

Resistencia a antibióticos como desafío emergente en salud pública veterinaria

INTRODUCCIÓN: LA EMERGENCIA DE MICROORGANISMOS RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS Y EL PAPEL DE LOS ANIMALES

Los antibióticos son, desde su descubrimiento a principios del pasado siglo, una de las principales herramientas de lucha frente a las infecciones bacterianas tanto en medicina humana como veterinaria. Hasta tal punto esto es así que la búsqueda de nuevas moléculas cada vez más eficaces ha sido uno de los grandes retos de la ciencia. Sin embargo, conforme se avanzaba en el descubrimiento de un antibiótico efectivo, las bacterias eran capaces de desarrollar rápidamente mecanismos que les permitieran evitar su efecto. Esa capacidad de superar la acción de los antibióticos por parte de las bacterias se ha visto influenciada, en ocasiones, por el uso excesivo de los mismos tanto en el entorno humano como animal (usados hasta el año 2006 como promotores de crecimiento en producción intensiva de diversas especies animales), lo que ha llevado a la pérdida de parte de su valor terapéutico y a la aparición de bacterias resistentes o multiresistentes (Neu, 1992; Castillo y cols, 2007).

*Correspondencia:

Dr. Carmelo Ortega,
Medicina preventiva y Policía sanitaria,
Departamento de Patología Animal,
Facultad de Veterinaria,
Universidad de Zaragoza,
50013 Zaragoza (España)
Tel. +34
Fax. +34
e-mail: epidemio@unizar.es

¿Realidad actual o un problema para el futuro?

**Carmelo Ortega, María del Carmen
Simón y José Luis Alonso**
Medicina Preventiva y Policía Sanitaria.
Departamento de Patología Animal.
Facultad de Veterinaria,
Universidad de Zaragoza.
epidemio@unizar.es

La aparición de resistencias ligadas al uso de antibióticos en veterinaria tiene repercusiones no solo para la solución de enfermedades en sanidad animal sino también para la salud pública por varias razones: el paso de residuos de los antibióticos a la cadena alimentaria, la transmisión directa de microorganismos zoonóticos (transmisibles de los animales al hombre y viceversa) resistentes a los antibióticos desde los animales al hombre, o la transmisión de microorganismos ubicuos (conviven habitualmente con los seres vivos sin desencadenar enfermedades) de los animales al hombre y la transferencia de genes de resistencia de estos microorganismos a otras bacterias patógenas directas para el propio hombre, es decir, actuando como vectores de la resistencia (Van Den Bogaard y Stobberingh, 2000; Prescott y cols, 2002; Webber, 2003).

Esta situación ha hecho que la resistencia a los antibióticos haya pasado a ser considerada en el entorno sanitario por algunos países (especialmente los nórdicos) y por diversos organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), como un desafío mundial por dos motivos: por un lado la capacidad de las bacterias de transmitir información genética sobre resistencia, y por otro lado, la globalización, que facilita enormemente la posibilidad de difundir esas resistencias en cortos períodos de tiempo (Neu, 1992; Andrews, 2003).

Prueba de que estamos ante un problema serio para la SANIDAD GLOBAL (humana y veterinaria) son los resultados de una encuesta realizada recientemente por la OIE que ha evidenciado que el 64 % de los países encuestados reconocen tener resistencia a los antibióticos en bacterias que pueden compartir los hombres y los animales, especialmente en microorganismos como *Salmonella spp*, *Campylobacter spp*, *Staphylococcus spp* o *E. coli*, microorganismos todos ellos que pueden estar detrás de graves enfermedades en el hombre (en gran medida por su carácter zoonótico). Al hecho del riesgo que supone para la Salud Pública la existencia de bacterias de origen animal resistentes, se suma el que, una vez aparecida la resistencia, pasa a ser un fenómeno persistente a largo plazo, es decir, se prolonga en el tiempo incluso una vez que ha cesado el contacto con el antibiótico.

Dentro del amplio espectro de bacterias que han ido adquiriendo resistencia a los antibióticos en los últimos años, hay que destacar a *Staphylococcus aureus*, y muy especialmente el grupo de los resistentes a la meticilina (MRSA) por su importancia en medicina humana como microorganismos asociados a patologías nosocomiales de tipo hospitalario (HA-MRSA). Junto a esa resistencia a la meticilina cada vez es más frecuente observar resistencia a otros antibióticos lo que genera algunos casos de multiresistencia. De hecho, los programas de farmacovigilancia actual consideran a algunos de esos antibióticos como indicadores de resistencia para el hombre: meticilina (como penicilina de referencia en este grupo de bacterias), oxacilina o vancomicina.

