

Uso de antibióticos en ganadería y su influencia en la antibiorresistencia en humanos

ANTIBIOTIC USE IN LIVESTOCK AND ITS IMPACT ON ANTIBIOTIC RESISTANCE IN HUMANS

Manuel J. PÉREZ GIRÁLDEZ, María de los Ángeles VÁZQUEZ CORPAS

Área de Gestión Sanitaria Norte de Málaga. Av. Poeta Muñoz Rojas s/n, 29200 Antequera, Málaga, España. Correo-e: giraldez8@gmail.com

RESUMEN

A falta de una más profunda y amplia valoración del riesgo caso por caso, cada vez hay más indicios y certezas sobre la implicación del uso de antibióticos en ganadería en el problema de la resistencia a antibióticos en humana; si bien lo correcto es interpretar el fenómeno de manera circular en lugar de lineal, con influencia mutua y cruzada. Tras un recorrido sobre la historia del problema en Europa, se aborda en este trabajo el estado de situación general, especialmente de la española, y las expectativas que se abren tras la aplicación de determinadas medidas.

Palabras clave: Antibióticos, ganadería, antibiorresistencia humana, medidas.

ABSTRACT

In the absence of a deeper and wider assessment of the risk per case, there are increasing indications and certainties about the implication of the use of antibiotics in livestock in the problem of antibiotic resistance in the person; although the correct thing is to interpret the phenomenon in a circular way instead of linear, with mutual and crossed influence. After a journey through the history of the problem in Europe, the state of the general situation, especially of the Spanish one, was raised in this work, and the expectations that are opened by the application of some measures.

Keywords: Antibiotics, livestock, human antibiotic resistance, measures.

INTRODUCCIÓN

El uso de los antibióticos en el ámbito ganadero y su influencia en el alarmante aumento de la antibiorresistencia en humanos es un asunto controvertido por la dificultad que entraña establecer una relación basada en el análisis de riesgos, si bien cada vez se avanza más en la vinculación entre ambos fenómenos.

La cría intensiva de ganado proporciona las condiciones idóneas para la aparición y difusión de enfermedades infecciosas. Por ello se emplean antibióticos de tres modos: como promotores del crecimiento, como agentes metafiláxicos (tratamientos antibióticos “en masa” a colectivos animales en determinadas situaciones) y en el tratamiento de enfermedades infecciosas establecidas.

En los años cuarenta se demuestra que bajas dosis de antibióticos aumentan el índice de conversión en los animales de abasto (3-4% en el caso del pollo, 5-6% en el cerdo e incluso un 10% en el vacuno). Ello induce un aumento en el empleo de determinados antibióticos como promotores del crecimiento, que se incrementa considerablemente en los años sesenta con el boom de la ganadería intensiva.

En 1968 aparece en el Reino Unido el informe Swann, que propone la limitación en el empleo de promotores del crecimiento.

En las décadas de los setenta y ochenta continúa la tendencia, si bien se establecen las primeras medidas de control. Así, en 1989 se implanta, por parte del MISACO, el PNIR (Plan Nacional de Investigación de Residuos), mediante el cual se investigan residuos químicos, entre ellos los antibióticos, en los alimentos.

Posteriormente, ya en los noventa, se dictan las primeras normativas restrictivas y se establecen limitaciones a los antibióticos promotores del crecimiento.

En la Unión Europea se prohíbe el uso de avoparcina (1997), bacitracina, espiramicina, tilosina y virginiamicina (1999), y el resto en 2006. Por su parte, el Reglamento 2377/90, modificado por Reglamento (CE) 470/09 del Parlamento Europeo y el Consejo de 6 de Mayo, establece los límites máximos de residuos en alimentos.

El problema que supone la antibiorresistencia es de tal magnitud que ha provocado que la Asamblea General de la ONU se haya reunido para tratar el asunto (por motivos sanitarios, sólo lo había hecho para el SIDA y el Ébola) y su abordaje encaja perfectamente en los objetivos de One Health Initiative, iniciativa que aboga por la integración de esfuerzos y estrategias interprofesionales (principalmente médicos y veterinarios) y que es suscrita por importantes asociaciones profesionales sanitarias (Asociación Médica de Norteamérica, Academia de Pediatría, Asociación de Medicina Veterinaria, Centro de Control y Prevención de Enfermedades, Sociedad Americana de Enfermedades Tropicales...).

