

# Uso de antibióticos en la producción animal y desarrollo de la resistencia en las infecciones humanas

WOLFGANG WITTE\*

Dos factores importantes afectan la emergencia y la diseminación de la resistencia a los antibióticos: los genes transferibles de resistencia y la presión selectiva por el uso de antibióticos.<sup>1</sup> Además de los hospitales, con una concentración de pacientes propensos a infecciones y al uso correspondiente de antibióticos, la producción animal constituye un segundo reservorio de uso intensivo de antibióticos y de resistencia transferible a los mismos. La producción industrial de ganado mantiene a un gran número de animales en espacios comparativamente pequeños y los brotes de infecciones pueden propagarse con facilidad. Por razones técnicas se practica con frecuencia la medicación en serie de todos los animales de un rebaño particular. En Europa los animales son sometidos, además, al estrés de transporte, cuando se embarcan desde las estaciones de cría a las granjas de engorda. La consecuencia es una profilaxis con antibióticos a gran escala.

Durante varias décadas se han utilizado agentes antimicrobianos como promotores de crecimiento, especialmente en cerdos y aves de corral. El uso de promotores de crecimiento conduce a un incremento del 4 al 5% en el peso corporal de los animales que los reciben en comparación con los controles. Se utilizan mayores cantidades de antibióticos para este fin, que en aplicaciones médicas. En Dinamarca durante 1994, se usaron 24 kg del glucopéptido vancomicina para tratamiento humano, mientras que se utilizaron 24,000 kg de un glucopéptido similar, la avoparcina, en los alimentos para animales. De 1992 a 1996, Australia importó un promedio anual de 582 kg de vancomicina con fines médicos y 62,642 kg de avoparcina por año para la cría de animales. La vancomicina y la avoparcina tienen el mismo modo

de acción; la resistencia a uno puede conferir resistencia al otro. Las bases biológicas de los efectos de los promotores de crecimiento están lejos de ser entendidas. De acuerdo con datos provenientes de Suecia, este efecto puede demostrarse principalmente bajo condiciones subóptimas de manejo de los animales.<sup>2</sup>

Que el uso agropecuario de antibióticos resultará en la transferencia de bacterias resistentes a éstos y de los genes transferibles de resistencia a los humanos ya se discutía hace 30 años, especialmente en relación con los promotores de crecimiento. En 1969 el Comité Swann del Reino Unido concluyó que los antibióticos no deben usarse como promotores de crecimiento si también se utilizan para la quimioterapia en humanos y/o si seleccionan para resistencia cruzada contra antibióticos usados en humanos.<sup>3</sup> Los criterios para la legislación en los países de la Comunidad Europea como respuesta a esta recomendación, se publicaron 16 años después.<sup>4</sup> Sin embargo, estos criterios se han aplicado sólo a las sustancias admitidas para legislación/aprobación regulatoria y no a las "viejitas", las cuales están en uso desde hace mucho tiempo. Las autoridades de Estados Unidos nunca consideraron suficientes las evidencias para prohibir el uso de la penicilina o la tetraciclina como promotores de crecimiento. El glucopéptido avoparcina nunca se registró en Estados Unidos.

Durante los últimos 10 años, los métodos para la toma de las huellas moleculares de los agentes patógenos bacterianos y de sus genes de resistencia se han convertido en poderosas herramientas para el rastreo epidemiológico y han proporcionado evidencias más concluyentes de la diseminación de la resistencia a los antibióticos de los animales a los humanos. En la actualidad dos temas son sujetos de discusión entre la comunidad científica, la industria agrícola, los comités de regulación y de políticas: los

\* Instituto Robert Koch, Wernigerode, Alemania.  
Traducción: Evangelina Andraca Alcalá.

antibióticos como promotores de crecimiento y el uso veterinario de las fluoroquinolonas.

### PROMOTORES DE CRECIMIENTO

Con frecuencia se ha dudado que las concentraciones comparativamente bajas de los promotores de crecimiento seleccionen para resistencia transferible a los antibióticos. Sin embargo, existen evidencias convincentes a partir de dos series de estudios. Se mostró que la alimentación de pollos con oxitetraciclina selecciona en éstos para la resistencia a tetraciclina mediada por plásmido de *E. coli*. Se demostró también la transferencia de cepas de *E. coli* resistente a la tetraciclina de los pollos al personal de la granja.<sup>5,6</sup>