Sin embargo, con el tiempo se ha ido observando que el desarrollo de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina no era un fenómeno exclusivo del entorno hospitalario, ya que se han descrito casos en los que el contacto con hospitales no existía: son los denominados *S. aureus* resistentes a meticilina adquiridos en la comunidad (CA-MRSA) y en los que parece que diversas poblaciones animales como el cerdo, perro o algunos rumiantes, podrían estar desempeñando un papel importante como reservorios y vectores de esa resistencia para en hombre (Duquette y Nuttall, 2004; Van Duijkeren y cols, 2008).

La importancia de *S. aureus* en medicina humana hace que esta bacteria forme parte de diversos programas de vigilancia a nivel internacional como son el programa ARPAC de la Unión

Europea (Antibiotic Resistance Prevention and Control, http://www.abdn.ac.uk/arpac/ARPAC_ES.pdf), el proyecto GEIH-GEMARA SARM- 2003 desarrollado en España para el estudio de *S. aureus* resistente a meticilina (<http://www.seimc.org/grupos/geih>) o los diferentes programas de la propia Agencia Europea de Evaluación de Productos Medicinales (EMA) (<http://www.emea.europa.eu/>).

Ya en el año 1961 se describe la resistencia a la meticilina en *S. aureus* (dos años después de su descubrimiento). A partir de ese momento los casos de resistencia en el hombre han ido aumentando, de modo que en los últimos 20 años se han observado cepas resistentes a meticilina en proporciones que alcanzan el 40 % en diversos países. Tras la aparición de resistencia a la meticilina, comenzaron a aplicarse otros antibióticos en los tratamientos frente a *S. aureus* resistente a meticilina como es el caso de penicilinas como la oxacilina o glicopéptidos como la vancomicina. Sin embargo, en 1996 se observó por primera vez la pérdida de sensibilidad a la vancomicina (Hiramatsu y cols, 1997) y en el año 2002 se detectaron las primeras cepas totalmente resistentes a la misma. Por otro lado, en estudios realizados a partir del año 2001 se pone de manifiesto la resistencia de *S. aureus* a la oxacilina, evidenciando además que las cepas resistentes a este último antibiótico son las que llevan asociados los fenómenos más importantes de multiresistencia en el hombre. Las asociaciones de resistencias a los antibióticos comenzaron a detectarse con frecuencia a partir de ese momento y así han ido apareciendo cepas de *S. aureus* con resistencia múltiple a antibióticos tan diversos como el cloranfenicol, las tetraciclinas, los macrólidos, las lincosamidas, los aminoglucósidos (gentamicina) e incluso a las quinolonas (Cercenado y cols, 1996; Aubry-Damon y cols, 1997; Hiramatsu y cols, 1997).

Pero el problema no se limita a la medicina humana, ya que las cepas de *S. aureus* resistentes a los antibióticos de las poblaciones animales podrían desempeñar un papel clave en la transmisión de esa resistencia al hombre, bien a través de la cadena alimentaria (en animales de producción) o bien por el propio contacto directo (en animales de compañía) (Andrews, 2003; Smith y Johnson, 2003), pasando a ser, por tanto, un problema ligado a la salud pública veterinaria.

Todo esto pone de manifiesto la necesidad de llevar a cabo planes de vigilancia conjunta que permitan conocer los niveles de resistencia y sensibilidad a los antibióticos en *S. aureus* aislados en las diferentes especies animales, para así valorar el riesgo que pueden suponer para la salud pública como transmisores de aquellas resistencias al hombre. Junto a la vigilancia, se han promovido, en los últimos años, otras iniciativas como la de preservar determinados antibióticos para uso exclusivo en medicina humana, la creación de una lista de antibióticos de valor crítico en veterinaria, o el desarrollo de protocolos de uso prudente de antibióticos (Franklin y cols, 2001; Anthony y cols, 2003).

VISITE LA PÁGINA WEB DE LA SEM: www.semico.es

Encontrará información actualizada sobre congresos, reuniones, cursos y becas.

Maria del Carmen Simón Valencia

Es licenciada en veterinaria por la Universidad de Zaragoza (1979) y doctora en Veterinaria (1985). Profesora de las asignaturas Medicina Preventiva y Policía Sanitaria y Enfermedades Infecciosas de la licenciatura de veterinaria.



José Luis Alonso Martínez

Es licenciado en veterinaria por la Universidad de Zaragoza (1973) y doctor en Veterinaria (1978). Profesor responsable de la asignatura Enfermedades Infecciosas de la licenciatura de veterinaria.