VALORACIÓN DEL RIESGO: SOSPECHAS Y CERTEZAS

El antibiótico avoparcina fue prohibido porque los animales tratados desarrollaban enterococos resistentes a glicopéptidos. Los enterococos resistentes a glicopéptidos (entre los que se encuentra la vancomicina), provocan en el hombre infecciones hospitalarias mortales,¹ si bien surgían dudas derivadas del hecho de que en EEUU, donde la avoparcina no se empleó jamás, la incidencia de la resistencia a glicopéptidos en humana era mayor que en Europa.

Recientemente, se ha señalado a los perros como origen: los datos de secuenciación del genoma completo sugieren que el VRE enterococo resistente a vancomicina, podría haber evolucionado a partir de *E. faecium* resistente a ampicilina de los perros.²

Para combatir enterococos fecales resistentes a vancomicina, se empezó a utilizar Synarcid (estreptograminas A y B). Por tratarse de una estreptogramina, similar a la virginiamicina, ésta fue prohibida aplicando el principio de precaución. Pero en EEUU y en Canadá se hicieron estudios que demostraban que el 99,8% de los aislamientos clínicos de *E. faecium* era sensibles a Synarcid, después de tres décadas utilizando virginiamicina en animales. La asociación de resistencia cruzada entre ambos no era consistente.^{3,4}

Ante la dificultad para valorar el riesgo, en algunas decisiones prevaleció la aplicación del principio de precaución. Recordemos que en Europa las primeras prohibiciones se aprobaron en contra de la opinión del Comité Científico de Nutrición Animal.

No obstante, poco a poco se abren paso las evidencias acerca de lo acertado de las limitaciones al uso de antibióticos en el ámbito ganadero.

En Suecia se prohibieron todos los APC en 1986, y se clasificaron como medicamentos veterinarios sujetos a prescripción. Por ello es allí donde durante más tiempo se han criado animales sin promotores del crecimiento y de donde proceden gran parte de las investigaciones al respecto. En principio, tras la medida se incrementó la incidencia de determinadas enfermedades contagiosas, con el consiguiente riesgo de aparición de zoonosis, lo que obligó a volver a emplear virginiamicina, tilosina y otros antibióticos en dosis terapéuticas. Pero con buen manejo y programas de control de *Salmonella* y *Campylobacter* se recuperó el nivel productivo anterior a la prohibición y tiene la prevalencia de salmonella más baja de la UE: es el país ejemplo.

En relación con la recuperación de la sensibilidad a antibióticos por gérmenes previamente resistentes, se demostró que clortetraciclina y enrofloxacin, pero también lincomicina, tiamulina, espectinomicina y los betalactámicos perdieron entre dos y ocho veces su eficacia en ocho años para el tratamiento de enfermedades del cerdo,⁵ lo que, por otra parte, facilitaría la difusión de zoonosis. Sin embargo, se produjo la recuperación de la sensibilidad antibiótica frente a fenómenos de resistencia adquiridos por colibacilos en un periodo de seis meses después de aplicar de forma rigurosa las prácticas racionales en el uso de los antibióticos (dosis, momento y duración del pulso terapéutico).⁵

La valoración del riesgo en este tema ofrece una gran dificultad debido a su complejidad. Es preciso hacer algunas consideraciones.

En primer lugar, y en lo que respecta a la antibioterapia en ganadería y su influencia en la aparición de resistencias que afecten a humanos, se ha tendido a considerar el fenómeno de una manera lineal animal-hombre. A la luz de los conocimientos actuales, se impone una visión circular, con el medio ambiente como vínculo entre el animal y hombre: el abuso de antibióticos por parte de la especie humana y la eliminación consecuente al medio, implica en ocasiones la amplificación del problema en el ámbito animal. Así lo demuestra la aparición de fenotipos resistentes de *Salmonella typhimurium* DT104: dentro de *S. typhimurium*, hay un subgrupo, el DT 104, caracterizado por presentar resistencia a ampicilina, cloranfenicol, estreptomomicina, sulfonamidas y tetraciclinas, y por su fagotipo DT104. Entre los fenotipos de *S. typhimurium* DT104, los hay exclusivos de poblaciones animales, exclusivos de poblaciones humanas y comunes entre ambas; pues bien, los perfiles de resistencia que son comunes a ambas poblaciones son identificados primeramente en humanos: es improbable que la población animal sea la principal fuente de resistencia para el DT104 humano.⁶

La importancia de la eliminación de gérmenes resistentes y de antibióticos al medio ambiente cobra así un protagonismo relevante. Ello hace que, entre los alimentos, ya no sean los de origen animal los que focalicen la atención, sino también los de origen

vegetal: una investigación de la Universidad de California demostró mucha más presencia de bacterias resistentes a antibióticos (destacaban colistina y una cefalosporina) en frutas y verduras que en productos lácteos.