En la que fue Alemania Oriental durante 1983, la oxitetraciclina se reemplazó como aditivo alimenticio por la estreptotricina nourseotricina. Este antibiótico se usó en todo el país sólo para la alimentación animal. La resistencia fue insignificante en 1983. Dos años después, se encontró resistencia (mediada por el gen de la acetiltransferasa de estreptotricina codificado por un transposón) en cepas de *E. coli* del intestino de los cerdos y en productos cárnicos. Para 1990, la resistencia a nourseotricina se había extendido a *E. coli* de la flora intestinal del personal que atiende a los cerdos, sus familias, a los ciudadanos de las comunidades municipales y a los pacientes con infecciones de las vías urinarias. En 1987 el mismo determinante de resistencia se detectó en otros agentes patógenos entéricos, incluyendo *Shigella*, lo cual ocurrió sólo en humanos.<sup>7,8</sup>

Con la emergencia y la diseminación de la resistencia a los glucopéptidos los enterococos se volvieron sujeto de gran interés.<sup>9</sup> Los enterococos colonizan los intestinos de los humanos y de otros animales y fácilmente adquieren genes de resistencia a los antibióticos y los transfieren. Durante los últimos cinco años los enterococos se han reportado entre los cinco principales agentes patógenos bacterianos nosocomiales. Aunque menos patógeno que *E. faecalis*, *E. faecium* ha atraído mayor atención debido al desarrollo de resistencia a los glucopéptidos.<sup>9</sup>

En los enterococos existen tres genotipos conocidos de resistencia transferible a los glucopéptidos siendo el grupo de genes *vanA*, el más ampliamente diseminado.<sup>10</sup> Los estudios que demuestran la selección de resistencia transferible a los glucopéptidos mediada por *vanA* en *E. faecium* por el uso del glucopéptido avoparcina como promotor de crecimiento en la producción animal, nuevamente han enfocado su atención

en el uso de antibacterianos como promotores de crecimiento.<sup>11,12</sup> *E. faecium* resistente a los glucopéptidos (GREF, por sus siglas en inglés) puede llegar fácilmente a los humanos a través de los productos cárnicos<sup>13</sup> y, consecuentemente, GREF ha sido aislado de heces de humanos no hospitalizados.<sup>13</sup> Se ha encontrado una estructura común del grupo del gen *vanA* en un gran número de GREFs de diferente origen ecológico (de humanos, de alimentos y de animales);<sup>14</sup> lo que indica una diseminación frecuente de *vanA* entre cepas distintas y también entre diferentes plásmidos conjugativos.

El uso ergotrópico de la avoparcina se prohibió en Dinamarca en mayo de 1995, en Alemania en enero de 1996 y en todos los países de la Unión Europea en abril de 1997. Para finales de 1994, el líquido de descongelación de todos los esqueletos de aves de corral investigados, se encontró altamente contaminado con GREF. Para finales de 1997, el GREF se encontró en números comparativamente bajos en sólo 25% de las muestras investigadas.<sup>15</sup> De la misma manera, se observó una disminución en el transporte fecal de GREF en humanos de la comunidad: 12% para finales de 1994 y 3.3% para finales de 1997.<sup>15</sup> Estos hallazgos resaltan el papel de reservorio potencial de resistencia transferible a los glucopéptidos que la producción animal juega en la diseminación de ésta a los humanos. Con la disponibilidad de la combinación de estreptograminas quinupristina/dalfopristina, las estreptograminas se han convertido en una alternativa importante para el tratamiento de las infecciones con GREF (¡no por *E. faecalis*!).

Hasta el año pasado, las estreptograminas no eran utilizadas en los hospitales alemanes. Sin embargo, se ha encontrado resistencia a la estreptogramina en GREF tanto de pacientes como de animales. La resistencia es mediada por el gen *satA* que codifica para una acetiltransferasa de estreptogramina. Probablemente la diseminación de *satA* fue promovida por la virginiamicina, una estreptogramina usada como promotora de crecimiento durante más de 20 años.<sup>16</sup>

### USO VETERINARIO DE LAS FLUOROQUINOLONAS

Se ha descrito una disminución de la sensibilidad a las fluoroquinolonas en *S. typhimurium*, la cual coincide con el tiempo de utilización de éstas en la medicina veterinaria. Lo anterior fue observado especialmente en el Reino Unido con la cepa de *S. typhimurium* DT 104.<sup>17</sup> Aun cuando las MIC de ciprofloxacina para

estos aislamientos (0.25-1.0 mg/L) están por debajo de los puntos de corte clínicos de resistencia a las fluoroquinolonas (para la ciprofloxacina: 4 mg/L de acuerdo con NCCLS), la falla clínica de la ciprofloxacina en el tratamiento de las infecciones con *S. typhi* que presentan MIC elevadas aumenta el interés en relación con *Salmonella* spp entérica. En otros países como Alemania, Francia, Australia y Estados Unidos aún es raro encontrar *S. typhimurium* con MIC para ciprofloxacina mayores de 0.25 mg/L.

