

RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS: IMPLICACIONES EN EUROPA SOBRE LA SALUD PÚBLICA Y LA VETERINARIA (II)

Tras abordar el mes pasado las consideraciones generales en cuanto a las resistencias bacterianas a antimicrobianos, este artículo se centra en las dos cuestiones que más preocupan actualmente: el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y las betalactamasas de espectro extendido.

El descubrimiento de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SARM) y la constatación de la existencia de enzimas tipo betalactamasa que provocan resistencias a cefalosporinas de tercera y cuarta generación (betalactamasas de espectro extendido, ESBL por sus siglas en inglés) son dos cuestiones fundamentales que alimentan la preocupación por la resistencia bacteriana a antibióticos.



Las conclusiones de...



David Burch, Veterinario
Octagon Services Ltd,
Old Windsor, Berkshire, Reino Unido

Primera gran controversia: el SARM

Las penicilinas o antibióticos betalactámicos han sido una reciente causa de preocupación a partir del descubrimiento de infecciones debidas a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), principalmente el complejo clonal CC398, que se transmitió en las granjas de los cerdos a los ganaderos y sus familias, así como a los trabajadores de los mataderos y a los veterinarios. Estas cepas se hallaron cuando, en Holanda, algunos ganaderos acudieron al hospital y se les exploró en busca del SARM humano. Afortunadamente para el hombre, no parece que se haya extendido a la población en general.

Se ha demostrado que la diseminación de esta cepa en Europa está asociada al movimiento porcino (EFSA, 2010), que ha bajado por la pirámide reproductiva hasta los cerdos de cebo, pero también se ha extendido debido al uso de betalactámicos avanzados, como la tercera generación de cefalosporinas que se están usando de forma rutinaria en algunos países (por ejemplo, durante la castración).

Pronto se desarrollaron resistencias a la penicilina cuando se usó originariamente en humana, especialmente en Gram (+), como los estafilococos, que fueron capaces de sintetizar enzimas

penicilinas-resistentes (betalactamasas), que destruyeron la molécula de penicilina. Se introdujeron entonces nuevas penicilinas, resistentes a las betalactamasas, como la meticilina. Los estafilococos mutaron después y cambiaron las enzimas de la pared, a la que se unen las penicilinas (proteínas de unión a la penicilina, PPB). Esto estaba relacionado con el gen *mecA* del cromosoma y significa que ninguna de las penicilinas o cefalosporinas son efectivas frente a este tipo de bacterias.

Por lo general, las cepas halladas en cerdos son diferentes de los SARM encontrados en el hombre, particularmente las asociadas con tratamientos hospitalarios, pero son causa de preocupación, especialmente si hay pocos fármacos que los médicos puedan usar para tratar estas infecciones.

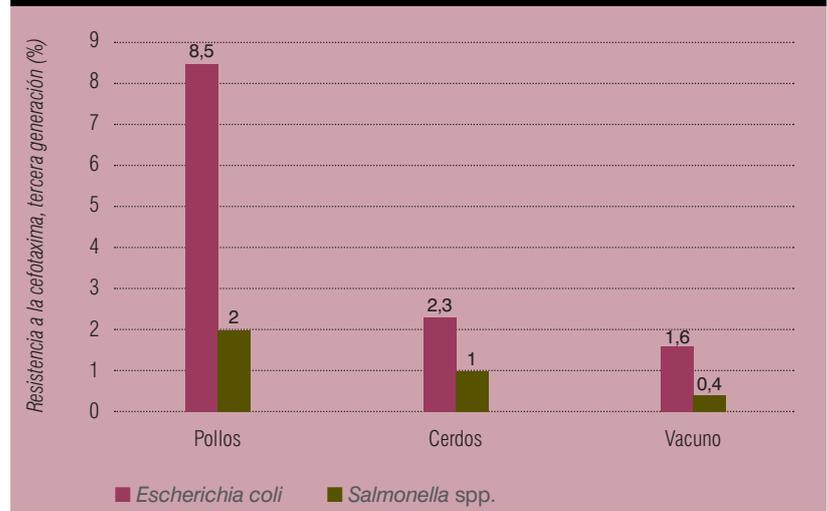
Las ESBL son la segunda gran preocupación

La ampicilina y la amoxicilina son dos penicilinas muy extendidas y de amplio espectro, que tienen efecto tanto sobre las bacterias Gram (+) como sobre las Gram (-). Su uso se ha incrementado y, como consecuencia, se han desarrollado resistencias, especialmente en *Escherichia coli*, debido a la producción de betalactamasas (figura 1). Parece que esta resistencia se podría solucionar con el uso de inhibidores de las betalactamasas, como el ácido clavulánico, que se une irreversiblemente a estas enzimas y permite actuar al antibiótico, y que se usa normalmente tanto en veterinaria como en medicina humana.

