su gran efectividad. El empuje para educar al público en general acerca de la terapia de rehidratación oral por ejemplo, le llegó a audiencias específicas con el mensaje apropiado. Unos cuantos mensajes eran distribuidos en los medios y simples consejos eran transmitidos a los padres para evitar a los doctores que no prescribían rehidratación oral con sales a los niños deshidratados. Este es un buen modelo a seguir para educar al público acerca de la importancia de utilizar los antibióticos adecuadamente. <sup>79, 108</sup>

Existen varias posibilidades abiertas para llevar los mensajes acerca de los antibióticos y la resistencia a los consumidores y a los ganaderos o encargados de los animales. Los medios de comunicación pueden servir como portadores para dos simples hechos:

- La incidencia de las infecciones resistentes a los antibióticos está aumentando.
- Hay una falta de nuevos antibióticos para tratar estas infecciones.

Los medios en todos los niveles deberían de llevar el mensaje, desde información en pequeños formatos hasta en periódicos de difusión nacional, por ejemplo. Una lista de preguntas frecuentes podrían estar incluidas en el empaque del medicamento, ambos impresos o en algún otro medio incluyendo internet. Por

supuesto los pacientes deberán dirigirse con su médico y los ganaderos o criadores de animales con el veterinario para resolver las dudas y preguntas relacionadas con la resistencia a los antimicrobianos.

En Europa, el 18 de noviembre de 2008, se creó el día designado como “el día de los antibióticos” en este los líderes de opinión hablan acerca de este tema para incrementar la conciencia de las consecuencias de la resistencia a los antibióticos. Una iniciativa similar podría ser muy efectiva en EUA y en México para crear conciencia. En Francia se llevó a cabo una campaña en tarjetas y en blogs ya que estos también pueden ser muy efectivos, en donde decían “los antibióticos no son automáticos” para que la gente viera que los antibióticos deben de ser bien empleados.<sup>122</sup>

Los mensajes sobre la resistencia deben de ser hechos a la medida para diferentes tipos de personas. En general los mensajes deben de incluir más datos científicos y menos ruido. Los mensajes deben de incluir:

**El riesgo para los individuos.** Sin negar los beneficios del tratamiento con antibióticos en un adecuado contexto, la gente debe de estar consciente de los riesgos que tiene usar un antibiótico o estar en el hospital. Las campañas para dejar de fumar y antitabaco han funcionado efectivamente en el pasado. Campañas parecidas se pondrían realizar acerca de los riesgos de contraer una infección resistente.

**Estadísticas mundiales de la mortalidad.** El hecho de que la resistencia sea global debe de ser comunicado. Dos o tres ejemplos ilustrativos deberían de ser transmitidos al público y a los políticos, esto ayudaría a que se transmitiera el alcance del problema. El impacto mundial de la resistencia y las razones por las cuales los países industrializados deben de estar notificados acerca de lo que está pasando en los países en vías de desarrollo. La necesidad pública de saber que estas condiciones no están limitadas a un solo país o segmento de la población debe ser explicado.

**Costos económicos.** Además del costo que genera en la vida humana y en la producción. La resistencia a los antibióticos crea una estadía más larga en los hospitales y a menudo requiere tratamientos más costosos. Más aun los gastos masivos que mundialmente se requieren y se

derrochan en enfermedades como la malaria, tuberculosis y la prevención del VIH están en juego por la resistencia.

**La resistencia no es un fenómeno nuevo y no puede ser reversible.** La resistencia a los antibióticos ha existido por mucho tiempo y necesitamos encontrar un balance entre la resistencia y susceptibilidad. Los medios no deben de transmitir la idea de que la resistencia es reversible.

En términos generales la educación para los médicos en enfermedades infecciosas y antibióticos es escasa.

Mensajes específicos para los médicos deben de incluir:

**Diagnósticos moleculares:** son importantes y se requiere una cooperación cercana con el laboratorio clínico microbiológico. En los hospitales el antibiótico usado requiere ser evaluado después de 48 horas. Los programas de control de infecciones son esenciales.

**La resistencia está más diseminada de lo que los doctores creen.** Con frecuencia no es percibida como la responsable de tratamientos fallidos en los individuos.

Los gobernantes deben saber otros datos:

La vigilancia es la clave y es fundamental que sea de carácter nacional.

**La inversión en diagnósticos rápidos es vital para mantener la utilidad en los antibióticos.**

Considerando que nuevos antibióticos no están saliendo al mercado en cantidades significativas y que el número limitado de antibióticos que quedan es crucial.

**Agencias regulatorias.** (como la FDA, SAGARPA y COFEPRIS) deben de ser parte de la solución y no introducir barreras no realistas a los nuevos medicamentos e indicaciones.

Para transmitir los mensajes antes mencionados al público, médicos, veterinarios, gobierno y otros investigadores, se necesitan tener datos confiables de los riesgos sobre la resistencia a los antibióticos. Esto regresa a la necesidad de una buena vigilancia, nosotros no podemos emitir la importancia del problema, sin antes haber encontrado por lo menos la prevalencia de organismos resistentes y la incidencia de las infecciones resistentes.

Las autoridades de salud pública, la comunidad científica y médica necesitan figuras regulatorias de la resistencia que puedan usar en los departamentos de salud, como por ejemplo números de muertes infantiles en la unidades de quemados debido a los organismos resistentes.

La resistencia a los antibióticos es una pandemia internacional que compromete el tratamiento de todas las enfermedades infecciosas. En la actualidad, la resistencia esencialmente es incontrolable. La grandeza de la situación es tal que es virtualmente imposible concebir una solución o una combinación de soluciones que tengan un significado e impacto global. Las razones detrás del establecimiento y diseminación de la resistencia son muy complejas y en su mayoría multifactoriales y generalmente desconocidas.

No hay chivos expiatorios, la responsabilidad en parte es debida a la práctica médica, incluyendo la demanda de pacientes, práctica veterinaria, practicas industriales, políticas. Finalmente el desarrollo de la resistencia está fundado en la inevitable evolución microbiana. Sin embargo, como resumen de lo dicho, podemos creer que esfuerzos deliberados en la contención y minimizando la transmisión de los organismos resistentes puede tener un efecto positivo en poblaciones localizadas y en ciertos escenarios en particular.

Las acciones responsables tomadas para asegurar el uso y eliminación apropiada cuando sean necesarios los antibióticos, en conformidad con las políticas de contención, impactará en los beneficios de la salud de los individuos. Estas acciones deben ser tomadas a nivel local, nacional e internacional y conjuntando implica esfuerzos en ambas partes, humanas y financieras.

Ejemplos de estas acciones:

- Velocidad y mejoramiento de las herramientas de diagnostico
- Mejora en la capacidad de construcción de laboratorios especialmente en países en vías de desarrollo.
- Control del desarrollo de infecciones y contención de la transmisión de bacterias.
- Desarrollo en la administración de los antibióticos.
- Acuerdos en la implementación de un uso juicioso y prudente de los antibióticos.

- Lineamientos para los médicos humanos y veterinarios.
- Crear y coordinar programas de vigilancia.
- Desarrollar iniciativas de comunicación.
- Control de antibióticos genéricos.

La continuación del uso de los antibióticos en infecciones humanas y animales está en juego mientras no se hagan esfuerzos globales. La investigación de nuevos antibióticos esta bajo un nuevo paradigma que debe de considerar las funciones de estas moléculas que se encuentran en la naturaleza, como están relacionadas las poblaciones a ellas, dónde y cómo las podemos encontrar.<sup>79, 108, 122, 123, 124, 125</sup>

## **15. MALAS PRÁCTICAS EN MEDICINA HUMANA**

Se estima que, globalmente, la mitad de los medicamentos se prescriben, se dispensan y se consumen de forma inadecuada. El uso inapropiado de medicamentos tiene importantes consecuencias adversas tanto para la salud de los individuos como para la economía de las familias y de los servicios de salud. A simple vista el bajo precio de los antibióticos genéricos parecería beneficioso para la población; sin embargo, esta baja de precios podría ser perjudicial por las características únicas de este grupo de antimicrobianos. Debemos entender mejor el papel que juega el precio en el tema de la resistencia bacteriana a los antibióticos. Primero, cuando un antibiótico se encuentra bajo patente el laboratorio gestiona el nivel de eficacia de los antibióticos (calidad) y la población infectada (el tamaño del mercado). Cuando la patente está a punto de expirar los laboratorios comienzan a disminuir continuamente el precio de los antibióticos. Finalmente, cuando la patente vence, al laboratorio no le queda más que comportarse de una manera más competitiva ante una industria de genéricos que se traduce en una caída del precio de los antibacterianos.

Un estudio publicado por el *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, demuestra los efectos de la pérdida de la patente y la entrada al mercado del genérico ciprofloxacina, su impacto en el precio, la venta y el surgimiento de resistencia bacteriana en Dinamarca. Donde se indica que al cabo de un año de la pérdida de la patente de la ciprofloxacina el número de formulaciones se incrementó de 3 a 10 y el precio medio por DDD (Dosis

Diaria Definida) cayó en un 53%. Durante los 4 años subsiguientes seguidos a la pérdida de la patente, el consumo de este antibiótico por parte de los pacientes ambulatorios se incrementó en más del 250% y la proporción de *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino subió en un 200% en los aislados de las muestras de orina.

Los datos presentados anteriormente describen un escenario sombrío para la resistencia a los antibióticos a corto plazo: el aumento de la disponibilidad de presentaciones a bajo precio, va en aumento en la mayoría de países. Esto a su vez se traducirá en aumento de la resistencia de estos antibióticos. En países con baja cobertura de sanidad, sistemas de vigilancia y control de infecciones asociadas al cuidado de la salud deficientes o ausentes, se fomentará la propagación de bacterias resistentes, tanto en los hospitales como en la comunidad. Este panorama es aún peor en países con venta libre de antibióticos.<sup>126</sup>

### **Uso de antibióticos en México**

A pesar de que el uso de antibióticos ha sido foco de variada investigación en México, es poca la información publicada que resuma la situación actual en el país, o bien que describa la respuesta que, desde los sistemas y políticas de salud, se ha dado a esta situación. Este tipo de evidencias es primordial para la formulación y evaluación de políticas.

El uso inadecuado de antibióticos incluye la prescripción excesiva (cuando no está justificada) y la selección inadecuada de tratamiento (tipo, dosis, curso) por médicos y personal de las farmacias, así como la autoprescripción y falta de seguimiento del tratamiento por parte de los consumidores.

Los antimicrobianos se encuentran entre los medicamentos que más se venden y se consumen en México: representan un mercado anual de 960 millones de dólares y el segundo lugar en ventas anuales (14.3%) en farmacias privadas en el país, una proporción mayor cuando se compara con otros países desarrollados o en transición con mercados farmacéuticos grandes.

La prescripción inadecuada de antibióticos en relación con infecciones respiratorias agudas (IRAS) e infecciones gastrointestinales/diarreicas agudas (EDAS), en el sector público, es el tema más ampliamente documentado sobre uso de medicamentos en México. Investigaciones realizadas sobre todo durante las décadas de 1980 y 1990, concluyeron que entre 60 y 80% de los pacientes con IRAS y EDAS recibían antibióticos en servicios primarios de salud públicos y privados del país, cuando en realidad su uso se justificaba tan sólo en 10 a 15% de los casos. En contraste, un estudio realizado en un hospital de tercer nivel concluyó que si bien la indicación de antibióticos fue mayoritariamente justificada, la dosis y duración de los tratamientos tendieron a ser incorrectos, lo cual significó un alto riesgo para el desarrollo de resistencia bacteriana. La prescripción inadecuada de antibióticos para profilaxis quirúrgica también ha sido señalada como un problema importante en este sentido, en ambientes hospitalarios.

Algunos de los factores que se han relacionado con la prescripción inadecuada en México son las deficiencias en la educación médica de pre y posgrado; la falta de información independiente sobre medicamentos; la influencia de la información proporcionada por la industria farmacéutica; la percepción de las expectativas de los pacientes en cuanto a recibir medicamentos y, por último, la prevalencia de patrones de tratamiento incorrectos, pero institucionalizados. Finalmente, otro problema importante, y poco documentado sobre el uso de antibióticos es la falta de adherencia al tratamiento prescrito, que se ha calculado ocurre en alrededor de 55% de los pacientes con IRAS o EDAS.

Un estudio concluyó que cerca de 90% de las compras de antibióticos para EDAS, sin prescripción, en farmacias, eran inadecuadas respecto al tipo, dosis y duración del tratamiento. Además, dado que los medicamentos que requieren para su venta prescripción médica como los antibióticos, no incluyen un anexo informativo, los pacientes que se automedican no pueden acceder a ningún tipo de información sobre las medicinas que consumen. Es poca la información disponible que analiza los determinantes de la dispensación y automedicación con antibióticos.

Se informó que la prescripción inadecuada (de antibióticos bajo control) representó 63% del gasto anual en antibióticos de un hospital. Un estudio en farmacias concluye que la prescripción inadecuada representa, con respecto a los tratamientos estándar, un costo adicional por paciente de 3.57 dólares para IRAS y 8.37 dólares para EDAS, que equivalen a 0.8 y 1.9, respectivamente, del salario mínimo diario en México.

Otros problemas notificados con respecto a los antibióticos en México son la comercialización de productos de baja calidad, falsificados y en combinaciones irracionales (tales como antibióticos más antidiarreicos o analgésicos), lo cual afecta la efectividad del tratamiento e incrementa el riesgo de reacciones adversas y el desarrollo de resistencia bacteriana. No obstante, no hay información científica publicada que exponga, de forma representativa, en todo el país, la calidad y seguridad (incluyendo, por ejemplo, bioequivalencia) de todos los productos antibacterianos comercializados en México. Finalmente se concluyó que la mayor parte (38%) de las reacciones adversas a medicamentos reportadas en una institución de salud se debieron a medicamentos antiinfecciosos particularmente antibióticos.

La creciente resistencia bacteriana en patógenos causantes de infecciones comunitarias e intrahospitalarias es quizás el problema relacionado con el uso inapropiado de antibióticos más notificado en la literatura científica en México. Por ejemplo, las redes regionales de vigilancia epidemiológica estiman que la tasa de resistencia a penicilina del *Streptococcus pneumoniae* causante de infecciones comunitarias graves como neumonía y meningitis es de alrededor de 55%, porcentaje superior a los de otros países de Latinoamérica como Argentina y Brasil. La resistencia bacteriana en patógenos causantes de infecciones respiratorias, entéricas y de vías urinarias en la comunidad también ha sido documentada. En lo que respecta a las infecciones intrahospitalarias, se ha notificado la creciente resistencia en patógenos relacionados con una alta incidencia y mortalidad. El uso inadecuado de antibióticos incluso ha sido señalado como un factor de riesgo de mortalidad mayúsculo en unidades de cuidados intensivos.



Dresler, et al en el 2008 concluye que el control de calidad en los laboratorios hospitalarios, así como la calidad de los programas de vigilancia de uso de antibióticos, es muy variable. No hay información disponible sobre el impacto de estos programas de vigilancia en la calidad de la prescripción de antibióticos, ni tampoco acerca de la forma en que se utiliza la información generada para el diseño de políticas institucionales de uso de antibióticos.<sup>127</sup>

### **Regulación de la venta de antibióticos en México**

México es considerado el mercado farmacéutico más grande de América Latina y se encuentra ubicado como el noveno a nivel mundial. Recientemente se inició la regulación de la venta de antibióticos en México. Conforme a la Ley General de Salud, la Secretaría de Salud ejerce las atribuciones de regulación, control y fomento sanitario, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios (COFEPRIS). Lo anterior tiene sustento en La ley General de Salud en su artículo 226 que en su fracción IV se refiere al grupo de medicamentos que para adquirirse requieren de receta médica, indicándose que estos podrán resurtirse tantas veces como lo indique el médico que realiza la prescripción. Asimismo se establece en el artículo 227 de la misma Ley que la Secretaría de Salud determinará los medicamentos que integran cada uno de los grupos referidos.

La regulación de la venta de antibióticos con receta médica implicó la disminución en un 85% de la venta total de antibióticos en México, cifra que representa el consumo por auto prescripción. Estas medidas se han tomado para mejorar el uso de los antibióticos y contener la resistencia bacteriana. Sin embargo, esta medida que en principio parece tener un único objetivo, debe abarcar un campo de acción más amplio si lo que se quiere es realmente lograr la contención de resistencia bacteriana a los antibióticos.