La resistencia a las fluoroquinolonas en bacterias se debe principalmente a mutaciones en las enzimas blanco (DNA girasa, topoisomerasa IV)<sup>18</sup> y, por lo tanto, se esparce de manera clonal afectando a cepas bacterianas particulares. Las bacterias entéricas desarrollan resistencia a las quinolonas por adquisición secuencial de mutaciones en ciertas posiciones en el centro activo de las enzimas blanco.<sup>19</sup> La acumulación posterior de estas mutaciones por *Salmonella* spp entérica conducirá muy probablemente a una resistencia de alto nivel a las quinolonas.

Otro patógeno intestinal que tiene su reservorio en animales es *Campylobacter* spp. Pueden aislarse cepas de *Campylobacter* resistente a las fluoroquinolonas<sup>20</sup> a partir de infecciones humanas, de muestras fecales de pollos y de carne de pollo. En diversas partes del mundo se han reportado diferentes frecuencias de aislamientos de cepas de *Campylobacter* resistente a las quinolonas de casos humanos de diarrea. Las cepas de *Campylobacter* spp son policlonales (varias cepas se albergan en la flora intestinal del hombre y de los animales), al igual que *E. coli*. Aunque en la actualidad se dispone de técnicas de tipificación molecular para *Campylobacter*, muy probablemente debido a la policlonalidad, no se ha rastreado la procedencia de las cepas de *Campylobacter* resistente a las quinolonas del ganado.

#### PREVENCIÓN Y REGULACIÓN A NIVEL MUNDIAL

El uso y la autorización de estos compuestos varían ampliamente en todo el mundo. En países en desarrollo, los cuales son responsables de cerca de 25% de la producción mundial de carne, las políticas de regulación del uso veterinario de antibióticos son escasas o ausentes. En China se utilizan micelios crudos como promotores de crecimiento en animales. En Rusia el cloranfenicol aún se encuentra en uso en la veterinaria. En el sudeste de Asia el uso de antimicrobianos en el cultivo del camarón no está regulado. Los problemas causados por el uso inapropiado de los antibióticos

sobrepasa al país de origen. Los productos cárnicos se comercian en todo el mundo y las poblaciones bacterianas evolucionan independientemente de los límites geográficos.

Actualmente la industria agropecuaria está construyendo grandes granjas avícolas en Brasil a fin de enviar los productos a los países árabes. Lo mismo puede observarse en Tailandia que envía sus productos a Europa central. En la medida que la regulación a nivel mundial no sea factible, tiene que tomarse en consideración el control de los productos cárnicos importados y vigilar su contaminación con bacterias multirresistentes específicas (por ejemplo GREF).

Las recomendaciones del Comité Swann fueron recuperadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1994 y se retomaron nuevamente en un taller en 1997.<sup>21,22</sup> No obstante, cuando Finlandia aplicó para detener el uso de los macrólidos como promotores de crecimiento (tilosina, espiramicina) en los países de la Unión Europea, el comité científico para nutrición animal, el cual asesora a la Comisión Europea, llegó a la conclusión de que no existe evidencia convincente de la selección y diseminación de la resistencia.

Las dimensiones internacionales de la diseminación de la resistencia a los antibióticos estuvieron en la agenda de la última conferencia de más alto nivel del Grupo de los 8 y se insistió en la necesidad de una vigilancia eficiente. Una mejor vigilancia de la incidencia y la diseminación de la resistencia a los antibióticos es un prerequisite importante de las medidas regulatorias. Desafortunadamente, los proyectos actuales de vigilancia no incluyen un monitoreo del uso de antibióticos a fin de observar de manera más directa las consecuencias de la presión selectiva que éste ejerce.

El uso de agentes antibacterianos como promotores de crecimiento representa un riesgo incalculable. Como lo evidencia la emergencia de la resistencia a las estreptograminas en enterococos, un compuesto o clase de compuestos que actualmente se utilizan como promotores de crecimiento pueden, en el futuro, volverse importantes en la quimioterapia humana. El debate sobre si la cría de animales puede llevarse a cabo sin los promotores antibacterianos de crecimiento continúa. Suecia ha prohibido el uso de agentes antibacterianos como promotores de crecimiento desde 1986 y demostró que las modificaciones en el manejo pueden disminuir el uso de antibióticos.<sup>23</sup> Aprendiendo de la experiencia sueca, la ciencia agropecuaria debe definir las condiciones de la engorda sin el uso de

promotores antibacterianos de crecimiento y sin sacrificar la producción.