Sin embargo, lo que ha creado confusión es el término betalactamasas de espectro extendido (ESBL): esta expresión hace referencia a enzimas tipo betalactamasa que provocan resistencias a cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Ésta es la siguiente en la lista de las controversias, ya que esos genes se pueden transmitir a través de los plásmidos, de forma relativamente sencilla, entre bacterias entéricas como *E. coli* y potencialmente en *Salmonella* spp.

Las citadas enzimas suelen ser susceptibles a los inhibidores de betalactamasas, pero algunas están desarrollando resistencias. Ciertos genes de resistencia a las cefalosporinas (*ampC*) no son susceptibles a estos inhibidores. En humana, estas bacterias pueden tratarse con carbapenemos, pero, para mayor preocupación, se está informando de casos de bacterias resistentes a los carbapenemos en Asia, y han aparecido casos también en Europa. Afortunadamente, estos antibióticos no son de uso veterinario. Es de especial interés (figura 2) que se hayan buscado ESBL asociadas con el uso de cefalosporinas en avicultura, porcino y vacuno en los países de la UE (EFSA – BIOHAZ, 2011).

Figura 1. Resultados del estudio sobre prevalencia de ESBL en *E. coli* y *Salmonella* spp. en la UE por especies.



De forma sorprendente, el mayor nivel de resistencia por ESBL fue en los pollos, no en los cerdos o en vacuno, aunque se presentó a unos niveles bajos.

Se ha demostrado que, en apariencia, cuando los pollos fueron inyectados *in ovo* o al primer día de vida, e incluso si no se usaron antibióticos en su crianza, los organismos resistentes se incorporaron y transmitieron desde la pirámide reproductiva a partir de las aves importadas en Suecia, ya que no se habían usado los fármacos en ese país (SVARM, 2010, 2011).

España ha presentado la mayor prevalencia de resistencia por ESBL para *E. coli* en pollos (26,4%), pero solo el 1,1% en cerdos y el 0,4% en vacuno. Dado que el uso de las cefalosporinas no está permitido en pollos, tampoco existe un límite máximo de residuos (LMR), así quizás un buen método de control sería detener su uso "off-label" en avicultura.

En un estudio diferente de la UE (EFSA/ECDC) se comparó la resistencia antimicrobiana en humanos y en animales para las bacterias zoonóticas *Salmonella* spp. y *Campylobacter* spp. Se cree que las infecciones por *Salmonella enterica* Typhimurium en el hombre están asociadas en primer lugar con el consumo de cerdo (figura 2), mientras que la *Salmonella* Enteritidis procedente del pollo es todavía la principal causa de salmonelosis en el hombre.

En este caso, la resistencia a la ampicilina y a las tetraciclinas es alta en cerdos pero es muy baja para la cefotaxima (cefalosporina de tercera generación, marcador de resistencia por ESBL). La resistencia a fluoroquinolonas y ciprofloxacina es también alta en pollos, pero baja en cerdos. En este caso, los patrones de resistencia de *S. Typhimurium* en el hombre son generalmente similares a los de porcino, lo que sugiere que estos animales contribuyen significativamente al desarrollo de resistencias en comparación con los pollos. La figura 2 muestra la falta de selección para ESBL gracias al uso de otros antibióticos en lugar de las cefalosporinas.

En el caso de *Campylobacter coli* el patrón de resistencia es el contrario (figura 3). Los patrones de resistencia en humanos, especialmente para el macrólido eritromicina, son más parecidos a los de los pollos que a los de los cerdos. Esto puede explicarse por el hecho de que la mayoría de las canales de *broilers* están infectadas tanto con *C. jejuni* como con *C. coli* y son los responsables en primera instancia de la infección en el hombre.

El tratamiento de las canales de cerdo (enfriamiento, etc.) ayuda a reducir el nivel de contaminación casi hasta cero, por lo que el riesgo de transmisión de *C. coli* es muy bajo (Burch, 2002).