En 2009 en un estudio realizado en el sur del Distrito Federal, que tuvo como uno de sus objetivos analizar la prescripción médica, se encontró que al 43.58% de los pacientes se les prescribieron antibióticos; que en el 22% de los casos se usaron dos antibióticos y en un caso tres antibióticos en una sola receta. En este estudio

se observó que los antibióticos más recetados fueron la amoxicilina, cefalosporinas de segunda y tercera generación, macrólidos, aminoglucósidos y trimetoprim con sulfametoxazol. Este es un claro indicador de lo que probablemente está sucediendo en todo el país, el uso indiscriminado de antibióticos por parte del médico.<sup>128</sup>

Para lograr una prescripción adecuada de antibióticos deben tomarse en cuenta varios factores como son: a) conocimiento de la epidemiología local y regional de las bacterias implicadas en la producción de procesos infecciosos, lo que incluye su sensibilidad a antimicrobianos, b) conocimientos de la farmacología y farmacocinética de los antimicrobianos, c) indicación correcta, d) prescripción correcta, e) cumplimiento del tratamiento y f) seguimiento. Cuando no se cumple lo anterior pueden presentarse entre otros, la falta de respuesta al tratamiento, fracaso terapéutico, recaídas, desarrollo de resistencia bacteriana, enmascaramiento de procesos infecciosos, presencia de efectos adversos, interacciones medicamentosas, toxicidad, desajuste de la microbiota normal y prolongación de la enfermedad.<sup>129</sup>

Las medidas para el control de resistencia bacteriana no implican solamente la regulación de la venta de antibióticos, es aún más importante planificar las estrategias para lograr una correcta prescripción que considere además de los puntos ya mencionados, la correcta elaboración de la receta, cursos de actualización obligatorios para la acreditación de privilegios en el personal que prescribe los antibióticos, educación del paciente para el apego al tratamiento y reporte de efectos adversos. Las estrategias emprendidas deben incluir a pasantes de medicina, médicos generales, médicos especialistas y odontólogos. En las acciones de planificación deben estar incluidos los sectores público y privado con acciones en conjunto que puedan garantizar la efectividad de las medidas emprendidas.<sup>130</sup>

## **16. PROGRAMA DE EDUCACIÓN EN MEDICINA VETERINARIA**

El moderno plan de estudios de veterinaria se sitúa en una encrucijada, entre el presente y futuros retos para la profesión. Actualmente está saturado y no hay un modulo específico dedicado a examinar los aspectos técnicos y clínicos del uso de los antimicrobianos junto con el impacto sociológico. Es muy razonable sugerir que las mejoras se pueden hacer en ambos niveles tanto en licenciatura como en bachillerato. Los estudiantes pueden ser instruidos con protocolos apropiados para prescribir estos medicamentos, a la par con innovadoras estrategias no selectivas y de manejo para mitigar y para prevenir la infección.

Un programa ideal estructurado deberá contener los elementos necesarios para permitirle a un estudiante de veterinaria entender claramente el proceso de decisión dirigido al uso de compuestos antimicrobianos para el tratamiento y subsecuentemente las consecuencias si el proceso no se lleva a cabo según las normas. Esta aproximación puede contribuir hacia una estrategia que puede ser explicada a los encargados de las granjas y a otros clientes, claramente subrayando la razón detrás de la necesidad de usar el medicamento o no. Esto también tendrá el efecto deseado de reducir la presión de selección junto con el del animal y modular el impacto en el ambiente.

Una revisión actual de los modelos de enseñanza veterinaria muestran los programas de educación que incluyen los elementos básicos de:

- Bacteriología
- Parasitología
- Biología molecular
- Inmunología
- Farmacología
- Patología y epidemiología
- Zootecnia
- Nutrición

- Salud pública

Estas materias generalmente se presentan a los estudiantes de manera vertical, e independientes sin que los estudiantes tengan una apreciación de las conexiones horizontales entre éstas. Además, la manera en que estas disciplinas afectan en un sentido amplio al ambiente son poco exploradas. Sin embargo, todas estas materias son bloques vitales para un estudiante de veterinaria para entender todos los organismos y describir genotípica y fenotípicamente los cambios en respuesta a la presión selectiva. Los estudios en biología molecular deberían examinar los mecanismos de resistencia y la tendencia a transferir material genético. La inmunología debería otorgar el poder al veterinario para ayudar a aumentar en general la inmunidad, así como identificar vacunas específicas para ciertas intervenciones. Similarmente, la farmacología deberá de proveer una conciencia adecuada de los modelos de acción y sus espectros subsecuentes de un fármaco no efectivo, para poder asistir a una efectiva administración y selección racional de sustancias terapéuticas específicas. Asociar patología y epidemiología de las enfermedades identificadas para entender la patogenicidad de las enfermedades y otros factores que afectan a los animales.

Involucrar a la veterinaria en estrategias no-quimioterapéuticas que deben fomentarse en las áreas de producción animal, zootecnia y nutrición para minimizar la emergencia de resistencias antimicrobianas. Tales estrategias pueden incluir por ejemplo; cambios en la manera en que los animales son manejados, para limitar los riesgos de enfermedades por medio de la prevención.

Esta aproximación a la genealogía de la salud puede ser efectivamente deliberada a través del desarrollo e implementación del Análisis de peligros y puntos críticos de control (HACCP, por sus siglas en inglés) en la etapa de pre cosecha en la cadena alimenticia en donde los objetivos de la prevención y manejo de las enfermedades junto con el apropiado uso de medicamentos veterinarios pueden ser incorporados. Mientras un diagnóstico clínico empírico y tratamiento puede ser inevitable y son percibidos con frecuencia como exitosos, de un diagnóstico definitivo, cuales se acumulan y la valoración de los patógenos para su susceptibilidad deberá ser enfatizada. El plan de estudios deberá entrenar específicamente a los alumnos en el área de ética veterinaria para consolidar estos conceptos.

En todos los aspectos el entrenamiento clínico para los estudiantes deberá de ofrecerles una conciencia precisa del privilegio y responsabilidad que es prescribir estas valiosas sustancias dentro de un ecosistema global. Este patrón de aprendizaje está diseñado para crear un marco lógico de trabajo para sustentar el entendimiento horizontal y vertical por los estudiantes, del asunto tan complejo que está asociado con los antimicrobianos, su uso y disminución o las consecuencias y retos que surjan. Esto se va a empatar con muchos de los elementos que ya existen dentro de un programa moderno de educación de veterinaria, mientras incluye nuevos entendimientos diseñados para proveer un punto de vista holístico de la ecología y de la resistencia a los antibióticos.

La enseñanza de salud pública en veterinaria, en particular, debería desarrollar un entendimiento de la pre-existente relevancia de la resistencia a los antibióticos a un nivel clínico y extrapolar esto a las ramificaciones de salud pública. Los conceptos tales como, la diseminación de patógenos zoonóticos y la selección de la resistencia de los patógenos humanos a través de residuos de antimicrobianos en animales. De este modo se convierten relativamente intuitivas las extrapolaciones para los estudiantes. Los conceptos separados y más complicados de reservorios resistentes en los comensales animales han sido transferidos a los humanos por medio de la cadena alimenticia, con una subsecuente incorporación a estos determinantes dentro de las poblaciones bacterianas de relevancia humana, esto va a requerir el desarrollo de programas específicos de salud pública. Más que enfocarse en la tentativa para resumir el impacto de uso de antimicrobianos en veterinaria para uso animal y en el gravamen de salud pública, el énfasis deberá ser en los clínicos que participan en minimizar el desarrollo y diseminación de la resistencia. El rol de la salud pública de los veterinarios en bioseguridad, inocuidad y aseguración de la higiene genérica deberá ser específicamente desarrollado como un componente importante en la prevención de la transferencia de resistencia entre animales y humanos. Esto debe de incluir la higiene en el sacrificio y la pasteurización de la leche así como amplios conceptos tales como el manejo higiénico de los desechos de los animales.

El argumento de la resistencia antimicrobiana, de este modo representa una única e importante oportunidad para desarrollar un rol en salud pública, en veterinaria. Este tema únicamente trascenderá el núcleo de la clínica con una inmediata relevancia para la salud pública en medicina veterinaria.

El plan de estudios de veterinaria debe de aprovechar la excelente sinergia entre la medicina clínica y la salud pública en el campo de la resistencia antimicrobiana para infundirles un profundo entendimiento en este tema a los estudiantes y de ahí a los graduados, clínicos y especialistas en salud pública.

El plan de veterinaria debería de proveer una oportunidad para los estudiantes para:

- Adquirir una apreciación del valor y la vulnerabilidad de los compuestos antimicrobianos en medicina humana y veterinaria.
- Obtener un conocimiento básico de los mecanismos de resistencia involucrados y entender como la resistencia a los compuestos antibacterianos emergen.
- Apreciar el impacto de la resistencia en enfermedades zoonóticas.
- Entender la relación entre resistencia antimicrobiana y zoonosis y como la resistencia es transferida a través de la cadena alimenticia.
- Adoptar una cultura que considere todas las otras opciones, minimizar el exceso de confianza en los antibióticos e incrementar la conciencia de las potenciales sustancias no medicamentosas para prevenir y tratar enfermedades individuales de animales y de rebaños.
- Entender las campañas de prescripción prudente en la clínica veterinaria para minimizar el desarrollo de la resistencia.
- Comprender como balancear la prioridad clínica de un tratamiento rápido y efectivo de enfermedades animales con ética profesional para mantener continuamente la eficacia de los medicamentos.

- Desarrollar habilidades en el área de salud de los rebaños y alentar la población basada en la aproximación del manejo de la enfermedad en los animales de consumo.
- Entender el rol de la salud pública de los veterinarios en el manejo de los riesgos de ETA'S y la transferencia de resistencias.

Asegurar que cualquier programa de resistencia a antimicrobianos y sus amplios impactos en la salud animal e inocuidad es integrada con otros módulos clínicos. <sup>131, 132, 133, 134,135.</sup>

### **17. DILEMAS ECONÓMICOS DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS.**

Sin duda los antibióticos tienen enormes beneficios. Han prevenido miles de muertes por una infección, han ayudado a curar y evitar la diseminación de enfermedades nosocomiales y de animales, ayudando a la producción de alimentos y han permitido el desarrollo de sofisticadas cirugías. Sin embargo, los beneficios de los antibióticos vienen junto con el precio, es decir, a que controlar la resistencia es extremadamente caro. Las infecciones ocasionadas por microorganismos resistentes a antibióticos generalmente ocurren en estadías prolongadas en los hospitales, se necesitan medicamentos más caros además de haber grandes pérdidas en la productividad de los pacientes. Se necesita más investigación para determinar el porcentaje de infecciones que se beneficiarían con el desarrollo de un nuevo antibiótico y como ese antibiótico debería de ser manejado.

Para las compañías farmacéuticas hay un pequeño incentivo para desarrollar nuevos antibióticos y el manejo de la resistencia una vez que la patente esta vencida. Con el sistema actual de patentes, los costos para desarrollar y descubrir un nuevo antibiótico junto con los requerimientos de pruebas a largo plazo son mayores que las ganancias y utilidades. De ahí que muchas compañías farmacéuticas han abandonado los antibióticos como terapéuticos de sus portafolios.

La mayoría de las compañías farmacéuticas han encontrado que desarrollar medicamentos para enfermedades crónicas es mucho más rentable, ya que los pacientes las tienen que tomar diario durante el resto de sus vidas, lo cual es mucho más lucrativo que desarrollar antibióticos los cuales solo son necesarios por una semana a un mes. Las farmacéuticas toman cierta responsabilidad con el manejo de la resistencia de los antibióticos cuando aun poseen la patente de sus productos. Una vez que la patente expira, el bajo costo de los genéricos captura una gran parte del mercado, dado a que una gran cantidad de manufactureras producen antibióticos genéricos. Por lo tanto el incentivo para el manejo de la resistencia disminuye y el dueño de la patente deja la responsabilidad.

Pues ya que en nuestro mercado existen productos que contienen bajas dosis y de ahí que aumenten las posibilidades para que los patógenos desarrollen y amplíen resistencia. La responsabilidad del control y pruebas de calidad de los genéricos se deberían de llevar a cabo en los países que importan los medicamentos. Pero desafortunadamente las disfunciones del gobierno generalmente hacen que esto sea imposible.<sup>79</sup>

## **18. ADAPTARSE O VENCER**

No hay métodos para prevenir el desarrollo de la resistencia a los antibióticos, pues cualquiera que se proponga debe ser visto de manera escéptica y detenida. Disminuir la cantidad de antibióticos prescritos puede limitar el desarrollo de la resistencia, pero la extensión de la reducción no se puede predecir.

Los roles de los regímenes de las dosis, las rutas de administración, la duración del tratamiento en la selección de la resistencia depende del mecanismo de farmacocinética y farmacodinámica del medicamento en cuestión. Para la mayoría de los antibióticos, el incremento de la dosis y el acortamiento del periodo del tratamiento aparentemente son menos efectivos en la selección para la resistencia que las dosis usadas generalmente.



La duración del tratamiento es una parte importante en la selección de la resistencia, mientras más prolongado sea provoca más cambio en la microbiota del paciente tanto humano como animal, de este modo incrementa la colonización y resistencia.

En el caso del uso de antibióticos en las granjas animales se debe mejorar y controlar de una manera más profunda y extensiva., incluyendo la promoción e implementación del uso prudente y consiente de los antibióticos, calidad en el alojamiento, bioseguridad y vacunas. Un esfuerzo global es esencial y cada país debería de revisar las prácticas en la producción animal con el uso responsable de antibióticos y las cantidades usadas generalmente deberán de ser disminuidas o eliminadas.<sup>79</sup>

## **19. MEDIDAS EFECTIVAS PARA CONTENER LA RESISTENCIA**

Juzgando los pocos estudios de granjas y hospitales veterinarios, la diseminación de la resistencia a los antibióticos en estos sitios no debería de ser descuidada. Un estudio encontró que las personas que trabajan en las granjas son hospederos de un mayor número de bacterias resistentes que cualquier otro miembro de la población. Otro estudio demostró que *E.coli* multiresistente se puede diseminar de los perros a los médicos veterinarios, dueños y al personal que trabaja en los hospitales veterinarios, con una conexión directa entre estos. También está documentada la transmisión de *Staphylococcus aureus* de una asistente veterinaria a unos caballos a su cargo. No estamos consientes de todas las posibles rutas que pueden tomar las cepas resistentes para el paso de humanos a animales y viceversa, pero es importante recordar que estas transmisiones pueden ocurrir en ambas vías. Desafortunadamente faltan estudios sobre la transferencia de cepas resistentes provenientes de las mascotas a los humanos.

En los hospitales veterinarios, como en los hospitales humanos, el monitoreo temprano de la colonización por patógenos resistentes puede permitir tratamientos eficaces y manejo de la resistencia. Los laboratorios veterinarios necesitan mejorar la capacidad para muestrear.

En algunos casos, cuando un hospital deja de utilizar un antibiótico en particular, se puede medir una reducción de la prevalencia de organismos resistentes. Las tácticas del modelo del manejo de resistencia muestran que si la carga de resistencia en la comunidad es baja, el control de la resistencia puede ser efectivo en un hospital. En cambio de acuerdo a los modelos, altos niveles de carga en la comunidad pueden reducir la posibilidad del éxito en el hospital.

En el escenario de un hospital, el manejo de la resistencia con frecuencia toma la forma de combinar el uso sensato de los antibióticos con medidas de control de infecciones e higiene de las manos y aunque el control del desarrollo de la resistencia no es perfecto con esta propuesta, los resultados son casi siempre positivos.

El movimiento de los organismos de la comunidad al hospital y viceversa también dificultan la evaluación que impacta el manejo de la resistencia. Las comunidades afuera de los hospitales no están libres de cepas resistentes a los antibióticos. La frontera entre los hospitales y las comunidades es un área gris. El movimiento potencial de la comunidad al escenario de los hospitales es especialmente problemático y son los que les brindan cuidados a los animales en el rol que sería de los hospitales y son realizados por miembros de la familia.

Otro factor que puede confundir la evaluación del control de la resistencia es la disminución de la duración en el promedio de la estancia en el hospital. Entre múltiples estancias cortas, el paciente posiblemente puede adquirir una infección afuera del hospital que se puede confundir con una infección adquirida en el hospital o viceversa.