El grupo forma parte de la Red de Salud Pública Veterinaria **SAPUVETNET** (programa Alfa de la UE). La red lleva trabajando varios años (tres ediciones de la convocatoria de proyectos Alfa) en actividades relacionadas con la formación y la difusión internacional de la Salud Pública Veterinaria, siendo responsables en la red del bloque de microorganismos resistentes a antibióticos.



Carmelo Ortega Rodríguez

Es licenciado en veterinaria por la Universidad de Zaragoza (1987) y doctor en Veterinaria (1993). Profesor responsable de la asignatura Medicina Preventiva y Policía Sanitaria de la licenciatura de veterinaria y del módulo de Medicina Preventiva en el *Erasmus Course on Animal Production and Veterinary Public Health*. Es miembro "de facto" del *European College of Veterinary Public Health*.

EL CASO DE *Staphylococcus aureus* AISLADOS EN ANIMALES DE COMPAÑÍA COMO ELEMENTO PARA LA REFLEXIÓN

Como ejemplo de este desafío que representan algunas bacterias resistentes a antibióticos, presentamos una serie de resultados que pretenden introducir un elemento más de reflexión sobre lo que podría ocurrir con bacterias como *S. aureus* desde la perspectiva de la salud pública veterinaria. Se trata de resultados obtenidos en cepas de *S. aureus* aisladas en el período 2006-2007 en el Laboratorio de Patología Infecciosa de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza con muestras procedentes del Hospital Clínico Veterinario de dicha Facultad. Las cepas corresponden a aislamientos realizados en animales de compañía, perros y gatos afectados con algún tipo de patología donde sospechamos que *S. aureus* podía estar asociado.

La información presentada no debe entenderse como un estudio científico, ya que son una serie de datos preliminares obtenidos en trabajos de rutina en el laboratorio, sino como un elemento de apoyo a la comprensión del problema basado en nuestra experiencia y una base para el desarrollo de futuros proyectos.

Las muestras se obtuvieron mediante hisopos a partir de aparato digestivo, respiratorio, reproductor y oído en función de la patología de que se trataba. Las cepas fueron aisladas en los medios de cultivo Agar Sangre y Agar Manitol e identificadas mediante observación microscópica, pruebas bioquímicas y galerías API 20 *Staph*. El estudio de la sensibilidad a los antibióticos se realizó por el método de difusión en disco de Kirby-Bauer.

Los antibióticos evaluados fueron: vancomicina (30 mg), oxacilina (5 mg), meticilina (5 mg), [antibióticos de referencia para *S. aureus* en los principales programas de

vigilancia ya referenciados], amoxicilina-ácido clavulánico (30 mg), penicilina G (10 IU), eritromicina (15 mg), tetraciclina (30 mg), gentamicina (10 mg), ácido nalidíxico (30 mg), enrofloxacin (5 mg), ciprofloxacina (5 mg) y flumequine (30 mg), antibióticos que habían sido valorados por otros autores en estudios realizados con cepas de esta bacteria de origen humano y de animales de abasto.

Tras la incubación, se valoraron los halos de inhibición y se interpretaron siguiendo los criterios del estándar de la OIE (OIE, 2003), clasificando las cepas aisladas desde una perspectiva cualitativa como Resistente, Intermedio o Sensible.

Del total de 165 bacterias aisladas, 27 fueron cepas de *S. aureus*. El estudio realizado con los tres antibióticos de referencia para los principales programas de vigilancia (meticilina, oxacilina, vancomicina) puso de manifiesto que la prevalencia de resistencia a la meticilina era del 22,2 %, siendo las proporciones de resistencia para la oxacilina del 7,4 % y del 11 % para la vancomicina.

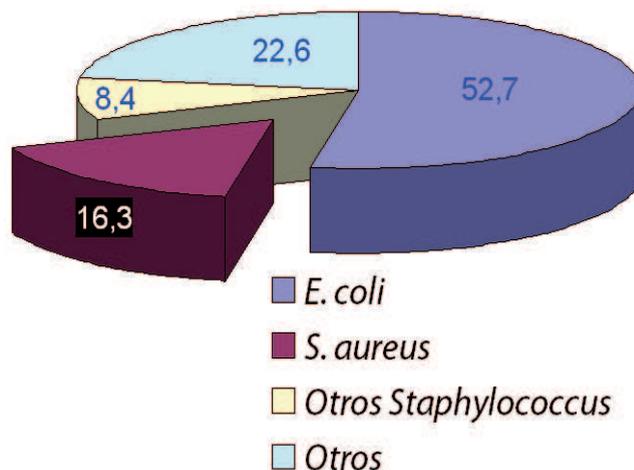


Figura 1. Frecuencia de bacterias aisladas en el estudio (%).