Hay que resaltar que la resistencia a la fluoroquinolona de *C. coli* es mayor que para *S. Typhimurium*, ya que se trata de una mutación en un paso que conduce a la resistencia completa en *Campylobacter* spp.

Conclusiones

Hay algunas cuestiones de gran importancia relativas al uso de antibióticos y al desarrollo de resistencias y la posible transmisión de estos organismos resistentes al hombre.

El SARM ha supuesto un importante aviso sobre distintos factores: cómo usamos las cefalosporinas en cerdos y otras especies, pero también las rutas comerciales para cerdos y pollos y la diseminación de cepas resistentes por toda Europa.

La monitorización de la resistencia por ESBL en *E. coli* en Europa ha identificado que el riesgo para los cerdos es relativamente pequeño, pero en pollos es mucho mayor. Resulta preocupante que el uso de las cefalosporinas no esté aprobado en pollos en la UE: éste debería ser el primer punto a controlar. También demuestra que la alta resistencia a otros antibióticos tiene poco impacto en el desarrollo de resistencias por ESBL, un punto ignorado por los objetivos de control holandeses.

Respecto a las infecciones zoonóticas y la transferencia de resistencia al hombre, parece que los cerdos tienen un papel importante en la transmisión de *S. Typhimurium*, pero desde una perspectiva de resistencia por ESBL el riesgo es muy pequeño. Para *Campylobacter coli* el riesgo de la transmisión de resistencia a la fluoroquinolona parecería ser alto, pero de hecho es muy bajo, ya que se transmiten muy pocos organismos a partir de la carne del cerdo. La carne de pollo, que es la mayor transmisora de *C. jejuni*, es también la de mayor riesgo para la transmisión de *C. coli*. Posiblemente, ésta es un área más urgente para controlar y mejorar.

El uso responsable de los antibióticos debe ser el modo de actuar habitual en medicina veterinaria. La reducción global de su utilización por todos los medios posibles mejorará la situación de resistencia antimicrobiana y optimizará los tratamientos. Son necesarios una mejora del manejo y de las instalaciones, así como un mayor uso de las vacunas. El movimiento de los animales y la bioseguridad en las granjas en un ámbito internacional también aparecen como factores significativos de mucha importancia. Es fundamental el uso restrictivo de los productos antimicrobianos en concordancia con el resumen de las características del producto (SPC); por ejemplo, no usar las cefalosporinas como fármacos de primera opción o utilizarlas fuera de prospecto, pero reservarlas en caso de que otros fármacos hayan fallado.

Existen muchas maneras de mejorar la sanidad animal, reducir el uso de antimicrobianos y manejarlos mejor. Sin embargo, una cosa es segura: si no podemos poner nuestra casa en orden, lo harán los legisladores/reguladores, y no necesariamente desde un punto de vista científico, que es lo que ayudaría a la producción porcina.

Figura 2. Comparación de la resistencia antimicrobiana de *S. Typhimurium* para personas, cerdos y pollos.

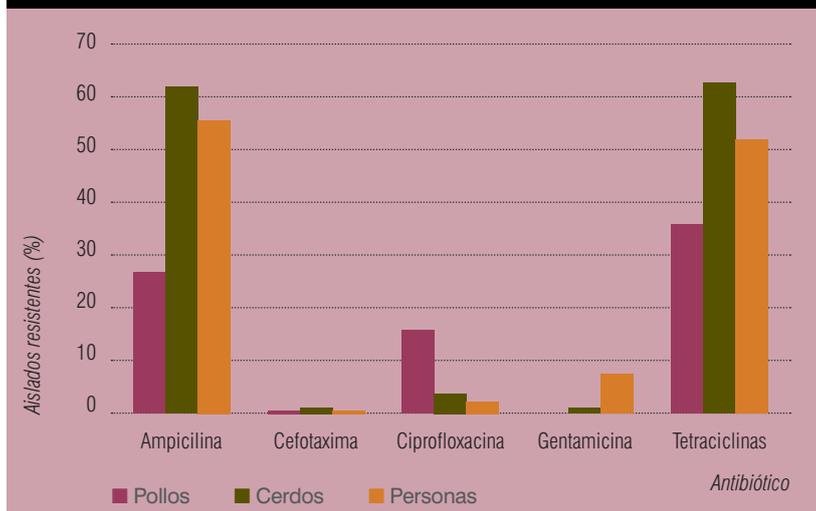


Figura 3. Comparación de la resistencia antimicrobiana de *C. coli* en personas, cerdos y pollos.