Cualquier medida para prevenir la resistencia a los antibióticos corre el riesgo de cambiar la ecología de los organismos en cuestión. Los esfuerzos para detener una cepa tienen el impacto imprevisto en otras cepas, particularmente en los escenarios de los hospitales. <sup>79, 136, 137, 138.</sup>

## **20. MICROBIOLOGÍA BACTERIANA**

Los microorganismos patógenos son considerados agentes productores de enfermedad. En medicina veterinaria, además del daño que los microorganismos patógenos producen en la salud animal, su importancia radica en que muchas enfermedades son zoonosis, muchas otras son capaces de producir importantes pérdidas económicas, disminuyendo al tiempo la calidad alimenticia del hombre. Pero no todos los microorganismos son causantes de daño o enfermedad, la mayoría de ellos son apatógenos, además son útiles para la alimentación (producción de yogurt, quesos, vinos), industria (curtiembre), producción de medicamentos (antibióticos) y ecología (degradación de distintos compuestos), entre otras. Los microorganismos se encuentran distribuidos en la naturaleza formando parte del suelo, aire y agua en los organismos vivos en la piel, mucosas, intestino, la llamada microbiota normal.

### **Imperio Eucariota e imperio bacteria**

El imperio bacteria se caracteriza por estar formado por células procariota las cuales carecen de membrana nuclear, mitocondrias, retículo endoplásmico, aparato de Golgi, fagosomas y lisosomas. Generalmente poseen un solo cromosoma circular. Los ribosomas procaróticos poseen una velocidad de sedimentación de 70S y la membrana citoplasmática bacterias no contiene esteroides (excepto el género *Mycoplasma* sp).

### **Material Nuclear**

El material nuclear procariote a diferencia del eucariote (eu=verdadero) está constituido de DNA pero carece de membrana nuclear y de aparato mitótico, aunque sí se puede observar una región de concentración del ácido nucléico. El DNA bacteriano se encuentra naturalmente superenrollado y puede extraerse como una molécula continua. Se encuentra insertado en un punto de una invaginación de la membrana celular denominado mesosoma nuclear. Esta inserción desempeña un papel clave en la segregación de dos cromosomas homólogos después de la replicación cromosómica (división celular).

## **Ribosomas**

Los ribosomas están compuestos de subunidades las cuales poseen un coeficiente de sedimentación de 30S y 50S. La subunidad ribosomal de 30S está formada de una molécula RNA de 16S, mientras que la subunidad de 50S de RNA de 23S y 5S. Cuando una célula metabólicamente sintetiza proteínas, los ribosomas se agrupan en cadenas que reciben el nombre de polisomas.

## **Pared celular**

La pared celular se encuentra externamente y rodeando a la membrana plasmática. La presión osmótica interna de la mayoría de las bacterias fluctúa entre 5 y 20 atmósferas como resultado de una concentración de solutos adquiridos mediante transporte activo. Esta presión sería suficiente para hacer explotar la célula si no fuese por la presencia de la pared celular. La pared debe su fuerza a una envoltura compuesta por una sustancia denominada mureína, mucopéptido o peptidoglucano. La composición del peptidoglucano de la pared celular es igual en bacterias Gram positivas como Gram negativas.

## **Gram positivas:**

Acido teicóico: constituye el antígeno primordial de superficie, proporciona una elevada densidad de cargas eléctricas orientadas regularmente hacia la envoltura celular lo que afecta el paso de iones.

Polisacáridos: se sabe que por hidrólisis se liberan en ciertas especies de microorganismos Gram positivas azúcares neutros tales como manosa, arabinosa, galactosa, rammnosa, glucosamina y azúcares ácidos.

**Gramnegativas.** Las paredes celulares de las bacterias Gram negativas contienen polímeros que se encuentran fuera de la envoltura de péptidoglucano: lipoproteína, membrana extenar y lipopolisacárido.

1) Lipoproteína: las moléculas de lipoproteína sirven para entrecruzar la membrana exterior y el peptidoglucano.

2) Membrana externa es típicamente una doble capa de fosfolípidos, relativamente permeable a pequeñas moléculas hidrofílicas e hidrofóbicas. Bloquea la penetración de moléculas de gran tamaño (de ahí la resistencia a muchos antibióticos). También bloquea el escape de enzimas hidrolíticas excretadas, que se acumulan entre la capa de peptidoglucano y la membrana externa.

3) Lipopolisacárido (LPS) consiste en un complejo lípidico denominado lípido A, responsable de la toxicidad, al cual se le fija al polisacárido responsable de la antigenicidad, constituido por un centro y una serie terminal de unidades repetidoras sobre la superficie celular y que representa a el antígeno principal de superficie de la célula bacteriana, denominado Ag O.

El lipopolisacárido bacteriano es tóxico para los animales, se le denomina endotoxina y solo es liberado cuando la bacteria es lisada. Cuando se inyecta en pequeña cantidad la endotoxina, activan los macrófagos para producir pirógenos, activa la cascada del complemento causando inflamación y activa los factores sanguíneos de la coagulación que producen coagulación intravascular diseminada y hemorragias. Además, el polisacárido presenta ligandos para la adhesión bacteriana. Lo que explica porqué la endotoxina juega un papel importante en la infección de cualquier bacteria Gram negativa. En las enterobacterias, el lípido A es siempre el mismo, por el contrario la variación en los azúcares del polisacárido suma los múltiples serotipos entre el patógeno bacteriano Gram negativos.

**Bacterias ácido alcohol resistentes.** Un tipo diferente de bacterias con referencia a su composición son las bacterias ácido alcohol resistentes. En estos microorganismos las envolturas son mucho más complejas. El ácido micólico está covalentemente unido por medio del arabinogalactano al peptidoglucano en este grupo se encuentran los géneros *Mycobacterium* sp, *Nocardia* sp y *Corynebacterium* sp.

Cuadro 1:

## **PARTES CONSTITUTIVAS DE LAS BACTERIAS**

<b>ESTRUCTURA</b>	<b>FUNCIÓN</b>	<b>COMPOSICIÓN QUÍMICA</b>
<b>Flagelo</b>	Movimiento	Proteína
<b>Pili sexual</b>	Media la transferencia de DNA durante la conjugación.	Proteína
<b>Fimbria</b>	Adhesión a la superficie.	Proteína
<b>Cápsula</b>	Adhesión a la superficie. Protección contra la fagocitosis. Reserva de nutrientes y protección contra la desecación.	Usualmente polisacárido. Posible polipéptido.
<b>Pared celular</b>		
<b>Gram positivas</b>	Previene la lisis osmótica, confiere rigidez da forma a la célula.	Peptidoglucano (mureína) complejo con ácidos teicóicos.
<b>Gram negativas</b>	Previene la lisis osmótica , confiere rigidez y da forma a la célula. La membrana externa es una barrera de permeabilidad asociada a un LPS y proteínas con función tóxica y antigénica	Peptidoglucano (mureína) rodeado de fosfolípidos y una membrana externa proteica y lipopolisacarídica.
<b>Membrana plasmática</b>	Barrera de permeabilidad, transporte de solutos, generación	Fosfolípidos y proteínas.

	de energía, localización de numerosos sistemas enzimáticos.	
<b>Ribosomas</b>	Sitio de síntesis proteica.	RNA y proteína.
<b>Cromosomas</b>	Material genético de la célula.	DNA.
<b>Inclusiones</b>	Reservas de nutrientes, además de funciones especializadas.	Altamente variable, carbohidratos, lípidos, proteínas o sustancias inorgánicas.
<b>Plásmido</b>	Material genético extracromosómico.	DNA

120, 121 , 139..

## **21. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS**

**Antibiótico:** son compuestos naturales que sirven para combatir las infecciones producidas por bacterias. El uso excesivo de estos medicamentos favorece la selección de bacterias resistentes a diferentes grupos de antibióticos. <sup>140</sup>

**Antimicrobiano:** incluye a toda sustancia de origen natural, semisintética o sintética, que mata o inhibe el desarrollo de un microorganismo, causando escaso o nulo daño al huésped.

**Quimioterapéuticos:** son sustancias químicas que actúan inhibiendo reacciones metabólicas esenciales sobre el microorganismo blanco y son relativamente inocuas para el metabolismo de las células huésped.

**Actividad bacteriostática:** es el valor de la actividad antimicrobiana que inhibe el desarrollo de un microorganismo. Esta se determina *in vitro* enfrentando una concentración constante de bacterias frente a una serie de diluciones del antibiótico.

**Concentración mínima inhibitoria (MIC):** es la concentración más baja de antibiótico que inhibe el desarrollo bacteriano (que es el tubo que posee la dilución más alta de antibiótico y que no presenta desarrollo visible)

**Actividad bactericida:** es el valor de la actividad antimicrobiana que mata a un microorganismo determinado. Esta se determina in vitro enfrentando una concentración constante de bacterias frente a una serie de diluciones del antibiótico. La concentración más baja que mata al 99,9% de la población bacteriana se denomina concentración bactericida mínima (CBM).

**Sinergismo:** combinación de dos antibióticos que hace que éstos tengan mayor actividad bactericida juntos que separados.

**Antagonismo:** combinación de antibióticos que hace la actividad de uno de ellos interfiera con la actividad del otro (por ej., su actividad conjunta es menor que la actividad de cada uno por separado).

### **Propiedades de un Antibiótico Ideal**

El antibiótico ideal empleado con fin terapéutico debe reunir una serie de condiciones:

- Tener una toxicidad selectiva para el agente infeccioso, lo que implica escasa o nula toxicidad para las células del huésped y alta para el patógeno.
- Penetrar en los tejidos y las células del organismo para ejercer su acción sobre el agente infeccioso.
- Alcanzar la concentración adecuada para ejercer su efecto en el foco de la infección y que se excrete lentamente.
- Poseer una acción bactericida más que bacteriostática. Los agentes bactericidas matan a los microorganismos, y los bacteriostáticos inhiben el desarrollo, interviniendo los mecanismos de defensa del huésped en la erradicación final de la infección.



- No alterar los mecanismos de defensa naturales del hospedador (fagocitosis, producción de anticuerpos, entre otros).
- No generar resistencia.
- Poseer un estrecho espectro de acción sobre los microorganismos
- Permanecer activo en presencia de plasma, líquidos corporales, exudados.
- Poseer actividad antibacteriana *in vitro*.
- Ser estable para garantizar un período razonable de almacenamiento.
- Ser económicamente accesibles.
- No producir efectos colaterales indeseables en el huésped (alergia, lesiones en riñones, aparato digestivo, sistema nervioso u otros).

Los agentes antimicrobianos actúan por una serie de mecanismos, muy diferentes entre ellos y cuyos blancos se encuentran en diferentes regiones de la célula atacada. Las diversas regiones de ataque antibacteriano en general son consideradas:

- Pared bacteriana
- Membrana bacteriana
- Síntesis de proteínas
- Síntesis de ácidos nucleicos

Los antibióticos intervienen en moléculas de procesos biológicos esenciales de las bacterias, por ejemplo:

- La ADN girasa
- La ARN polimerasa
- Las transpeptidasas
- Síntesis de ácido fólico

### **Inhibición de la síntesis de la pared celular**

Los medicamentos que actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, son los  $\beta$ lactámicos, glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina y avopracina) bacitracina y estreptograminas (virginiamicina, quinupristina-dalfopristina). Otros son la fosfomicina, isoniacida, etambutol y cicloserina, los defectos de la pared celular llevan a la lisis bacteriana.

Las bacterias presentan proteínas que tienen afinidad por la unión con antibióticos  $\beta$ -lactámicos, denominadas proteínas ligando de penicilina (PLP). La mayoría de las PLP están asociadas con la membrana citoplasmática y una proporción relativa están localizadas entre la pared celular, en particular en la invaginación que precede a la división celular. Las PLP son enzimas (transpeptidasas, carboxipeptidasas y endopeptidasas) encargadas del ensamblaje de la matriz rígida que forma la pared celular, el peptidoglucano. Accionan entrelazando las cadenas, cortando los péptidos y formando puentes. Al ser bloqueadas las PLP por cualquier antibiótico  $\beta$ -lactámico que se une eficientemente a ellas (al confundirse con un monómero normal en la síntesis de la pared), se inhibe la transpeptidasa en el último paso de la síntesis del peptidoglucano. Esta inhibición conduce a la formación de un peptidoglucano poco resistente. En principio, la bacteria detiene su crecimiento (acción bacteriostática); más adelante, por efecto osmótico del contenido citoplasmático sobre la membrana celular, al no encontrar ya una pared rígida que tolere dicha presión, ocurre el vaciamiento celular y la posterior digestión por las enzimas autolíticas que continúan actuando (acción bactericida). Como la síntesis del peptidoglucano es necesaria para que actúe el  $\beta$ -lactámico, la lisis sólo se produce en células en crecimiento. Esto indica cuando las bacterias se encuentran en fase de división celular. La eficacia de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos está en relación con el tiempo que permanecen en cantidades por encima de la concentración necesaria para matar al patógeno. El efecto post antibiótico es de dos horas para bacterias Gram positivas y menos para Gram negativas.

### **Inhibición de la síntesis de la membrana citoplasmática**

Los agentes activos en la membrana celular bacteriana son las polimixinas (polimixina B y colistina). Estas sustancias son péptidos catiónicos con actividad de tipo detergente que disrumen la porción fosfolipídica de la membrana de las bacterias gram negativas.

### **Inhibición de la síntesis de proteínas**

Interfiriendo con la síntesis de proteínas, a diversos niveles del órgano encargado de su elaboración, el ribosoma, actúan un cúmulo de agentes, a saber: aminoglucósidos y aminociclitolos, tetraciclinas, cloranfenicol y sucedáneos, lincosamidas y mácrolidos. Dada la complejidad de este proceso, hay diversos blancos que son impactados por los diferentes agentes antiinfecciosos. Los aminoglucósidos y aminociclitolos actúan a nivel de la porción 30S del ribosoma, induciendo errores en la lectura de la información aportada por el ARN mensajero. De esta manera, la proteína que se sintetice contendrá errores y no será útil.

Los **mácrolidos como la eitromicina** inhiben la síntesis proteica, al unirse de manera reversible a la subunidad 50S ribosómica, interactuando en la subunidad 23S, impidiendo la traslocación y la transpeptidación en la cadena aminoacídica. Este mecanismo de acción es generalmente bactericida en *Streptococcus* sp y bacteriostático en *Staphylococcus* sp, aunque en grande concentraciones. Las **lincosamidas** son bacteriostáticos activos frente a Gram positivas, anaerobios y *Mycoplasma* sp. Muchas Gram negativas son naturalmente resistentes debido a la impermeabilidad y la metilación del sitio blanco. El mecanismo de acción es por inhibición de síntesis proteica al unirse en el sitio ribosómico 50S. Las **tetraciclinas** (clortetraciclina, oxitetraciclina, doxicilina, minociclina) son bacteriostáticos que inhiben la síntesis proteica al unirse en forma reversible a la subunidad 30S. El **cloranfenicol** inhibe la síntesis proteica por unión a la proteína L16 de la subunidad 50S, impidiendo la transpeptidación. Es de acción bacteriostática, excepto frente a *Haemophilus* sp, *Neisseria* sp y *Streptococcus pneumoniae*.

### **Inhibición de la síntesis de DNA**

**Quinolonas.** Las quinolonas son antibióticos sintéticos que inhiben las DNA girasas o topoisomeras bacterianas, necesarias para la replicación recombinación y reparación del DNA. El ácido nalidixico y los derivados corresponden a la primera generación de quinolonas, hoy en desuso. Estos han sido remplazados por quinolonas más activas, las fluoroquinolonas (FQ), como norfloxacin, ciprofloxacina, levofloxacina, entre otras.

Las FQ son bactericidas. Esta actividad está en relación directa con la concentración del antibiótico y es independiente del tamaño del inoculo hasta la concentración  $10^6$  UFC/ml. Actúan sobre las bacterias que están en fase estacionaria. La CBM es de 2 a 4 veces superior a la CIM. El  $Mg^{++}$  y el pH igual o mayor que 6 aumentan la CIM de la mayoría de las quinolonas. Todas las FQ tienen mejor concentración en tejido y dentro de las células que en el suero.

La **rifampicina** es un derivado semisintético de la rifamicina B, producido por *Streptomyces mediterranei*. Se une a la RNA polimerasa DNA-dependiente inhibiendo la síntesis de RNA. Es de acción bactericida frente a *Mycobacterium tuberculosis* (actividad intracelular) y es muy activa frente a cocos Gram positivos (*Streptococcus* sp y *Staphylococcus* sp).