El argumento frecuentemente escuchado de que abandonar el uso de estos tipos de promotores de crecimiento conducirá a un sustancial incremento de los precios de los productos cárnicos no puede sostenerse. El consejo de Baviera para la cría de animales realizó un gran estudio de campo acerca del impacto económico del uso de antibióticos para la promoción de crecimiento, el cual incluyó ~400,000 cerdos alimentados *con* y ~400,000 cerdos alimentados *sin* promotores de crecimiento. Un kilogramo de carne de cerdo producida sin estos promotores de crecimiento cuesta alrededor de 0.10 marcos alemanes más (resultados no publicados).

Se argumenta enfáticamente que detener el uso de los promotores antibacterianos de crecimiento pondrá en peligro la nutrición mundial. Es bien sabido que la cantidad total de grano que actualmente se produce es suficiente para alimentar a la población humana mundial. La hambruna de algunas partes del mundo tiene que ver principalmente con condiciones sociales y con la distribución de los alimentos. Es más, los partidarios de los promotores antimicrobianos de crecimiento afirman que su uso protege a los animales de varios tipos de infecciones.<sup>24</sup> ¿No es también un aspecto ético criar animales bajo condiciones apropiadas de manejo tales que no necesiten una profilaxis permanente? A la larga, las inversiones en alternativas a los antimicrobianos para la promoción del crecimiento animal y las mejoras en el manejo de los animales deben dar como resultado una producción más eficiente.

#### REFERENCIAS

1. Levy SB. Trends Microb 1994;2:341.
2. Thomke S, Elwinger K. Report to the Commission on Antimicrobial Feed Additives, Swedish University of Agriculture, Uppsala, 1997.
3. Report of Joint Committee on the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine (Swann Committee, Her Majesty's Stationary Office), London, September, 1969.
4. Hellmuth R, Bulling E (eds.) Criteria and methods for the microbiological evaluation of growth promoters in animal feeds. Bundesgesundheitsamt Berlin, 1995.
5. Levy SB, Fitzgerald GB, Macone AB. Nature 1976;260:40.
6. Levy SB, Fitzgerald GB, Macone AB. N Engl J Med 1976;295:583-6.
7. Hummel R, Tschäpe H, Witte W. Basic Microbiol 1986;26:461-6.
8. Tschäpe H. FEMS Microbiol (Lett.) 1994;15:23-32.
9. Moellering RC Jr. Clin Infect Dis 1993;14:1173-8.
10. Arthur M, Reynolds P, Courvalin P. Trends Microbiol 1996;4:401.
11. Aarestrup JM. Microb Drug Res 1995;1:255-7.
12. Klare I, Heier H, Claus H, Reissbrodt R, Witte W. FEMS Microbiol (Lett.) 1995;125:165-72.
13. Klare I, Heier H, Claus H, et al. Microb Drug Res 1995;1:265-72.
14. Werner G, Klare I, Witte W. FEMS Microbiol (Lett.) 1997;155:55-61.
15. Klare I, Badstübner D, Konstabel C, et al. Submitted for publication.
16. Werner G, Klare I, Witte W. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:in press.
17. Threlfall J. Lancet 1996;347:1053.
18. Everett MJ, Jiu YF, Ricci V, Piddock L. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2380-6.
19. Heisig P. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:879-85.
20. Gaunt PN, Piddock LJ. J Antimicrob Chemother 1996;37:747.
21. WHO Scientific working group on monitoring and management of bacterial resistance to antimicrobial agents. WHO/CDS/BVI/97.7, Geneva, Switzerland, 1994.
22. Report of the WHO meeting on the medical impact of use of antimicrobial drugs in food animals. Berlin 13 to 17 October 1997, <http://WWW.who.ch/programmes/zoo/oct97/pdf>.
23. Weirup M. APUA Newsletter 1998;16(2):1-4.
24. Taylor D. The uses and abuses of antibacterials in animal husbandry. In: Abstracts of the Conference Antibiotic Resistance: the Threat to International Health, Broadway, 1997.

## XIV CONGRESO LATINOAMERICANO DE PARASITOLOGÍA

Acapulco, Guerrero

**Del 14 al 16 de octubre de 1999**

**Informes:** Federación Latinoamericana  
de Parasitología

Av. San Francisco Culhuacán núm. 301  
Col. Presidentes Coyoacán, CP 04470,  
México, DF. Tel.: (52) 5761-99-51,  
5656-38-40.

Fax: (52) 5656-07-32.

E-mail: [flaprrc@df1.telmex.net.mx](mailto:flaprrc@df1.telmex.net.mx)