El caso de los carbapenémicos, betalactámicos de último recurso frente a Gram negativos multirresistentes, es paradigmático. Crece el problema de enterobacteriáceas resistentes productoras de carbapenemasa, que se aíslan en el medio ambiente y en animales, y que ya han alcanzado la cadena alimentaria (*E. coli* aislada de chirla en Italia).⁷ Aunque no son tratados por carbapenémicos, los animales representan un reservorio de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a múltiples fármacos, entre ellos los carbapenémicos, que potencialmente pueden contaminar a pacientes ambulatorios débiles.⁸

La azitromicina tiene un uso restringido en veterinaria, pues sólo se emplea en animales de compañía, lo que no ha evitado que se aíslen *Staphylococcus aureus* procedente de leche de vaca resistente a azitromicina, a pesar de que no se utiliza en ganado vacuno.

En un informe publicado por la Agencia Alimentaria Europea (EPSA) en 2017, se establecía una relación significativa entre la resistencia de *Salmonella* y *Campylobacter jejuni* frente a ciertas quinolonas y de *Campylobacter* frente a tetracilinas, en ambos casos derivadas del empleo de dichos antibióticos en ganadería (Tabla 1).

La epidemiología de la resistencia a antibióticos es compleja por lo que, en lo que respecta al empleo de antibióticos en animales, el informe referido señala mejoras a incluir en futuros estudios como una más nítida separación de datos provenientes de cada especie animal (consumo por especie) y la consideración de otros factores (comercio nacional e internacional de alimentos o animales vivos, exposición medioambiental de animales y hombre...).

Se ha asociado la metafilaxia con la aparición de ciertas resistencias,⁹ y se ha demostrado que las prácticas restrictivas reducen bacterias resistentes en animales incluso en un 39%.¹⁰

En definitiva, dada la dificultad para realizar una adecuada valoración del riesgo, se aplica el principio de precaución, si bien es deseable que cada vez en

<i>Antibiótico</i>	<i>Germen resistente</i>	<i>Por consumo humano</i>	<i>Por consumo animal</i>
Cefalosporinas de 3 ^a y 4 ^a generación	<i>E. coli</i> enteroinvasivo	Relación consistente, especialmente uso hospitalario	No relación significativa, aunque recomienda empleo restringido
Fluoroquinolonas y otras quinolonas	<i>Salmonella</i> spp <i>Campylobacter jejuni</i>	-----	Asociación significativa
Tetracilinas	<i>Campylobacter</i>	-----	Asociación significativa

Tabla 1. Informe EPSA 2017 análisis de multivariantes que asocia la antibiorresistencia con el consumo de antibióticos tanto en medicina humana como en medicina veterinaria.

<i>Tratamiento térmico</i>	<i>Termorresistencia de betalactámicos y tetracilinas en leche tratada</i>
83° C 10'	Reducción de actividad en un 20%
120° C 20'	Reducción de actividad entre 65-92%
140° C 10''	Reducción 7-21% para betalactámicos y 27-39% para tetracilinas

Tabla 2. Tomado de Berruga y cols. (2007).

Cantidad de antibióticos en miligramos por kilo de carne. Datos de 2014.

País	Cantidad de antibióticos (mg/kg)
España	418,8
Chipre	391,5
Italia	332,4
Portugal	201,6
Hungría	193,1
Bélgica	158,3
Alemania	149,3
Polonia	140,8
Croacia	114,8
Rumanía	109,0

Figura 1. Países que usan más antibióticos en animales (Fuente: ESVAC).

mayor medida, las decisiones sean tomadas en mayor medida en función de las certezas obtenidas.