Los nitroimidazoles, como dimetridazol, metronidazol y tinidazol dan lugar a la disrupción de las cadenas de ADN, impidiendo su reparación. Los nitrofuranos, por su parte impiden la lectura codónica ADN-ARN mensajero.

Inhibición de la síntesis de ácido fólico

Las **sulfonamidas** son antimetabolitos que al competir con el ácido *p* aminobenzoico (PABA) impiden la síntesis de ácido fólico necesario para determinados microorganismos, así como también que el PABA se incorpore dentro de la molécula del ácido fólico específicamente compiten con el PABA por la enzima dihidropteroato sintetasa. Las sulfonamidas no interfieren con el metabolismo de las células de los mamíferos, pues estos utilizan el ácido fólico preformado, mientras que las bacterias sensibles deben sintetizarlo. El **trimetoprim** es otro antimetabolito que interfiere en el metabolismo del ácido fólico al inhibir la dihidrofolato reductasa. Esta inhibición impide la síntesis microbiana de las purinas y en consecuencia, del DNA. El trimetoprim se usa en combinación con sulfametaxol (TMS) formando un compuesto sinérgico y bactericida, que actúa en dos pasos en la síntesis del ácido fólico. Es activa frente a una gran variedad de bacterias Gram positivas y Gram negativas.

Cuadro 2

Mecanismo de acción y espectro de los antimicrobianos.

Grupo	Miembros	Modo de Acción	Espectro
<b><math>\beta</math>-lactámicos: Penicilinas</b>	Penicilina G	Inhiben síntesis de pared	Bacterias G+
	Penicilina V	Inhiben síntesis de pared	Bacterias G+
	Cloxacilina	Inhiben síntesis de pared	Estafilococos productores de penicilinasa
	Ampicilina	Inhiben síntesis de pared	Bacterias G+ y G-
	Carbenicilina	Inhiben síntesis de pared	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b><math>\beta</math>-lactámicos: Cefalosporinas</b>	Cefaloridina	Inhiben síntesis de pared	Bacterias G+ y G-
	Cefalexina	Inhiben síntesis de pared	Idem con menos actividad frente a G+ y más frente a G-
	Cefuroxima	Idem	Idem con menos actividad frente a G+ y más frente a G-.

	Moxalactam	Idem	Bacterias G+ Enterobacterias
	Ceftiofur	Idem	Idem
	Cefoperazona	Idem	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Cefepima	Idem	<i>Stapylococcus</i> sp y enterobacterias
<b><math>\beta</math> lactámicos: Inhibidores de las <math>\beta</math> lactamasas</b>	Ácido clavulánico	Se une a la $\beta$ lactamasa inactivándola	Gérmenes productores de $\beta$ lactamasa
	Sulbactam	Idem	Ídem
	Tazobactam	Ídem	Ídem
<b><math>\beta</math> lactámicos: Carbapenems</b>	Imipenem-cilastatina	Inhiben síntesis de pared	G+ y G- aerobios y anaerobios
<b><math>\beta</math> lactámicos: Monobactams</b>	Aztreonam	Inhiben síntesis de pared	G- aerobios
<b>Aminoglucósidos</b>	Estreptomicina	Inhiben síntesis proteica porción 30 S ribosomal	Bacterias G-
	Kanamicina	Idem	Idem
	Neomicina	Idem	Idem

	Gentamicina	Idem	Idem
	Espectinomicona	Idem	Bacterias G- y <i>Mycoplasma</i> sp
<b>Aminociclitoles azúcares complejos o Lincosamidas</b>	Lincomicina	Inhiben síntesis proteica porción 50 S ribosomal	Bacterias G+, anaerobios y <i>Mycoplasma</i> sp
	Pirlimicina	Idem	Idem
	Clindamicina	Inhiben síntesis proteica porción 50 S ribosomal	Bacterias G+, anaerobios y <i>Mycoplasma</i> sp
<b>Rifamicinas</b>	Rifampicina	Inhibe ARN polimerasa	Gram + micobacterias
<b>Péptidos</b>	Polimixina B	Desorganizan membrana	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	Colistina	Idem	Idem
<b>Glucopéptidos</b>	Vancomicina	Inhibe síntesis de pared	G+ y G-
	Teicoplanina	Idem	Idem
	Avoparcina	Idem	Idem
<b>Estreptograminas</b>	Virginamicina	Inhibe peptidil transferasa	G+ aerobias y anaerobias
<b>Macrólidos</b>	Eritromicina	Inhibe síntesis proteica	G+ y G-

		50 S ribosomal	
	Oleandomicina	Idem	Idem
	Tilosina	Idem	Idem
	Espiramicina	Idem	Idem
	Tilmicosina	Idem	Idem
<b>Fenicoles</b>	Cloranfenicol	Inhibe síntesis proteica 50 S	G+ y G-Rickettsias y <i>Chlamydia sp</i>
	Tianfenicol	Idem	Idem
	Florfenicol	Idem	Idem
<b>Tetraciclinas</b>	Oxitetraciclina	Inhibe síntesis 30 S	G+ y G-, Rickettsias, <i>Chlamydia sp</i> y algunos protozoos
	Doxiciclina	Idem	Idem
	Minociclina	Idem	Idem
<b>Sulfonamidas</b>	Sulfanilamida	Interfieren síntesis de ácido fólico	G+, G- y coccidias
	Sulfadiazina	Idem	Idem
	Sulfatiazol	Idem	Idem
	Ftalilsulfatiazol	Idem	Idem



<b>Diaminopirimidas</b>	Trimetroprim	Interfieren síntesis de ácido tetrahidrofólico	G+, G- aerobias
	Baquiloprima	Idem	Idem
<b>Fluoroquinolonas</b>	Enrofloxacina	Inhiben ADN girasa	G + y G-
	Danofloxacina	Idem	Idem
	Marbofloxacina	Idem	Idem
	Sarafloxacina	Idem	Idem
<b>Ionóforos</b>	Monensina	Alteran flujo de membrana	Coccidiosis, promoción del crecimiento
	Salinomicina	Idem	Idem
<b>Nitrofuranos</b>	Nitrofurazona	Previene traslación ARN mensajero	G+ y G-
	Furazolidona	Idem	Idem
<b>Nitroimidazoles</b>	Metronidazol	Disrupción del ADN	Anaerobios
	Dimetridazol	Idem	Idem

108, 120, 121, 139, 142

## **22. MECANISMOS DE RESISTENCIA**

Desde la década de los 40-50s, el desarrollo de fármacos eficaces y seguros para tratar las infecciones bacterianas ha revolucionado el tratamiento médico y ha disminuido notablemente la morbilidad y mortalidad de las enfermedades microbianas. Lamentablemente el desarrollo de antibacterianos eficaces se ha acompañado de la aparición de microorganismos resistentes a los mismos. Esto no es inesperado, ya que un principio evolutivo dice que los organismos se adaptan genéticamente a los cambios de su entorno. Dado que el tiempo de duplicación de las bacterias puede ser tan corto como de 20 minutos, pueden surgir varias generaciones incluso en unas pocas horas, lo que le da muchas oportunidades para que surja una adaptación evolutiva. El fenómeno de resistencia impone graves restricciones a las opciones disponibles para el tratamiento médico de numerosas infecciones bacterianas. Los antibióticos son utilizados en la agricultura, incluyendo propósitos terapéuticos estreptomycin, tetraciclina y gentamicina son rociadas en los árboles frutales, como promotores de crecimiento en animales de consumo y como tratamiento de una gran variedad de enfermedades en animales, especies de acuicultura, abejas, equinos, animales de compañía etc. La mayoría de los antibióticos usados en animales son miembros de las mismas clases de antibióticos usados en humanos de esta manera la resistencia cruzada es una preocupación con respecto a los patógenos transmitidos por ETA's. Sin embargo algunas clases de antibióticos son utilizados únicamente en animales tales como el ionoforo de polietileno, bambamicinas y orthomycinas.<sup>143</sup>

Es importante comprender los mecanismos implicados en la resistencia a los antibióticos para lograr una utilización sensata de estos fármacos en la práctica clínica y para el desarrollo de nuevos antibacterianos que eviten la resistencia.

Este tema ha sido discutido por más de 40 años. En los 90's el seguimiento de la resistencia de vancomicina en los *Enterococcus* sp. generó una conciencia sobre la potencial contribución de patógenos resistentes en humanos por el uso de antibióticos en animales, esto encaminó a un número de consultas por la OMS y la FAO. Varias recomendaciones se originaron, incluyendo directrices para el uso responsable de los antibióticos y modelos para evaluar el riesgo de inocuidad microbiológica de los alimentos.

Grandes cantidades de antibióticos como tetraciclinas, fluorfenicol y flumequina son utilizados en la acuicultura, una administración que considerando la continuidad entre el agua de las granjas, agua recreacionales, playas y posiblemente para beber tienen sin duda un impacto en la salud humana y animal. La oportunidad para la diseminación de genes en ambientes acuáticos es innegable. Sin duda la investigación sobre el impacto del uso de los antibióticos en la agricultura, y en la clínica es escasa y merece más atención.

La estreptomicina usada para tratar infecciones bacterianas en humanos, también se utiliza para manzanas y peras en los cultivos en EUA y otros países para eliminar a *Erwinia amylovora* causante de la enfermedad de "fire blight" la cual puede acabar con huertos enteros en condiciones óptimas de la bacteria en una sola estación. El impacto del uso desmesurado solo en EUA que en total es de 50,000 libras de antibiótico aun no se conoce.<sup>79</sup>

De esto a prohibir el uso de los antibióticos, no sería una solución. Pero si hay evidencia que la disminución de la exposición de los animales a los antibióticos y el decremento en la cantidad de antibióticos administrados, puede provocar un efecto positivo deseado en la salud animal.

La resistencia a los antibióticos en las bacterias se propaga a tres niveles:

- Por transferencia de bacterias entre personas a personas y entre animales.
- Por transferencia de genes de resistencia entre bacterias, mediada habitualmente por plásmidos).
- Por transferencia de genes de resistencia entre elementos genéticos del interior de la bacteria, en transposones. <sup>144,145</sup>

### **22.1 Transferencia de genes de resistencia entre bacterias**

Los mecanismos principales de intercambio genético en procariontes (bacterias de la misma y de diferentes especies) tiene una importancia fundamental en la propagación de la resistencia a antibióticos, hay tres mecanismos de transferencia génica que se diferencian por las formas en que se dona el DNA y son: a)

conjugación, que consisten en la transferencia unidireccional entre dos bacterias (una donante y otra receptora ) a través del pili sexual, b) transformación, cuando la bacteria incorpora fragmentos de DNA desnudo a partir del medio que la rodea y c) transducción cuando la incorporación de material genético ocurre por medio de un bacteriófago.

## **Conjugación**

La conjugación bacteriana es un proceso de transferencia de genes que implica:

- Apareamiento celular (contacto mediado por el pili sexual)
- Transferencia unidireccional del DNA
- Recombinación

La conjugación supone un contacto célula-célula durante el cual se transfiere el ADN cromosómico o extracromosómico desde una bacteria a otra. Es el principal mecanismo para la propagación de la resistencia. La posibilidad de conjugarse está codificada en los plásmidos de conjugación; los cuales son plásmidos que contienen genes de transferencia. El plásmido de conjugación pasa entonces desde una bacteria donadora a una receptora, que es habitualmente de la misma especie. Muchas bacterias Gram negativas y algunas Gram positivas se pueden conjugar. Algunos plásmidos atraviesan la barrera de especie y, dado que aceptan un huésped tan fácilmente como otro, se definen de manera sugerente como plásmidos promiscuos. Los plásmidos no conjugativos, cuando coexisten en una célula donadora que tiene plásmidos conjugativos, pueden conjugarse desde una bacteria a otra con el plásmido conjugativo. La transferencia de resistencia mediante conjugación es significativa en poblaciones de bacterias normalmente se encuentran en altas densidades, como ocurre en el intestino.

Varios plásmidos que codifican genes de resistencia (plásmidos R) son conjugativos. Por lo que la conjugación es el más importante, y extendido en bacterias Gram negativas e incluso en Gram positiva para la transferencia de resistencia a los antimicrobianos.

## **Transducción**

La transducción es un proceso mediante el cual el ADN bacteriano queda dentro de la cápside de un bacteriófago y se transfiere a otra bacteria de la misma especie. Es un medio relativamente ineficaz de transferencia de material genético, pero hay datos de que es clínicamente importante en la transmisión de genes de resistencia entre cepas de estafilococos y de estreptococos.

## **Transformación**

Consiste en la incorporación directa de fragmentos de DNA exógenos. Posterior a la incorporación, se produce la recombinación del fragmento de DNA con la región homologa del cromosoma bacteriano. Cuando una célula es capaz de tomar una molécula o un fragmento de DNA y transformarse, se denomina célula competente. El DNA transformante puede ser de origen bacteriano, viral o plasmídico. Este DNA penetra en la célula competente a través de receptores proteicos presentes en la superficie celular. La longitud de los fragmentos que puede penetrar varía entre 7 y 20 kb.

En general se produce entre géneros muy relacionados debido a la necesidad de una alta homología de secuencias de nucleótidos para que ocurra la recombinación. Se presenta principalmente en los géneros *Streptococcus* sp y *Neisseria* sp.

En las bacterias Gram positivas, la recombinación se realiza con una sola de las cadenas del DNA que es transformante homóloga. La cadena que penetra en el citoplasma se alinea con la secuencia complementaria de bases de una de las cadenas del DNA de la célula receptora, sustituyendo a la región homóloga del cromosoma. Una vez integrado se forma un heterodúplex (las dos cadenas son distintas). Luego de la replicación de este DNA híbrido, uno de los cromosomas adquiere la configuración original y el otro, los genes transformados. Este último, luego de la división celular da lugar a una célula transformada.

En bacterias Gram negativas penetran ambas cadenas, de las cuales una sola se integra al cromosoma bacteriano formando también un heterodúplex. El tamaño del DNA transformante integrado varía entre 2 y 5 kb.

Cuando el DNA transformante es de origen plasmídico debe presentar la forma circular covalentemente cerrada. Una vez en el interior de la célula, el DNA plasmídico puede replicarse en forma autónoma, integrarse en el cromosoma de la bacteria o recombinarse con el DNA de otro plásmido.

Cuando el DNA transformante es de origen viral, el proceso se denomina transfección. Cuando el DNA viral penetra en la célula receptora, puede quedar incorporado en el genoma bacteriano en estado de profago, producir el ciclo lítico o ser degradado por enzimas de restricción. Las células competentes poseen altas concentraciones de autolisinas que dejan al descubierto receptores de DNA transformante. La transformación puede ser inhibida por la DNAsa. Esta sensibilidad del DNA permite diferenciar la transformación de otros mecanismos de transferencia de genes. <sup>146, 147</sup>

## **22.2 Mutaciones**

La tasa de mutación espontánea en las poblaciones bacterianas para cualquier gen es muy baja, alrededor de 1 de cada  $10^6$  a  $10^8$  células por división celular, es decir, hay una probabilidad de 1 por cada 10 millones de que una bacteria al dividirse, de lugar a una progenie que contenga una mutación de un gen concreto.

Sin embargo, dado que en una infección existe un gran número de bacterias, la probabilidad de que exista una mutación que ocasione un cambio desde sensibilidad a resistencia a fármacos es bastante elevada en algunas especies de bacterias y con algunos fármacos. Si una población bacteriana infecciosa contiene mutantes resistentes a un antibiótico determinado y se expone a ese antibiótico, los mutantes tendrán una enorme ventaja selectiva.

## Plásmidos

Muchas especies de bacterias contienen además del cromosoma elementos genéticos extracromosómicos denominados plásmidos que se encuentran libres en el citoplasma. Son elementos genéticos diferentes al cromosoma que se pueden replicar por sí mismos. Consisten en bucles cerrados de ADN que pueden estar formados por un solo gen o por muchos genes, hasta 500 o más. De algunos plásmidos existen solo unas pocas copias y de otros puede haber muchas copias, dependiendo del tipo, así como más de un tipo de plásmidos en cada célula bacteriana. Los plásmidos que transportan genes de resistencia a antibióticos (genes *r*) se denominan plásmidos R. Buena parte de la resistencia a los antibióticos que se encuentran en la clínica está determinada por plásmidos. Hay varios mecanismos que apuntan a mantener la resistencia de los plásmidos y aseguran la sobrevivencia de cepas resistentes.