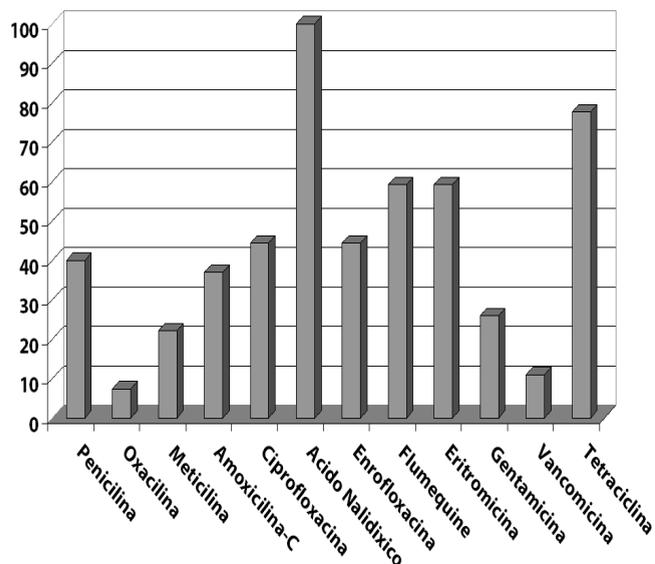


Figura 2. Resistencia a los antibióticos testados en las cepas aisladas de *S. aureus*.

Simultáneamente, se observaron muy altas prevalencias de resistencia en el caso de otros antibióticos como la tetraciclina (77,7 %) o los macrólidos como la eritromicina (59,2 %). Por el contrario, fueron más bajas en el caso de aminoglucósidos como la gentamicina (25,9 %). Dentro de las familias de las quinolonas y de las penicilinas se apreciaba una mayor variabilidad de resultados. Así, en el caso de las quinolonas/fluorquinolonas variaba entre antibióticos como el ácido nalidixico, con un 100 % de cepas resistentes, hasta la enrofloxacina o la ciprofloxacina, con un 44,4 % de cepas resistentes, pasando por el valor intermedio de flumequine, el 59,2 %. En el caso de las penicilinas, se observaron prevalencias de resistencia intermedias, especialmente en el caso de la penicilina G (40 %) y la amoxicilina [aminopenicilina] (37 %), y muy bajas en el caso de la oxacilina (7,4 %).

La posibilidad de que exista multiresistencia para esos antibióticos de referencia (meticilina, oxacilina, vancomicina) parece reducida a día de hoy, ya que ninguna de las cepas aisladas ha presentado resistencia simultánea a los tres antibióticos. Además, solo 3 de las 27 cepas de *S. aureus* aisladas han presentado resistencia simultánea a dos de estos tres antibióticos.

De estos resultados, entendidos siempre como orientativos si atendemos al origen de los muestreos, podemos considerar que la situación observada para animales de compañía tiende a ser similar a lo que se describe para el hombre y los animales de abasto, ya que entre los *S. aureus* aislados del hombre se han descrito altas proporciones de cepas resistentes a las penicilinas, hasta un 90 % según algunos autores, mientras que en poblaciones de animales de abasto se han detectado resistencias a las mismas algo más bajas, ya que oscilan entre un 71,4 %, y un 57,1 %, (Panagiota y cols, 2005). Respecto a las quinolonas, antibióticos de uso habitual en medicina humana y veterinaria, al igual que ha ocurrido con nuestras cepas, los diferentes

autores también observan gran variabilidad de resultados del antibiótico en concreto para especies animales de abasto (Phuong, 2003; Panagiota y cols, 2005).

Estos resultados sugieren que la situación de resistencia a algunos de los antibióticos que son utilizados con cierta frecuencia en sanidad animal se encuentra en prevalencias elevadas, lo que nos hace pensar en la necesidad de replantearse las estrategias de uso de los mismos en los tratamientos de procesos donde *S. aureus* está involucrado con el fin de reducir posibles riesgos para la salud pública, ya que los resultados obtenidos para antibióticos como la meticilina en diferentes estudios en el hombre y animales sugieren que se podrían estar compartiendo dichas cepas entre ambos.

Muchas de las cepas de *S. aureus* aisladas en el hombre pertenecientes al grupo MRSA y que presentan a la vez resistencia a la oxacilina suelen ser multiresistentes para el resto de penicilinas, siendo por el contrario poco frecuente que resulten resistentes también a la vancomicina, razón por la cual hoy en día se considera a este antibiótico como alternativa de elección para tratar procesos causados por MRSA (Hiramatsu y cols, 1997; Guardabais y cols, 2005).