Otro aspecto a considerar es el papel de los antibióticos presentes en los alimentos en el fenómeno, debido a estabilidad térmica. En camarones sin eviscerar se detectó ciprofloxacina tras una cocción por encima de los 105°C y en carne de cerdo cocinada, así como en productos elaborados (jamones) persistían concentraciones importantes de sulfametazina,^{11,12} al igual que ocurría en leche tratada térmicamente (Tabla 2).¹³

RESPUESTAS AL USO DE ANTIBIÓTICOS EN GANADERÍA

Como demuestran diversas investigaciones, es preciso limitar el empleo de antibióticos en ganadería. En 2009, el gobierno holandés estableció como objetivo la reducción en el uso de antibióticos en animales de renta de un 50% para 2013 y de un 70% para 2015. Se ha establecido un monitoreo y tomando muestras de *E. coli* de pollo, cerdo, ternera y leche se ha comprobado el índice de resistencia a varios antibióticos (ciprofloxacina, cefotaxime, ampicilina y tetraciclinas). El índice de resistencia se ha mostrado significativamente menor en 2014 que en 2009.¹⁴

En España se ha logrado un acuerdo en 2016 entre los responsables del Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos y los sectores aviar y porcino para eliminar el empleo de colistina. La colistina es un polipéptido utilizado en aves y cerdos frente a salmonelosis y colibacilosis. El gen *mcr-1* de resistencia ha sido detectado en el 21% de aislamientos animales y en el 1% de pacientes de hospital con infección. Para la OMS, la resistencia a colistina reviste una importancia crítica, por lo que recomienda la vigilancia e investigación epidemiológica integradas en medicina y veterinaria para detectar microorganismos resistentes *mcr-1*, en lo que supone una aplicación de la idea One Health Initiative. Tras el acuerdo aludido, el uso de este antibiótico en la práctica veterinaria en los sectores aviar y porcino en España casi ha desaparecido y se ha

optado por otras alternativas terapéuticas. Es de esperar una limitación en el grado de resistencia en humana, si bien aún no hay estudios realizados al respecto.

Existen alternativas a los antibióticos para incrementar la rentabilidad de las explotaciones ganaderas, que incluyen mejoras en los programas vacunales y en el manejo: probióticos, prebióticos, enzimas, floras comensales a base de bacterias lácticas y subtilis aplicadas por nebulización, uso de bacteriófagos ...

Según los datos de 2014 de la Comisión Europea, España encabezaba la lista de países con más consumo de antibióticos en

veterinaria y también en humana (Figura 1). En este aspecto se han producido importantes cambios en el área veterinaria.

En primer lugar, la receta veterinaria supone poner en manos de los profesionales una herramienta que dificulta la venta de medicamentos directamente por agentes comerciales, con lo que el criterio técnico sustituye el criterio comercial.

Por otra parte, juega un importante papel la concienciación de las empresas ganaderas de amplia implantación, conocidas como integradoras. Estas empresas integran a un gran número de ganaderos, a los que aportan servicios veterinarios, incluyendo los medicamentos que el técnico decida aplicar, con lo cual el ganadero no medica ya por su cuenta, lo que reduce en un menor consumo de medicamentos. Prueba de esta buena voluntad es el casi nulo uso que se hace del antibiótico colistina.

Aún así, la situación mejoraría si dichas empresas estuvieran obligadas a disponer de un número de veterinarios acorde al número de explotaciones vinculadas y a la dispersión geográfica de las mismas.

En cuanto a las actuaciones llevadas a cabo por los servicios oficiales de Protección de la Salud, destacan las derivadas del PNIR (Plan Nacional de Investigación de Residuos) y las del Plan del Sector Lácteo. En ambas se contempla el control de la presencia de antibióticos en los alimentos y es una evidencia que los casos positivos disminuyeron significativamente con respecto a años anteriores.

CONCLUSIONES

Si bien persisten incertidumbres, en Europa se aplica el *Principio de Precaución*.

Es precisa una investigación más amplia y profunda, pues se reconoce desde diversos ámbitos que habría que disponer de más datos para proceder a una adecuada valoración del riesgo y poder actuar más con certezas que con la aplicación del principio de precaución.

Hay datos alentadores sobre la posible reversibilidad del fenómeno, pero superados por las previsiones de un incremento en el empleo de antibióticos con “fines ganaderos” en el mundo del 53% hasta 2.030.