## Transposones

Algunos fragmentos de ADN se pueden transferir con bastante rapidez desde un plásmido a otro y también desde un plásmido al cromosoma o viceversa. Esto es así porque puede existir una integración de estos segmentos de ADN (que se denominan transposones) en el ADN aceptor independientemente del mecanismo normal de recombinación genética homóloga. El transposón se puede replicar durante el proceso de integración, lo que da lugar a una copia en las moléculas del ADN del donante y receptor. Los transposones a diferencia de los plásmidos, no pueden replicarse por sí mismos; además no todos los transposones se replican durante la transferencia. Los transposones pueden llevar uno o más genes de resistencia y pueden hacer un “autostop” en un plásmido; incluso cuando un plásmido no se puede replicar en el nuevo huésped, el transposón puede transferirse al cromosoma del nuevo huésped o a sus plásmidos naturales. Esto puede ser el responsable de la distribución generalizada de los genes de resistencia en diferentes plásmidos R y en bacterias no relacionadas.

## Casetes Génicos e Integrone

La resistencia también se puede propagar por otro elemento móvil, el casete génico, que está formado por un gen de resistencia unido a un pequeño lugar de reconocimiento. Se pueden almacenar juntos varios casetes en una matriz multicasete que a su vez se puede integrar en una unidad móvil de ADN de mayor tamaño, denominada integrón. Los integrone son elementos de expresión genética que incorporan genes sin promotor, de tal modo que se convierten en genes funcionales. En consecuencia, el integrón actúa como un casete de expresión para los genes que se inserten. El integrón (puede estar localizado en un transposón) contiene un gen para la enzima, una integrasa (recombinasa), que inserta los casetes en puntos característicos. La movilización de los casetes se lleva a cabo por la acción de la integrasa, la cual ha generado numerosas reconfiguraciones y combinaciones de casetes de tal manera que es posible una multiresistencia que se disemina mediante transposone o plásmidos. Este sistema (transposón/integrón/matriz de casete multiresistencia) permite una transferencia especialmente rápida y eficiente de la resistencia a múltiples fármacos entre elementos genéticos del interior de la bacteria y entre bacterias a partir de plásmidos.

Estos mecanismos se pueden agrupar en cuatro, según sean el grupo del antibiótico y la especie bacteriana:

- Modificación química o hidrólisis del antibiótico mediante la adenilación, acetilación, fosforilación o hidrólisis (esta última por  $\beta$ -lactamasas)
- Modificación del sitio blanco de la bacteria debido a mutaciones espontáneas ocurridas en los genes que codifican al blanco de acción del antibiótico, como la ARN polimerasa, el ARN ribosomal 16S, las PBP y la ADN girasa.
- Modificación de la permeabilidad de la membrana bacteriana debido a la sustitución de las proteínas de membrana externa (porinas) al modificar su calibre o polaridad interna.
- Expulsión del antibiótico debido a la sobreproducción de bombas de eflujo que impide el acceso del antibiótico al sitio blanco en la bacteria. <sup>146, 147, 148</sup>



## **Mecanismos bioquímicos, producción de una enzima que inactiva el fármaco:**

### **$\beta$ -Lactamasas como principal mecanismo de resistencia en los $\beta$ -lactámicos**

Las  $\beta$ -lactamasas son enzimas que hidrolizan al anillo  $\beta$ -lactámico de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y dan lugar a su inactivación. Su clasificación se basa en sus propiedades bioquímicas, estructura molecular y secuencia de aminoácidos, se agrupan en cuatro clases, A, B, C y D. Estas enzimas tienen la capacidad de hidrolizar solo penicilinas; empero en virtud del uso de cefalosporinas, se han seleccionado bacterias que contienen  $\beta$ -lactamasas mutadas en uno a tres residuos cercanos al sitio activo de la enzima con la capacidad de reconocer e hidrolizar a estos nuevos sustratos. Dichas enzimas se denominan  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE).<sup>149, 150</sup> Por su parte, las  $\beta$ -lactamasas de la clase B poseen la propiedad de que, además de hidrolizar penicilinas y cefalosporinas, hidrolizan también al grupo de las carbapenémicos.<sup>151</sup> En México existen varios reportes que documentan brotes intrahospitalarios por *Klebsiella pneumoniae* productora de SHV-5 y SHV-2.<sup>152</sup> Además de la enzima TLA-1 que es una BLEE endémica en México y que se identificó en un aislamiento clínico de *E.coli*.<sup>153, 154</sup> Estas enzimas también se han reconocido en aislamientos clínicos de *Serratia marcescens*, *Klebsiella variicola* y *Enterobacter cloacae*. Con respecto a las M $\beta$ L las variantes IMP-15 e IMP-18 se identificaron en aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* de un hospital de la ciudad de Guadalajara. Resulta de interés que el gen codifica a esta primera enzima (IMP-15) se reconociera en un aislamiento de *P.aeruginosa* aislada de un paciente en un hospital de Kentucky (EUA), que previamente había sido hospitalizado en México.<sup>155, 156, 157, 158, 159</sup>

### **Inactivación del cloranfenicol**

La inactivación de cloranfenicol se realiza mediante la cloranfenicol acetiltransferasa que producen cepas resistentes de bacterias Gram positivas y Gram negativas y el gen de resistencia es portado por plásmidos. En las bacterias Gram negativas, la enzima aparece de manera constitutiva, lo que da lugar a niveles de resistencia cinco veces mayores que en las bacterias Gram positivas, en las que la enzima es inducible.

### **Inactivación de los aminoglucósidos**

La inactivación de los aminoglucósidos puede deberse a la fosforilación, adenilación o acetilación y se han encontrado las enzimas necesarias en bacterias Gram negativas y Gram positivas. Los genes de resistencia se transportan en plásmidos y algunos se encuentran en transposones.

#### **Alteración del lugar sensible al fármaco o del lugar de unión del fármaco.**

Las proteínas de la subunidad 30S del ribosoma, que es el lugar de unión de los aminoglucósidos, pueden alterarse como consecuencia de una mutación cromosómica. Una alteración mediada por plásmidos de las proteínas del lugar de unión de la subunidad 50S es la base de la resistencia a los macrólidos, cloranfenicol y recientemente se ha descrito una menor unión de la fluoroquinolonas debida a una mutación puntual de la proteína ADN girasa A. La base de la resistencia a rifampicina es una alteración de la ARN polimerasa dependiente de ADN que está determinada por una mutación cromosómica.

#### **Desarrollo de una vía que evita la reacción inhibida por el antibiótico**

La resistencia a trimetoprim es consecuencia de la síntesis dirigida por plásmidos de un dihidrofolato reductasa con afinidad escasa o nula por trimetoprim. Se transfiere mediante transducción y se puede propagar mediante transposones.

La resistencia de muchas bacterias a sulfonamidas está mediada por plásmidos y se debe a la producción de una forma de dihidropteroato sintetasa con una baja afinidad por las sulfonamidas, pero sin cambios en la afinidad por nombre completo (PABA). Se ha encontrado que las bacterias que provocan infecciones graves tienen plásmidos con genes de resistencia a sulfamidas y trimetoprim.

#### **Disminución de la acumulación del fármaco en la bacteria**

Los genes de resistencia del plásmido codifican proteínas inducibles de la membrana bacteriana, que favorecen la salida de tetraciclinas dependiente de energía y por tanto, la resistencia. Este tipo de resistencia es frecuente y ha reducido la utilidad de las tetraciclinas en los seres humanos y en medicina veterinaria. La

resistencia de *Staphylococcus aureus* a eritromicina y a otros mácrolidos, así como a las fluoroquinolonas, también puede ser la consecuencia de una salida dependiente de energía. <sup>120,121</sup>

### **23. DETERMINANDO EL ORIGEN DE LA PROBLEMÁTICA**

Una vez que un microorganismo adquiere un gen de resistencia para un antibiótico o la capacidad de expulsar el medicamento afuera de la célula, este gen se diseminará de organismo en organismo amplificando el problema. Lo que hay que subrayar es que la resistencia no se puede detener, las cepas resistentes a los antibióticos no pueden ser erradicadas.

La selección de resistencia toma lugar en cualquier parte en donde un antibiótico este presente: en la piel, intestino y otras áreas del cuerpo humano, animal y en el medio ambiente, particularmente en aguas residuales y sedimentos.

Los siguientes factores al parecer juegan un papel significativo en los roles del incremento y disminución en la prevalencia de cepas resistentes.

- Hospedero y la especificidad del clon,
- Especificidad del plásmido y del clon.
- Virulencia.
- Interacciones con la microbiota de otros comensales.
- Duración de la presión de selección.
- Expresión variable de los genes.

La transferencia horizontal de genes, es el movimiento de material genético de un organismo a otro y es el primer mecanismo por el cual la bacteria adquiere resistencia a los antibióticos. Los antibióticos promueven este intercambio genético, introduciendo la transferencia de elementos de conjugación. De esta manera los

antibióticos pueden ser vistos como efectores ecológicos, simplemente una de muchas presiones que llevan a la evolución individual de clones o comunidades.

El medio ambiente es un reservorio inmenso de genes de resistencia, y de muchas mutaciones puntuales que resultan en resistencia y son parte de la variación natural existente (esto es, la variación que emerge en la ausencia de la presión de un antibiótico). Los impactos ecológicos y los roles de estos genes y mutaciones aun no son bien comprendidos, tampoco los mecanismos y la frecuencia de la emergencia y transferencia de resistencia.

La transferencia de genes de resistencia a los antibióticos es evidente entre bacterias y hongos de las mismas especies, pero la transferencia entre organismos que portan poca relatividad filogenética, incluyendo transferencia entre especies de Gram negativos y Gram positivo, también es posible. La transferencia es más frecuente para algunos genes que para otros. La magnitud de la transferencia horizontal debe ser proporcional al nivel de estrés soportado por el organismo de interés.

### **La resistencia y parámetros farmacocinéticos**

En términos generales la farmacocinética es lo que el procesamiento del fármaco (dosis- concentración) dentro del paciente. En contraposición con farmacodinamia es el mecanismo de acción del fármaco (concentración- efecto).

Los procesos farmacocinéticos son:

**Liberación:** es el primer paso del proceso en el que el medicamento entra en el cuerpo y libera el contenido el principio activo administrado.

**Absorción:** movimiento de un fármaco desde el sitio de administración hasta la circulación sanguínea.

**Distribución:** Proceso por el que un fármaco difunde o es transportado desde el espacio intravascular hasta los tejidos y células corporales.

**Metabolismo:** Conversión química o transformación de fármacos o sustancias endógenas, en compuestos más fáciles de eliminar.

**Eliminación:** excreción de un compuesto, metabolito o fármaco mediante un proceso renal, biliar o pulmonar.

La biodisponibilidad es la cantidad relativa y la velocidad con la que un fármaco, administrado en un producto farmacéutico, alcanza sin cambios la circulación sistémica y está por lo tanto disponible para hacer efecto.

Desde hace tiempo se tiene muy claro la importancia del conocimiento de la farmacocinética de los medicamentos para una terapia eficaz. El uso racional de los mismos se basa, en la forma central, en el conocimiento de su farmacocinética, lo que coordinado con el conocimiento de farmacodinamia y toxicidad, de las características del paciente y la enfermedad, permitirá una terapia óptima. El comportamiento farmacocinético de un determinado compuesto se caracteriza a través de una serie de parámetros. Entre los parámetros farmacocinéticos que más vinculación tienen con la eficiencia antibacteriana, no podemos dejar de mencionar la biodisponibilidad, tiempo de absorción, área bajo la curva, concentración contra tiempo, concentración máxima obtenida en plasma y tiempo a que esa concentración se alcanza, tiempo de eliminación y aclaración desde el plasma.

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 del antibiótico presentes en ese lugar de tal forma el antibiótico se convierte en el primer factor de selección.

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 aislamiento de un microorganismo se trata de una cepa bastante pura, que es la que produce el proceso infeccioso. Al estudiar su susceptibilidad a un determinado agente antimicrobiano a través de su MIC, 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 MIC 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.<sup>79,108</sup>

#### **24. PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD**

La prueba más difundida por su simplicidad y economía es la de difusión en discos de papel. Estos discos son preparados comercialmente en forma totalmente estandarizada con las concentraciones de principio activo necesarias. El antibiótico se aleja del disco según un gradiente de dilución inhibe el crecimiento de la bacteria y se forma un halo de inhibición circular, cuyo diámetro será directamente proporcional a la potencia del antibacteriano frente a la bacteria en cuestión e inversamente proporcional al MIC del agente microbiano. Este tipo de prueba nos da como resultado, un diámetro de halo de inhibición. Este es un resultado cualitativo, es decir, germen susceptible o resistente, o en el mejor de los casos un resultado semi-cuantitativo, que nos dirá si la bacteria es susceptible, medianamente susceptible o resistente.

Actualmente se dispone en forma experimental de sistemas computarizados que determinan la MIC de un determinado agente a partir del halo de inhibición. Para su funcionamiento estos sistemas requieren una enorme base de datos. En medicina veterinaria se está trabajando en su implementación. La prueba de dilución en tubos sigue siendo la más usada y probada para la obtención de información cuantitativa.

El E- test es un sistema más moderno se basa en la determinación de la MIC en tiritas que portan un gradiente de concentración a su largo. Es una prueba sencilla que aporta información mucho más valiosa que los discos de papel, en que solo una o pocas concentraciones son utilizadas, aunque no se trata de pruebas económicas. También se usan placas de microtitulación que usan un número pequeño de concentraciones de cada antibiótico.

Se ha demostrado que los genotipos de resistencia no siempre corresponden al fenotipo de resistencia determinado por las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos. Es por ello que el estudio de la epidemiología de la resistencia es quizás el más beneficiado mediante una combinación de métodos fenotípicos y genotípicos de caracterización.<sup>160</sup>

El desarrollo de métodos moleculares rápidos, de alta sensibilidad y especificidad como la tecnología de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) que permite la amplificación enzimática *in vitro* de un segmento de ADN específico, ha mejorado el tiempo y la precisión del diagnóstico de determinantes de resistencia a antibióticos, ofreciendo resultados en apenas unas horas luego de recibida la muestra<sup>161</sup>

El PCR múltiple es una variante del PCR convencional en el que dos o más blancos genéticos son simultáneamente amplificados en la misma reacción utilizando varios pares de iniciadores. Los iniciadores del PCR son oligonucleótidos sintéticos que hibridan con la región, complementaria al ADN molde, que se desea amplificar y propician el inicio de la reacción de elongación por la Taq ADN polimerasa. El PCR múltiple puede ser ajustado a los equipos, materiales y condiciones de trabajo de un laboratorio en particular, permitiendo la identificación simultánea de género y genotipo de resistencia. Esta puede ser una herramienta de gran utilidad diagnóstica para el estudio de la epidemiología molecular de la resistencia.<sup>162</sup>

Es interesante mencionar que el comportamiento de un antimicrobiano cambia diametralmente en plasma o leche. Para desarrollar una actividad equivalente frente a *Staphylococcus aureus*, la ampicilina debe de estar 200 veces más concentrada en leche que en plasma. Esto sugiere claramente que un método de detección de susceptibilidad bacteriana realizado en suero, será muy poco representativo con respecto a lo que ocurra

cuando se trate una infección en la glándula mamaria y que el desarrollo de metodologías basadas en cultivos en leche, para definir tratamientos en leche, sería lo más adecuado.

## **25. USO DE LOS ANTIBIÓTICOS EN MEDICINA VETERINARIA**

. Lo que surge como obvio es su utilización en forma terapéutica para el tratamiento de determinadas enfermedades infecciosas, de la misma manera que en medicina humana. Sin embargo se utilizan además en:

La metafilaxia que es una forma de uso que implica el control de ciertas variables clínicas de grupos de animales, hasta que una de ellas, por ejemplo la temperatura, aumenta por encima de determinado valor límite, fijado de antemano. En este caso, todo el lote de animales es tratado para evitar un brote de la enfermedad.

La profilaxia, por su parte, implica la utilización de medicamentos para la prevención de enfermedad en animales individuales o grupos de ellos. Finalmente, el uso de antimicrobianos a concentraciones subterapéuticas que se puede utilizar con objetivos profilácticos y/o de promoción de crecimiento.