Podemos concluir por tanto que, actualmente, el problema de la resistencia a los antibióticos es un hecho presente en las poblaciones animales que están en contacto continuo con el hombre, y por tanto constituyen un desafío extremo para el futuro si no somos capaces de detener el fenómeno en el presente. Se hace necesaria, por tanto, una vigilancia epidemiológica más intensa de la situación de resistencia a antibióticos y una intensificación de las normas de uso prudente de los mismos que permitan mejorar aquellas situaciones de resistencia en animales que puedan conllevar el paso al hombre de las bacterias resistentes gracias al papel que aquellos desempeñan como vectores.

BIBLIOGRAFÍA

- Andrews B. Antimicrobial use in animal husbandry and its relationship to resistant bacteria in human health. En: OIE International Standards on Antimicrobial Resistance. París. 2003; Pp: 85-88.
- Anthony F, Acar J, Franklin A, Gupta R, Nicholls T, Tamura Y, Thompson S, Threlfall EJ, Vose D, Van Vuuren M y White DG. Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine. En: OIE International Standards on Antimicrobial Resistance. París. 2003; Pp: 249-267.
- Aubry-Damon H, Legrand P, Brun-Buisson C, Astier A, Soussy CJ y Leclercq R. Reemergence of gentamicin-susceptible strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: Role of an infection control program and changes in aminoglycoside use. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 25: 647-653.
- Castillo FJ, Seral C, Pardos M, Millán ML y Pittart C. Prevalence of fecal carrying ESBL-producing Enterobacteriaceae in hospitalized and ambulatory patients during two non-outbreak periods. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2007; 26: 77-78.
- Cercenado E, Sanchez-Carrillo C, Alcalá L y Bouza E. Grupo de trabajo para el estudio de estafilococos. Situación actual de la resistencia a *Staphylococcus* en España. Cuarto estudio nacional. *Rev. Clin. Esp.* 1996; 197: 12-18.

- Duquette RA y Nuttall TJ. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in dogs and cats: an emerging problem?. *J. Small Anim. Pract.*. 2004. 45: 591-597.
- Franklin A, Acar J, Anthony F, Grupta R, Nicholls T, Tamura Y, Thompson S, Threlfall EJ, Vose D, Van Vuuren M, White D,G, Wegener H.C. y Costarrica, M.L. Antimicrobial resistance: harmonisation of national antimicrobial resistance monitoring and surveillance programmes in animals and in animal-derived food. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 2001; 20 (3): 859-870
- Guardabais L, Baptiste KL, y Lloyd DH. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in companion animals; Anthroozoonosis, zoonosis or both?. Conference of the European College of Veterinary Public Health. Glasgow, 2005. November 25th-26th.
- Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T y Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strains with reduced vancomycin susceptibility. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997; 40: 135-136.
- Neu HC. The crisis in antibiotic resistance. *Science.* 1992; 257: 1064-1073.
- OIE (World Organization for Animal Health). Laboratory methodologies for bacterial antimicrobial susceptibility testing. En: International Standards on Antimicrobial Resistance. Paris. 2003; Pp: 29-39.
- Panagiota G, Chrissanthy P, Vangelis E, Stamatina L y Anestis M. Antibiotic resistance of bacterial strains isolated from milk and meat. Conference of the European College of Veterinary Public Health. Glasgow. 2005; November 25th-26th.
- Phuong TTT. Cases of antimicrobial resistance to some pathogens in Vietnam. In: International Standards on Antimicrobial Resistance. Paris. 2003; Pp: 211-215.
- Prescott JF, Baggott J y Walker R.D. Terapéutica antimicrobiana en medicina veterinaria. Editorial Intermédica. 2002.
- Smith DL y Johnson JA. Antibiotic use in animals and the emergence of antibiotic resistance in human commensal microbes and zoonotic pathogens. OIE. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for terrestrial Animals. OIE International Standards on Antimicrobial Resistance. Paris. 2003; Pp: 72.
- Van Den Bogaard AE y Stobberingh EE. Epidemiology of resistance to antibiotics links between animals and humans. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2000; 14: 327-335.
- Van Duijkeren E, Houwers DJ, Schoormans A, Broekhuizen-Stin MJ, Ikawaty R, Fluit AC y Wagenaar JA. Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus intermedius* between humans and animals. *Vet. Mic.* 2008. 128. 1-2: 213-215.
- Webber JJ. Antimicrobial resistance: monitoring the quantity of antimicrobials used in animal husbandry. En: OIE International Standards on Antimicrobial Resistance. Paris. 2003; Pp: 123-127.