Está por ver si el abandono de la práctica conocida como metafilaxia supone un incremento de las patologías e induce en una primera fase al menos, un mayor consumo de antibióticos en aplicación terapéutica, como sucedió durante unos años en Suecia. Pero es de esperar que, al igual que allí, medidas de manejo, de selección genética y programas vacunales innovadores limiten la aparición de enfermedades infecciosas con la consecuente disminución en la aplicación de antibióticos. Un informe tras una misión llevada a cabo en 2.016 por la Dirección General de Salud y Seguridad Alimentaria de la Comisión Europea para la investigación del uso prudente de antibióticos en España muestra que los modos de empleo de antibióticos están cambiando favorablemente.

BIBLIOGRAFÍA

1. DANMAP, 1997. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark.
2. Kahn LH, 2017. Antimicrobial resistance: a one health perspective. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 111:255-260. doi: 10.1093/trstmh/trx050.
3. Jones, R.N., C.H. Ballow, D.J. Biedenbach, J.A. Dienhardt and J.A. Shentag, 1998. Antimicrobial activity of quinupristin/dalfopristin (RP 59500, Synercid) tested against over 28,000 recent clinical isolates from 200 medical centers in the United States and Canada. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*, 30:437-451.
4. McDonald, L.C., S. Rossitier, C. Mackinson, Y.Y. Wang, S. Johnson, M. Sullivan, R. Sokolow, E. Debees, L. Gilbert, J.A. Benson, B. Hill and F.J. Angulo, 2001. Quinupristin-Dalfopristin-resistant *Enterococcus faecium* on chicken and in human stool specimens. *New England Journal of Medicine*, 345:1155-1160.
5. www.elsitioporcino.com/articles/2575/diarrea-en-cerdos-y-la-resistencia-antimicrobiana/
6. Alison E. Mather, Louise Matthews, Dominic J. Mellor, Richard Reeve, Matthew J. Denwood, Patrick Boerlin, Richard J. Reid-Smith, Derek J. Brown, John E. Coia, Lynda M. Browning, Daniel T. Haydon, Stuart W. J. Reid. Published 16 November 2011. doi: 10.1098/rspb.2011.
7. Roschanski N, Guenther S, Vu TTT, Fischer J, Semmler T, Huehn S, Alter T, Roesler U, 2017. VIM-1 carbapenemase-producing *Escherichia coli* isolated from retail seafood, Germany 2016. *Euro Surveill.* 22 (43). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.43.17-00032.
8. Haenni M, Bour M, Châtre P, Madec JY, Plésiat P, Jeannot K. 2017. *Front Microbiol.* 29:1847. doi: 10.3389/fmicb.2017.01847.
9. <http://racve.es/files/2013/03/2007-02-10-Discursoringreso-D.-Arturo-Ram%C3%B3n-Anad%C3%B3n-Navarro.pdf>
10. Karen L Tang, Niamh P Caffrey, Diego B Nóbrega, Susan C Cork, Paul E Ronksley, Herman W Barkema, Alicia J Polachek, Heather Ganshorn, Nishan Sharma, James D Kellner, William A Ghali Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food-producing animals and human beings: a systematic review and meta-analysis.
11. Luis E. Guzmán, Clemente Granados y Diofanor Acevedo, 2014. Effect of cooking in the concentration of ciprofloxacin in shrimp culture. *Inf. Tecnol.* vol. 25 no.1 La Serena. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-07642014000100014>.
12. Haydé Hayamaí González Carrillo, Angélica Espinosa Plascencia, Germán Cumplido Barbeitia, María del Carmen Bermúdez Almada. 2004. Estabilidad de sulfametazina en carne y productos cárnicos de cerdo tratados térmicamente Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM Veterinaria México. 35 Abril-Junio 2004
13. Berruga I, Zorraquino M A, Beltran MC, Althaus RL, Molina MP, 2010. Efecto del calentamiento sobre la actividad antimicrobiana de betalactámicos y tetraciclinas en la leche. Universidad de Bolonia - Italia, 2007. *Revista Mundo Láctico y Cárnico* Enero/Febrero 2010.
14. Havelaar AH, Graveland H, van de Kasstelee J, Zomer TP, Veldman K, Bouwknegt M, 2017. A summary index for antimicrobial resistance in food animals in the Netherlands. *BMC Vet Res.* 13:305. doi: 10.1186/s12917-017-1216-z.