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

- Uso de antibióticos cuando de manera errónea, es algo bastante frecuente y está estrechamente relacionado con diagnósticos incorrectos. Se ha comentado mucho sobre el hecho de que los veterinarios y médicos humanos 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.



- No se indica dosis a la persona que aplica 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.
- Dosis incorrecta, puede ser elevada o baja. Si la dosis es elevada, estando el producto bien seleccionado, lo mismo que los intervalos y 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 es baja, los intervalos sean los correctos). Dependiendo del tipo de medicamento que se trate, esa dosis baja repercutirá probablemente en la selección de bacterias resistentes.
- Intervalo entre dosis, si el intervalo es muy corto, habrá una acumulación de medicamento 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 periodo demasiado largo y eso llevará al fracaso terapéutico.
- 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 fallara la terapia. La selección de resistentes en un tratamiento demasiado prolongado también representará una pérdida de dinero.
- Uso de medicamentos de mala calidad, aun cuando todo lo que se realizó, diagnóstico y dosificación sea correcto, si se elige un medicamento de mala calidad, no controlado, no trazable, es muy probable que fracasaremos terapéuticamente. Si se usa es un medicamento de mala calidad, aun con éxito obtenido, no podemos confiar en él, pues si

pretendemos usarlo nuevamente en las mismas condiciones, probablemente fracasaremos, dado que obtendremos una respuesta diferente.

## **26. USO DE ANTIMICROBIANOS EN EL HOMBRE**

En la atención primaria de salud, se puede estimar que entre el 30 y el 60% de los pacientes de países del tercer mundo recibe antimicrobianos, algo que seguramente está bastante por encima de lo que realmente es.

En Tanzania, el 91% de los antibióticos fueron incorrectamente prescritos en su posología. En la India más del 90% de las prescripciones no especifican dosis. Una fuente frecuente de mala prescripción son las infecciones respiratorias virales, en las que, erróneamente se prescriben antibióticos. Este es el caso de China en que 97 de los casos reciben tratamiento indebido y de Ghana en el 87% de los casos ocurre lo mismo. En hospitales docentes en Canadá, EUA, Australia, Kuwait, Tailandia y Sudáfrica, las prescripciones fueron inadecuadas en porcentajes que se ubicaron en valores muy elevados.

Entre las causas de mal uso están las siguientes:

- Falta de conocimientos o información que conduce a incertidumbre sobre el diagnóstico y elección del medicamento y temor por la mala evolución del paciente.
- Pedido del paciente.
- Obtención de ganancias por venta de medicamentos.

En los países en desarrollo, quienes prescriben pueden tener escaso acceso a fuentes de información de buena calidad, muchas veces la única fuente de información la constituyen las empresas farmacéuticas, la información aportada puede estar sesgada en especial en lo que respecta a la eficacia del medicamento que se pretende vender en comparación con las de la competencia. La incertidumbre diagnóstica y el miedo a los litigios, conducen a la sobreprescripción de antibacterianos.

Cuando hay quienes prescriben medicamentos no cobran por la consulta sino por la venta del medicamento, esto representa un problema serio, dado que no solamente hay prescripciones numerosas e innecesarias,

sino que, a veces las prescripciones son de productos muy caros que hacen que los tratamientos queden incompletos. Por otra parte, la demanda del paciente explícita o no, puede presionar a quien prescribe de manera variada, pero siempre existente.<sup>79,108</sup>

## **27. EL USO RACIONAL DE LOS ANTIBIÓTICOS**

Como se ha mencionado con anterioridad la resistencia a los antimicrobianos es un problema que genera preocupación internacional. Las tres organizaciones internacionales que tienen responsabilidades sobre este tema, la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), han mostrado su interés y generando documentos que aporten recomendaciones para la utilización adecuada de este tipo de fármacos.

- Responsabilidad de las autoridades regulatorias y otras con poder de decisión.
- Calidad de manufactura.
- Marketing, distribución y ventas.
- Monitoreo de resistencia y uso de los antimicrobianos.
- Uso prudente y profiláctico de los mismos.
- Entrenamiento y educación.
- Investigación.

Además de la organización de grupos de trabajo, publicación de documentos y difusión de material bibliográfico para conocimiento de técnicos y público en general, estas organizaciones internacionales siguen adelante con la política de aportar soluciones a este tema.

Se ha insistido en la importancia de la calidad de elaboración y control de antimicrobianos para una terapéutica exitosa y la defensa de la salud pública, considerando que la implementación de procedimientos armonizados en el registro así como buenas prácticas de manufactura (GMP) en la elaboración de medicamentos y buenas prácticas de laboratorio en el desarrollo y control de los mismos son esenciales y se debe seguir avanzando en ese sentido.

## **28. ESTADO ACTUAL DE LA RESISTENCIA BACTERIANA**

El desarrollo más preocupante de resistencias ha tenido lugar en estafilococos, muchas cepas de los cuales actualmente son resistentes a casi todos los antibióticos disponibles. Además de la resistencia a algunos  $\beta$ lactámicos debida a la producción de  $\beta$ lactamasas y a la síntesis de una proteína adicional de unión a  $\beta$ lactámicos, que hace sean resistentes a meticilina, *S.aureus* también puede manifestar resistencia a otros antibióticos, como se señala a continuación:

- Estreptomina: debido a una alteración determinada cromosómicamente del lugar diana.
- Aminoglucósidos en general: debido a la alteración del lugar diana y a enzimas inactivadoras determinadas por plásmidos.
- Cloranfenicol y macrólidos: debido a enzimas determinadas por plásmidos.
- Trimetoprim por el dihidrofolato reductasa resistente a fármacos codificada por transposones.
- Sulfamidas debido al aumento, de la producción de PABA determinada cromosómicamente.
- Rifampicina: se piensa que está producida por un aumento de la salida del fármaco determinada por cromosomas y por plásmidos.
- Ácido fusídico debido a una menor afinidad del lugar diana mediada por cromosomas o a una reducción de la permeabilidad al fármaco codificada por plásmidos.
- Quinolonas por ejemplo; ciprofloxacino y norfloxacino debido a una reducción de la captación determinada cromosómicamente.

## **29. LA GENÓMICA Y LA IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS BLANCOS A FÁRMACOS**

Debido a la creciente necesidad de desarrollar nuevas clases de antibióticos para combatir bacterias resistentes a los antibióticos, sea propuesto la identificación de nuevos blancos bacterianos mediante la

secuenciación y análisis de los genomas que incluyen la genómica comparativa y la genética molecular. Por su parte, la química y biología estructural están encaminadas a comprender las interacciones entre las sustancias y sus blancos biológicos. Varias estrategias se han intentado para identificar nuevos antibióticos que incluyan otras estructuras además de las ya estudiadas y otras clases funcionales que actúen en patógenos bacterianos multiresistentes, además de ampliar y extender la vida media útil del antibiótico para obtener un mejor éxito durante la terapia antimicrobiana. Por lo regular se han utilizado tres blancos bacterianos: las PBP, los ribosomas y la ADN girasa. Sin embargo, los antibióticos que actúan sobre estos blancos han disminuido su efectividad debido a la multiresistencia. Hoy en día, los avances de la genómica han permitido identificar cientos de nuevos posibles candidatos como blancos bacterianos para inhibir el crecimiento bacteriano. Un blanco preferido ha sido la membrana bacteriana, con el objetivo de afectar la síntesis de los ácidos grasos que la componen. Otra alternativa propuesta es la limitación de la capacidad mutagénica en la bacteria que interfiere con los genes activados en los mecanismos de reparación del ADN.

163,164

Gracias al desarrollo tecnológico disponible en la actualidad pueden conocerse en forma más precisa y estrecha la fisiología y la estructura molecular de los agentes causantes de infecciones producidas por las bacterias tales como: PCR en tiempo real, pirosecuenciación de ADN, espectrometría de masas. Esto facilitará el diseño de nuevos y mejores fármacos dirigidos a blancos previos y otros que inhiban de manera específica el crecimiento bacteriano. Por parte, aunque no todas las herramientas moleculares novedosas se han usado ampliamente en el campo de la resistencia bacteriana, los estudios realizados hasta el momento proporcionan datos epidemiológicos para la detección rápida y oportuna de genes contenidos en bacterias multiresistentes, de tal modo que sean posibles un diagnóstico y un tratamiento más efectivos. En el caso de la secuenciación masiva de genomas bacterianos se generará información relevante que permite identificar nuevos blancos a fármacos en las bacterias. Con estas herramientas se podrán realizar estudios epidemiológicos que hagan posible identificar poblaciones de bacterias resistentes a antibióticos y la diseminación de los genes que confieren la resistencia en diferentes nichos ecológicos. Sin embargo, un

hecho importante que debe considerarse es la prevención del surgimiento de bacterias resistentes a los antibióticos y prolongar la efectividad de los medicamentos disponibles en la actualidad.

El descubrimiento de los antibióticos en los 30's representó un momento de transformación en la historia de la humanidad. Ahora 70 años después en los EUA, en Europa y alrededor del mundo, los retos planteados por las infecciones causadas por los patógenos multiresistentes continúan en ascenso causando morbilidad y mortalidad e incremento el costo de los servicios de salud. Como una sociedad global, tenemos la obligación moral para asegurar, en perpetuidad, que las virtudes de los antibióticos no se pierdan y que ningún niño o adulto muera innecesariamente de una infección causada por la falta de un antibiótico efectivo y seguro.

### **30. CONCLUSIONES**

El uso rutinario de los antimicrobianos como promotores de crecimiento en los animales para consumo, como he mencionado con anterioridad a lo largo de la investigación, constituye un caso serio de salud pública, especialmente en el caso en donde las mismas clases de antibióticos son utilizadas para uso humano. Como nos podemos haber dado cuenta, la experiencia de varios países europeos muestra que el uso de antimicrobianos para la promoción del crecimiento provee de beneficios insignificantes para las explotaciones agropecuarias y su uso debe de ser limitado. La finalización del uso de los antimicrobianos como promotores de crecimiento ha llevado a la reducción en la prevalencia de bacterias resistentes en los alimentos y en los animales para consumo, como también en los humanos y en los países en donde esto ha sucedido. De esto a prohibir el uso total de los antibióticos, no sería una solución. Pero si hay evidencia que la disminución de la exposición de los animales a los antibióticos y el decremento en la cantidad de antibióticos administrados, puede provocar un efecto positivo deseado en la salud animal.

La manera más fácil para controlar el desarrollo de resistencia a los antibióticos pareciera ser la limitación del uso de estos lo más que se pueda. Sin embargo, posteriormente será necesario el uso de agentes para el tratamiento de enfermedades infecciosas en animales de consumo, para poder implementar a tiempo las acciones y limitar la emergencia de resistencia y las consecuencias para los humanos y salud animal. Por lo

tanto es sensato obtener y mantener el conocimiento científico en lo que se refiere a los factores de ocurrencia y diseminación de la resistencia. Actualmente, el conocimiento de la resistencia en animales de consumo no está disponible para todo el público y es incompleto en la mayoría de los países, al igual que la información y la idea del uso de los mismos para las diferentes especies de animales. Tal conocimiento es necesario para establecer el impacto de ésta y determinar dónde y para que infecciones la mayoría de los antimicrobianos son usados.

El uso racional de antimicrobianos por veterinarios y médicos humanos bien formados en el tema o por técnicos entrenados en su uso es una clara salida para el gran problema al que nos enfrentamos. Al igual que instrucciones concretas para la utilización de productos farmacéuticos. Pero para esto necesitamos recursos que sean destinados a la investigación básica y aplicada de los antibióticos. Y de manera especial en la educación y entrenamiento de todos aquellos involucrados en la elaboración, comercialización, utilización y control de los productos fabricados en base a antibióticos. El uso consciente de los antibióticos debe ser integrado en todo el concepto de buen manejo, el cual incluye buenas prácticas de zootecnia, atención veterinaria, programas de vacunación, sitios con higiene y programas para el control de riesgos con patógenos. Ahorro de agua, control de la fauna silvestre, administración eficaz y adecuada, manejo de aguas residuales y control de estrés. La educación de los granjeros y ganaderos es esencial para tener éxito en los ranchos y mejoramiento en la salud animal. Cada esfuerzo que se haga debe ser para proteger al consumidor de microorganismos resistentes a los antimicrobianos, así como de enfermedades transmitidas por alimentos con patógenos.

Los puntos clave para el uso adecuado de los antibióticos son:

- Usarlos cuando pueden ser útiles.
- Saber cuándo dejar de utilizarlos.
- Estar consientes de sus residuos.
- Respetar el tiempo de retiro.

- Saber que los antibióticos son solo parte del tratamiento de animales enfermos.

No debemos olvidar que la resistencia está en todas partes y en todos los antibióticos usados en humanos (aun en los que nunca se han utilizado en animales), y en todos los antibióticos usados en animales.

Es evidente que prohibir los antibióticos no hará más que reducir la productividad en las regiones en donde más escasean los alimentos, el mercado negro aumentaría al igual que las fabricaciones ilegales, habría una pérdida de control sobre el flujo de antibióticos en el mundo lo que paradójicamente impactaría negativamente en los niveles de resistencias bacterianas.

Pero si se lograra hacer un buen trabajo se podría esperar que la incidencia de bacterias resistentes se disminuya o por lo menos se estabilice en algunos lugares como hospitales y en la producción animal. En el tema de inocuidad de los alimentos se han estado haciendo grandes esfuerzos para optimizar los programas diseñados para mejorar la salud de los animales de consumo encaminados a disminuir la carga bacteriana.

En base a todo lo anterior, la investigación en esta área es verdaderamente crucial, estudios a gran escala en epidemiología y a nivel experimental incluyendo toda la información relevante en el uso de estos agentes, modo de administración, ocurrencia y diseminación de clones resistentes en todos los reservorios bacterianos relevantes, expuestos a antibióticos o que pueden actuar como reservorio.

Por otra parte, en Europa existe una tendencia generalizada al rechazo de todo lo que no sea "natural". Las últimas crisis provocadas por la aparición de la encefalopatía espongiforme bovina en el Reino Unido, la contaminación por dioxinas en Bélgica y el escándalo asociado al uso de lodos procedentes de aguas residuales en Francia, han sensibilizado a los consumidores europeos con el mensaje de que la seguridad de los alimentos de origen animal empieza por la seguridad de los alimentos para los animales, incluidos los aditivos. Desde un punto de vista científico, la definición de "calidad y seguridad" de un alimento de origen animal se fundamenta en el conocimiento de los procesos nutritivos e higiénico-toxicológicos en los que se basa su producción, aunque también pueden intervenir otros aspectos como son la ética y el bienestar de los animales y la protección del medio ambiente. Sin embargo, en el consumidor influye más el criterio de que el



alimento sea "natural" y completamente aceptado por la opinión pública y los medios de comunicación. En este sentido, los medios de comunicación y las decisiones políticas juegan un gran papel en la aceptación que puede tener un determinado alimento (o aditivo) en el mercado.

Pero nosotros los consumidores somos los que deberíamos ser más exigentes en cuanto a lo que consumimos de tal forma que podamos tener acceso a alimentos de mejor calidad. Deberíamos de exigir altos estándares de calidad y estar bien informados, no solo dejarnos llevar por lo que la gente y los medios de comunicación dicen. Si no exigimos nuestros derechos como consumidores difícilmente la situación cambiará. Somos un país que constantemente copiamos tendencias pues es parte de la globalización a la que todos nos enfrentamos. De tal forma que podríamos empezar a ser más conscientes en el tema de los alimentos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. FAO/OIE/WHO. First Joint Expert Workshop on Non-human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Scientific assessment 2003. Background Document.
2. FEDERAL INSTITUT FOR RISK ASSESSMENT. Antibiotic resistances in the food chain. 18/2010,13.12.2010,. BfR (rüsken erkennen-Gesundheit schützen).
3. Jano. Es y Agencias. Uso excesivo de antibióticos puede generar una Resistencia al fármaco hasta de un año., [disponible en: [www.diariosalud.net](http://www.diariosalud.net)].
4. Davies, J. Origin, acquisition and dissemination of resistance genes. *Science*, 1994, 264:375-382.
5. Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echániz G. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud Pública Mex* 2008;50 supl 4:S480-S487.
6. Acar J.F., Moulin G., Antimicrobial Resistance at Farm Level., *Rev.sci.tech.Off.int.Epiz.*,2006, 25(2), 775-792.
7. Acar J, Davies J, Baquero F, Andremont A, Arguedas A, Barlow M *et al.*. Antibiotic Resistance: An Ecological Perspective on an Old Problem. A Report from the American Academy of Microbiology., 2009. Washington DC.
8. Aaestrup FM., Danish Institute for Food and Veterinary Research, Copenhagen Denmark. 2004.
9. Pfaller M.A., Acar J., Jones R.N., VerhoeF J., Turnidge J. ,Integration of molecular characterization of microorganisms in a global antimicrobial resistance surveillance program. *Clin. Infect Dis* (2001) 32 (suppl. 2), S156-S167.
10. Collins J.D., Wall P.G., Food Safety and animal production systems: controlling zoonoses at farm level. In Emerging zoonoses and pathogens of public health concern. *Rev.Sci.Tech.Off.Int.Epiz.*, (2004). 23(2),685-700.

11. Endtz, H., Rujis B., Van Klingeren B., Jansen W.H, Van der Reyden: Quinolone resistance in *campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluorquinolones in veterinary medicine. J Antimicrob. Chemoter 1991,27 199-208.
12. Hein I., Schneck C., Knogler M., Feierl G., Pless P., Kofer R., Achmann M., Wagner: *Campylobacter jejuni* isolated from poultry and humans in Styria, Austria: epidemiology and ciprofloxacin resistance. Epidemiol. Infect. 2003, 130,377-386.
13. Malorny B., Schroeter B., Guerra R., Helmuth: Incidence of quinolone resistance in strains of *Salmonella* isolated of poultry, cattle and pigs in Germany between 1998 and 2001. Vet rec. 2003 153, 643-648.
14. Crump J.A., Griffin P.M., Angulo F.J., Bacterial contamination of animal feed and its relationship to human foodborne illness. Clin. Infect Dis. (2002), 35, 859-865.
15. Davis P.R., Scott HURD., Funk J.A., Fedorka-Cray P.J., Jones F.T., The role of contaminated feed in the epidemiology and control of *Salmonella enteric* in pork production. Foodborne Pathog. Dis. (2004).1(4), 202-215.
16. Heuritin-Le Corre C., Donnio P.Y., Perrin M., Travert F., Avril: Increasing incidence and comparison of nalidixic acid-resistant *Salmonella enterica* subsp. *Enterica serotype typhimurium* isolates from humans and animals. J. Clin. Microbiol. 1999, 37, 266-269.
17. Marimon J., Gomariz M., Zigorraga G., Cilla & E,Perez-Tralero., Increasing prevalence of quinolone resistance in human nontyphoid *Salmonella entérica* isolates obtained in Spain from 1981 to 2003. Antimicrob. Agents Chemoter. 2004, 48,3789-3793.
19. Threlfall E., Ward J., Skinner & B Rowe: Increase in multiple antibiotic resistance in nontyphoidal salmonellas from humans in England and Wales: a comparison of data for 1994 and 1996. Microb. Drug Resist. 1997, 3, 263-266.

19. Chiu C.H., Wu T.L., Su L.H., Chu C., Chia H., Kuo J., The emergence in Taiwan of fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype choleraesuis New Engl J Med 2002, 346, 413-419.
20. Barza M., Travers K., Excess infections due to antimicrobial resistance: the "attributable Fraction". Clin. Infect. Dis. 2002, 34, 126-130.
21. Lee L., Puhf N.D., Maloney K., Bean H., Tauxe V., Increase in antimicrobial-resistant *Salmonella* infections in the United States, 1989-1990. J Infect Dis. 1994, 170, 128-134
22. Helms M., Vastrup P., Gerper-Smidt & K., Molbak: Excess mortality associated with antimicrobial drug-resistant *Salmonella typhimurium*. Emerg. Infect. Dis. 2002, 8, 490-495.
23. Wegner H.C., Antibiotics in animal feed and their role in resistance development., Current Opinion in Microbiology 2003, 6:439-445.
24. Committee on Drug Use in Food Animals . Panel on Animal Health, Food Safety, and Public Health.. The Use of Drugs in Food Animals: Benefits and Risks. National Research Council (ed.). National Academy Press, 1999 Washington, USA.
25. Hillman K. Bacteriological aspects of the use of antibiotics and their alternatives in the feed of non-ruminant animals. In: Recent Advances in Animal Nutrition 2001. P.C.Garnsworthy and J. Wiseman (ed.). pp. 2001., 107-134. Nottingham University Press, Nottingham., UK.
26. Ministerio de Agricultura, Pesca Y Alimentación. Aditivos en la Alimentación Animal (Compendio reglamentario). MAPA, 2000, Madrid, España.
27. Piva G. and Rossi F. Future prospects for the non-therapeutic use of antibiotics. In: Recent Progress in Animal Production Science. 1. Proceedings of the A.S.P.A. XII Congress. G. Piva, G. Bertoni, F. Masoero, P. Bani and L. Calamari (ed.). 1999. pp 279-317. Piacenza, Italy.

28. Rosen G.D. Antibacterials in poultry and pig nutrition. In: Biotechnology in Animal Feeds and Animal Nutrition. J. Wallace and A. Chesson (ed.). 1995. pp. 143-172. VCHVerlagsgesellschaft mbH, Weinheim, Germany.
29. Farchild A.S., Smith J.L., Idris U., Lu J., Sanchez S., Purvis L.B., Effects of orally administered tetracycline on intestinal community structure of chickens and on tet determinant carriage by comensal bacteria and *Campylobacter jejuni*. Appl. Environ. Microbiol. 2005, 71, 5865-5872.
30. Kim L.M., Gray J.T., Harmon B.G., Jones R.D., Susceptibility of *E.coli* from growing piglets receiving antimicrobial feed additives . Foodborne Pathog Dis., 2005; 2(4), 304-316 28. Levy S.B The antibiotic paradox. Plenum Press, New York, 1992; 157-182.
31. Hershberger E., Oprea S.F., Donabedian S.M., Perri M., Bozigar P., Barlett P., Epidemiology of antimicrobial resistance in enterocci of animal origin. J. Antimicrob. Chemother., (2005). 55,127-130
32. Witte W. (2000). Selective pressure by antibiotic use in livestock. Int. J. antimicrob Agents, 16(suppl.1), 519.
33. Emborg H, Ersboll AK, Heuer OE; Wegner HC,: The effect of discontinuing the use of antimicrobial growth promoters on the productivity in the Danish Broiler production. Prev Vet Med 2001, 50:53-70.
34. Middelbo H: Weaning pigs without antibiotic growth promoters: strategies to improving health and performance. In Nutritional Biotechnology in the Feed and Food Industries. Edited by Lyons TP and Jacques KA. Nottingham: Nottingham University Press, 2003, 170-184.
35. H.-D. Emborg et al. / International Journal of Food Microbiology 84 (2003) 273–284
36. K. Grave et al. / Preventive Veterinary Medicine 75 (2006) 123–132
37. Arnhold, S., Gassner, B., Giger, T., Zwahlen, R., 2004. Banning antimicrobial growth promoters in feedstuffs does not result in increased therapeutic use in antibiotics in medicated feed in pig farming. Pharmacoepidemiol. Drug Saf. 13, 231–323.

38. Laine, T., Yliaho, M., Myllys, V., Pohjanvirta, T., Fossi, M., Antilla, M., 2004. The effect of antimicrobial growth promoter withdrawal on the health of weaned pigs in Finland. *Prev. Vet. Med.* 66, 163–174.
39. Tornøe, N., 2002. Consequences of the termination of antimicrobial growth promoter use for broiler health and usage of antimicrobials for therapy and prophylaxis. In: Working Papers for the WHO International Review Evaluation, from the Invitational Symposium “Beyond Antimicrobial Growth Promoters in Animal Production November 6–9, 2002, Foulum, Denmark. <http://www.dfvf.dk/>
40. H.D Emborg *et al.*, The Effect of discontinuing the use of antimicrobials growth promoters on the productivity in the Danish broiler production. *Veterinary Medicine* 50 (2001) 53-70.
41. T. Laine, M. Yliaho, V. Myllys, T. Pohjanvirta, M. Fossi, M. Anttila. The effect of antimicrobial growth promoter withdrawal on the health of weaned pigs in Finland. *Preventive Veterinary Medicine* 66 (2004) 163–174
42. Wierup, M., 2001a. The experience of reducing antibiotics used in animal production in the Nordic countries. *Int. J. Antimicrob. Agents* 18, 287–290.
43. (EELA) National Veterinary and Food Research Institute EELA, 2000. Annual report 1999, p. 35 (in Finnish, with English abstract).
44. Wierup M.; The Swedish experience of the 1986 year ban of antimicrobial growth promoters, with special reference to animal health, disease prevention, productivity, and usage of antimicrobials. *Microb Drug Resist* 2001, 7:183-190.
45. Wierup M: The experience of reducing antibiotics used in animal production in the Nordic countries. *Int J Antimicrob Agents* 2001, 287-290
46. Ortiz Martínez R, Bases fisiológicas para el uso de Antibióticos Promotores de Crecimiento y preventivo en enfermedades bacterianas intestinales en cerdos y aves. No 20, Virbac al día.

47. Becker GS., Antibiotic use in agricultural: Background and Legislation. (2010) Congressional, Research Service.
48. Castanon Jir History of the use of antibiotics as growth promoters in European poultry feeds. Poultry Sci. 2007; 86: 634-643
49. Dabiri N., Ashayeizadeh O, Mizadeh KH, Roshanfekar H., B M, GHORBANI MR Comparison effects of several growth promotants stimulating additives on performance response and microbial population in crop and ileum of broiler chickens on their 21th day of life. J. Anim. Vet. Adv. 2009; 8:1509-1515.
50. Dibner JJ, Richards JD Antibiotic growth promoters in agriculture: History and mode of action. Anim. Biotechnol. 2005; 13:29-42.
51. Gaskins HR, Collier CT, Anderson DB Antibiotics as growth promotants: Mode of action. Anim. Biotechnol. 2002; 13:29-42.
52. Jin LZ, Ho YW, Abdullah n, Jalaudin S. Growth Performance, Intestinal Microbial Populations, serum cholesterol of broilers fed diets containing Lactobacillus Cultures. Poultry Sci. (1998), 77:1259-1265.
53. Marcovik R, Sefer D, Kristic Effects on different growth promoters on broiler performance and gut morphology. Arch. Med. Vet (2009). 41:163-169 Snel J,
54. Block, H.A. Vahl, L. DE lange, A.E Van DE Braak, G Hemke., Dietary strategies to influence the gastrointestinal microflora of Young animals, and its potencial to improve intestinal health. Pages 37-69 in Nutritional and Health of Gastrointestinal Tract., ed Wageningen Academic publishers in the Netherlands. 2002.
55. Swick RA Role of growth promotants in poultry and swine feed. ASA Technical Bulletin AN04: (1996) 1-9.
56. USDA (2000) Part III: Health managment and biosecurity in US Feedlots, 1999.

57. Lees P., F.S Aliabadi: Rational dosing of antimicrobial drugs: animals versus humans. *Int. J. Antimicrob Agents* 2002, 19, 269-284.
58. ALibadi, F.S., Lees: Antibiotic treatment for animals: effect on bacterial population and dosage regimen optimization. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2000,14 307-313
59. Van Leeuwen WJ, Van Embden J, Guinee PA, Kampelmacher EH, Reduction of the number of tetracycline-resistant strains of *salmonella* in the Netherlands. *Tijdschr Diergeneesjd* 1979, 104:923-927.
60. Sorensen M, Occurrence and distribution of antibiotic resistant *E. coli* in faeces from young pigs and calves in Denmark. *Nord Vet Med* 1979, 31:25-34.
61. Bager F, Madsen M, Christensen J, Aarestrup FM: Avopracin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Prev Vet Med* 1997, 31:95-112.
62. Aaestrup FM, Kruse H, Tast E, Hammerum AM, Jensen LB: Associations between the use of antimicrobial agents for growth promotion and the occurrence of resistance among *Enterococcus faecium* from broilers and pigs in Denmark, Finland and Norway. *Microb Drug Resist* 2000, 6:63-70.
64. Grosso MD, Caprioli A, Chinazari P, Fontana MC, Pezzotti G, Manfrin A, Giannatale ED, Goffredo E, Pantosti A, Detection and characterization of vancomycin-resistant enterococci in farm animals and raw meat products in Italy. *Microb Drug Resist* 2000.
65. Robredo B, Singh KV, Baquero F, Murray Be, Torres C, Vancomycin-resistant enterococci isolated from animals and food. *Int J Food Microbiol* 2000, 54:197-204.
66. Chapin A., Rule A., Gibson K., Buckley T., Schwab K., Airborne multidrug-resistant bacteria isolated from a concentrated swine feeding operation. *Environ Hlth Perspect*, (2005). 113, 137-142.



67. Werner G, Klare I, Heier H, Quinupristin/dalfopristin-resistant enterococci of satA (vatD) and satG (vate) genotypes from different ecological origins in Germany. *Microb Drug Resist* 2000, 6:37-47.
68. Price L.B., Johnson E., Valies R., Fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* isolates from conventional and antibiotic-free chicken products. *Environ. Health Perspect.*, (2005). 113, 557-560.
69. Sato K., Bennedsgaard T.W., Barlett P.C., Erkin R.J (2004)., Comparison of antimicrobial susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolated from bulk and milk in organic conventional dairy herds in the Midwestern United States and Denmark. *J Food Protec.*, 67, 1104-1110.
70. Sato K., Barlett P.C., Saeed M.A., Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from dairy farms using organic versus conventional production methods *J. Am. Vet med. Assoc.*, (2005). 226, 589-594.
71. Murray, Patrick R, Rosenthal Ken S., Pfaller Michael A., *Microbiología Médica, Quinta Edición...*, 2007Elsevier., Madrid
72. Lester S.C., del Pilar Pla M., Wang F., Perez Schael., Jiang H., The carriage of *E. coli* resistant to antimicrobial agents by healthy children in Boston, in Caracas, Venezuela and in Qin Pu, China. *N Engl. J. Med.*, (1990). 323(5), 285-289.
73. Chachaty E., Youssef M.T., Bourneix C., Andremont A., Shedding of antibiotic-resistant members of the family Enterobacteriaceae in healthy residents of France and Jordan. *Res. Microbio.*, (1995). 146,175-182.
74. Osterblad M., Hakanen A., Manninen R., Leistevuo T., Peltonen R., Meurman O., Huovinen P., A between-species comparison of antimicrobial resistance in enterobacteria in fecal flora. *Antimicrob. Agents Chemoter.*, (2000). 44(6), 1479-1489.
75. Kuhn I., Iversen A., Finn M., Greko C., Burman L.G., Blanch A.R., Vilanova X., Manero A., Taylor H., Occurrence and relatedness of vancomycin-resistant enterococci in animals, humans, and the environment in different European regions. *Appl. Environ. Microbiol.*, (2005). 71, 5383-5390.

76. MacKenzie A.A., Allard D.G., Perez E., Food systems and the changing patterns of food-borne zoonoses. In Emerging zoonoses and pathogens of public health concern. Rev.sci.tech.Off.int.Epiz., (2004). 23 (2), 677-684
77. Boxall A.B., Fogg L.A., Blackwell P.A., Kay P., Pemberton E.J., Veterinary medicines in the environment. Rev. Environ. Contam. Toxicol., (2004). 180, 1-91.
78. Campagnolo E.R., Johnson K.R., Karpati A., Rubin C.S., Kolpin D.W., Meyer M.T., Esteban J.E., Currier R.W., Smith K., Thu K.M. y McGeehin Antimicrobial residues in animal waste and water resources proximal to large-scale swine and poultry feeding operations. Sci totalenvrion, (2002). 299, 89-95.
79. Acar J, Davies J, Baquero F, Andremont A, Arguedas A, Barlow M *et al.*. Antibiotic Resistance: An Ecological Perspective on an Old Problem. A Report from the American Academy of Microbiology. 2009. Washington DC,
80. Sauli I., Danuser J., Geeraerd A.H., Van Impe J.F., Rufenacht J., Bissing-Choisat B., Wenk C., y Stark K.D., Estimating the probability and level of contamination with *Salmonella* of feed for finishing pigs produced in Switzerland: the impact of the production pathway. Int J. Food Microbiol., 2005. 100, 289-310.
81. Armstrong J.L., Shigeno D.S., Calomiris J.J., Seidler R.J., Antibiotic-resistant bacteria in drinking Water. Appl. Environ. Microbiol, (1981) 42, 277-283
82. Winfield M.D., Groisman E.A.,. Role of non-host environments in the lifestyles of *Salmonella* and *E.coli*. Appl. Environ. Microbiol., 2003., 69, 3687-3694.
83. Acar J.F., Moulin G., Antimicrobial resistance at farm level., Rev Sci. tech. off.int.Epiz., 2006, 25(2),775-792.
84. Wegener HC, Madsen M, Nielsen N, Aarestrup FM, Isolation of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from food. Int J Food Microbiol 1997, 35:57-66.

85. Aarestrup FM, Kruse H, Tast E, Hammerum AM, Jensen LB, Associations between the use of antimicrobial agents for growth promotion and the occurrence of resistance among *Enterococcus faecium* from broilers and pigs in Denmark, Finland and Norway. *Microb Drug Resist* 2000, 6:63-70.
86. McDonald LC, Rossitier S, Mackinson C, Wang Y, Johnson S Quinupristin-dalfopristin-resistant *Enterococcus faecium* on chicken and in human stool specimens. *N Engl J Med* 2001, 345: 1155-1160.
87. Van den Bogaard AE, Willems R, London N, Top J, Stobberingh EE: Antibiotics resistance of faecal enterococci in poultry, poultry farmers and poultry slaughters. *J Antimicrob Chemoter* 2002, 49:497-505.
88. Descheemaeler PR, Chapelle S, Devriese LA, Butaye P, Comparison of glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* isolates and glycopeptides resistance genes of human and animal origins. *Antimicrob Agents Chemoter* 1999, 43:2032-2037
89. Jensen LB, Hammerum AM, Poulsen RI, Westh H, Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* strains with highly similar pulsed-field gel electrophoresis patterns containing similar Tn1546-like elements isolated from a hospitalized patient and pigs in Denmark. *Antimicrob Agents Chemoter* 1999, 43:724-725.
90. Wegner H.C., Antibiotics in animal feed and their role in resistance development., *Current opinion in Microbiology* 2003, 6:439-445.
91. Boerlin P, Wissing A, Aarestrup FM, Antimicrobial growth promoter ban and resistance to macrolids and vancomycin in enterococci from pigs. *J Clin Microbiol* 2001, 39:4193-4195.
92. Aarestrup FM, Characterization of glycopeptides-resistant enterococcus faecium (GRE) from broilers and pigs in Denmark: genetic evidence that persistence of GRE in pig herds is associated with co-selection by resistance to macrolids. *J Clin Microbiol* 2000, 38:2774-2777.
93. Aarestrup FM, Characterization of glycopeptides-resistant enterococcus faecium (GRE) from broilers and pigs in Denmark: genetic evidence that persistence of GRE in pig herds is associated with coselection by resistance to macrolids. *J Clin Microbiol* 2000, 38:2774-2777.

94. Witte W: Impact of antibiotic use in animal feeding on resistance of bacterial pathogens in humans. Ciba Found Symp 1997, 207:61-71.
95. Bruinsma N, Stobberingh E, Antibiotic use and the prevalence of antibiotic resistance in bacteria from healthy volunteers in the Dutch community. Infection 2003, 31:9-14.
96. Heuer OE, Pedresen K, Jensen LB, Madsen M: Persistence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) in broiler houses after the avopracin ban. Microb Drug Resist 2002, 8:355-361.
97. Emborg H, Ersboll AK, Heuer OE; Wegner HC,: The effect of discontinuing the use of antimicrobial growth promoters on the productivity in the Danish Broiler production. Prev Vet Med 2001, 50:53-70.
98. Kosek M, Bern C, Guerrant RL, The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. Bull World Health Organ. 2003;81:197-204.
99. World Health Organization Strategy for food safety: safer food for better health. Geneva: The Organization; 2002.
100. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, Mc Caig LF, Bresee JS, Shapiro C, et al. Food-related illness and death in the United States. Emerg Infect Dis. 1999;5:607-25
101. Batz MB, Doyle MP, Morris JG, Painter J, Singh R, Tauxe RV, et al. Attributing illness to food. Emerg Infect Dis, 2005; 11:993-99.
102. Zaidi M.B., Calva J., Estrada-García T., León V., Vázquez G., Figueroa G., López E., Contreras J., Abbott J., Zhao S., Mc Dermott P., Tollefson L. Integrated Food Chain Surveillance System for *Salmonella* spp in Mexico. Emerging Infectious Diseases., Vol 14, No 3, March 2008.
- 103: Acha PN, Szyfres B, editors Salmonella. In. Zoonoses and communicable diseases common to man and animals. Scientific and technical publications no. 580. Washington; Pan American Health Organization, 2001.
104. Acar J.F., Rostel B., Antimicrobial resistance: an overview. Rev.sci tech.Off.int.Epiz, 20(3), 797-810.

105. Jensen, B. 1998. The impact of feed additives on the microbial ecology of the gut in young pigs. *J. Anim. & Feed Sci.* 7:45-64, Suppl. 1.
106. Tomke, S. & Elwinger, K.. Growth promotants in feeding pigs and poultry II: Mode of action of growth promotants. *Annales de Zootechnie*, 1998. 47:153-167.
107. FAO/OIE/WHO. 2003. First Joint Expert Workshop on Non-human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Scientific assessment. Background Document
108. Errecalde J. O., Uso de antimicrobianos en animales de consumo. Incidencia del desarrollo de resistencias en Salud Publica., Estudio 162 FAO Producción y Sanidad Animal.
109. Prescott, J., Baggot, J. & Walter, R. Terapéutica Antimicrobiana en Medicina Veterinaria. Tercera Edición. Intermédica. 2002. Buenos Aires.
110. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al Bad Bugs, No Drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1-12.
111. European Center for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency Joint Technical Report. The bacterial challenge: time to react. Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/antimicrobial\\_resistance/EMEA-576176-2009.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/antimicrobial_resistance/EMEA-576176-2009.pdf).
112. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: No ESKAPE. *J Infect Dis* 2008; 19s7:1079-81.
113. Boucher HW, Talbot GH., Bradley JS., et al Bad Bugs, No Drugs: no ESKAPE! an update form Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009, 48:1-12.
114. European Centre for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency Joint Technical report. The bacterial challenge: time to react. September 2009. [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/antimicrobial\\_resistance/EMEA-576176-2009.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/antimicrobial_resistance/EMEA-576176-2009.pdf).

115. Infectious Diseases Society of America., The 10x20 Initiative: Pursuing a Global Commitment to Develop 10 New Antibacterial Drugs by 2020. The 10x20 Initiative .CID 2010:50 (15 April).
116. Helms M., Vastrup P., Gerner-Smidt P., Short and long term mortality associated with foodborne bacterial gastrointestinal infections: registry based study. Br med. J 2003, 326(7385),357.
117. World Health Organization (WHO) (2003). Impacts of antimicrobial growth promoter termination in Denmark. Report of the WHO International Review Panels evaluation of the termination of the use of antimicrobial growth promoters in Denmark, 6-9 November 2002, Folum, Denmark, Ref. No. WHO/CDS/CPE/ZFK/2003.1. WHO, Geneva. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO\\_CDS\\_CPE\\_ZFK\\_2003.1.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_CPE_ZFK_2003.1.pdf)
118. World Health Organization (WHO) Antimicrobial resistance from food animals. International Food Safety Authorities Network (INFOSAN) Information Note No. 2/2008. WHO, Geneva.
119. McEwan S.A, Aaerstrup F.M, Jordan D. Monitoring of antimicrobial resistance in animals: principles and practices. In Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin (F.M Aaerstrup, ed). American Society of Microbiology Press, Washington, DC, (2008). 397-413.
120. Stanchi. N.O., Microbiología Veterinaria., Intermedica, 2007 Buenos Aires.
121. Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A., Microbiología Médica, 5ta ed., Elsevier Mosby., Madrid.
122. Generic antibiotics, antibiotic resistance, and drug licensing., The Lancet Infectious Diseases, Vol 10, Issue 11, Page 754, Nov 2010.
123. Counterfeit drugs. Guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999. WHO/EDM/QSM/99.1
124. Rios Ruy-Perez C., Legislación sobre antibióticos en América Latina., Organización Panamericana de la Salud, Washington D.C. 2004.

125. World Health Organization, 51st World Health Assembly. Emerging and other communicable diseases, antimicrobial resistance (Res. WHA51.17/1998).

126. Liberación de patentes: ¿Nuevo factor para resistencia a los antibióticos? Disponible en [\[http://www.vistazo.com/webpages/columnas/?id=16060\]](http://www.vistazo.com/webpages/columnas/?id=16060) obtenido el 21 de septiembre del 2012.

127. Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echániz G. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. Salud Pública Mex 2008;50 supl 4:S480-S487.

128. Smith R, Coast J. Antimicrobial Resistance: A global response. Bull WHO. 2002 Arellano-Penagos M, Rodríguez-Gutierrez S. Elaboración de recetas médicas en niños en una zona del sur del Distrito Federal. Acta Pediátrica Méx 2009;30: 293-298

129. 133. Jasso GL, Castellanos SEC, Santos PJ. Importancia de la farmacovigilancia en pediatría. Bol Hosp Infant Mex 2009; 66: 213-228.

130. Ozkurt Z, Erol S, Kadanali A, Ertek M, Ozden K, Tasyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists. Jpn J Infect Dis 2005;58:338-343.

131. Fanning S., Whyte P., O'Mahony M. Essential veterinary education on the development of antimicrobial and antiparasitic resistance: consequences for animal health and food safety and the need for vigilance. Rev.Sci.tech.Int epiz.,2009,28(2)575-582.

132. Federation of Veterinarians of Europe (2001). Antibiotic resistance and prudent use of antibiotics in veterinary medicine. Disponible en: [www.fve.org/news/publication/pdf/antibioen.pdf](http://www.fve.org/news/publication/pdf/antibioen.pdf)

133. World Health Organization (WHO) (2007). The world health report 2007. A safer future: global public health security in the 21st Century WHO, Geneva. Disponible en: [www.who.int/entity/whr/2007/whr07\\_en.pdf](http://www.who.int/entity/whr/2007/whr07_en.pdf)
134. World Health Organization (WHO) (2008). Antimicrobial resistance from food animals. International Food Safety Authorities Network (INFOSAN) Information Note No.2/2008. WHO, Geneva.
135. European Food Safety Authority (EFSA) (2007) Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards on a request from the European Food Safety Authority on foodborne antimicrobial resistance as biological hazard. Disponible en: [www.efsa.eu.int/efsa\\_locale.htm](http://www.efsa.eu.int/efsa_locale.htm)
136. Morley P.S, Apley M.D., Besser T.E., Burney D.P., Fedorka Cray P.J., Papich M.G., Taub-Dragatz J.L. Antimicrobial drug use in veterinary medicine. J vet internal Med, (2005). 19, 617-629.
137. Nicholls T., Acar J., Anthony F., Franklin A., Gupta R., Tamura Y., Thompson S., Threfall E.J., Vose D., Van Vuuren M., White D.G., Wegner H.C Antimicrobial resistance; monitoring the quantities of antimicrobials used in animal husbandry . Rev.sci.tech.Off.int. Epiz (2001) 20(3), 841-847.
138. World Organization for Animal health (OIE) (2005). Appendix 3.9.3: Guidelines for the responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine. In terrestrial Animal Health Code, 14th Ed OIE Paris, 555-563.
139. Madigan M.T, Martinko J.M, Parker J., Brock Biología de los Microorganismos, Pearson Prentice Hall, Décima Edición, España 2004.
140. Garza Ramos U, Silva-Sánchez J, Martínez-Romero E. Genética y genómica enfocadas en el estudio de la resistencia bacteriana. Salud Pública Mex 2009; 51 supl 3:S439-S446.
141. Walsch C. Antibiotics: action, origin, resistance. EUA: American Society of Microbiology Press, 2003.
142. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M.; Moore P.K., Farmacología 5ta edición, Elsevier., Madrid.



143. O'Brien T.F. Emergence, spread and environmental effect of antimicrobial resistance: how use of an antimicrobial anywhere can increase resistance to any antimicrobial anywhere else. *Clin infect dis.* 2002; 34(suppl 3), 578-584.
144. Swarcz S, Chaslus-Dancla E., Use of antimicrobials in veterinary medicine and mechanisms of resistance. *Vet, Res.* 2001 32., 201-225.
145. Van den Bogaard A, Stobberingh E., Antibiotic Usage in Animals. Impact on Bacterial Resistance and Public Health. Department of Medical Microbiology, University Maastricht, The Netherlands. *Drugs* 1999; 58(4): 589-607.
146. Gonzalez G. Mella S. Zemelman R., Bello T, H., Dominguez Y, M., Integrones y cassettes genéticos de resistencia: estructura y rol frente a los antibacterianos. *Rev Med. Chile* 2004; 132:619-625.
147. Garza-Ramos U., Silva Sánchez J., Martínez- Romero., Genética y Genómica enfocadas en el estudio de la resistencia bacteriana., *Salud pública de México/2009.* vol 51, supl 3.
148. Silva J., Mechanism of Antibiotic Resistance. *Current Threat Research* 1996; 57: 30-35.
149. Bush K, Jacoby GA., Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemotier* 1995;39:1211-1233.
150. Paterson DL., Bonomo RA., Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:657-686.
151. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007;20: 440-458.

152. Silva J, Gatica R, Aguilar C, Becerra Z, Garza-Ramos U, Velazquez M. et al Outbreak of infection with extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a Mexican hospital. *J Clin Microbiol* 2001; 39:3193-3196.
153. Silva J., Aguilar C., Ayala G, Estrada MA, Garza-Ramos U., Lara-Lemus R et al TLA-I: a new plasmid-mediated extended-spectrum beta-lactamase from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:997-1003.
154. Alcantar-Curiel D, Tinoco JC., Gayosso C., Carlos A., Daza C., Perez-Prado MC, et al Nosocomial bacteremia and urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* with plasmids carrying both SHV-5 and TLA-I genes. *Clin Infect Dis* 2004;38:1067:1074.
155. Garza-Ramos U., Martinez-Romero E, Silva-Sanchez J., SHV-type extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) are encoded in related plasmids from enterobacteria clinical isolates from Mexico. *Salud Pública Mex* 2007;49:415-421.
156. Espinosa de los Monteros LE S-SJJVRTG-RUaVV. Outbreak of Infection by Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase SHV-5 Producing *Serratia Marcescens* in a Mexican Hospital. 2008;20:586-592.
157. Garza-Ramos U., Morfin-Otero R., Sader HS., Jones RN., Hernandez E., Rodriguez-Noriega E., et al Metallo-beta-lactamase gene bla(IMP-15) in a class I integron, In95, from *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from a hospital in Mexico. *Antimicrob Agents Chemoter* 2008;52:2943-2946
158. Garza-Ramos U., Tinoco P, Silva-Sanchez J., Morfin-Otero R., Rodriguez-Noriega E., Leon-Garnica G et al. Metallo-beta-lactamase IMP-18 is located in a class I integron (In96) in a clinical isolate of *Pseudomonas aeruginosa* from Mexico. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:78-80.
159. Martin CA., Morita K., Ribes JA, Deshpande LM, Sader HS, Castanheira M., IMP-15 producing *Pseudomonas aeruginosa* strain isolated in a US medical center: a recent arrival from Mexico. *Antimicrob Agents Chemoter* 2008;52:2289-2290.

160. Clark N., Cooksey R., Hill B., Swenson J. & Tenover F. (1993). Characterization of glycopeptide-resistant enterococci from U.S. hospitals. *Antimicrob Agents Chemother.* Nov 1993; 37(11): 2311–2317.
161. Cartwright, C.P. Techniques and diagnostic applications of in vivo nucleic acid *Clin Microbiol News*; (1994). 16:33-40
162. Depardieu F., Perichon B., & Courvalin P. Detection of van alphabet and identification of enterococci and staphylococci at the species level by multiplex PCR. *J. Clin. Microbiol.* (2004). 42(12):5857-5860.
163. Wang J., Soisson SM., Young K., Shoop W., Kodali S., Galgoci., Et al. Platensimycin is a selective FabI inhibitor with potent antibiotic properties. *Nature* 2006; 441:358-361.
164. Cirz RT, Chin JK., Andes DR, Crecy-Lagard V, Craig WA, Romesberg FE, Inhibition of mutation and combating the evolution of antibiotic resistance. *PLoS Biol*, 2005;3e176.