

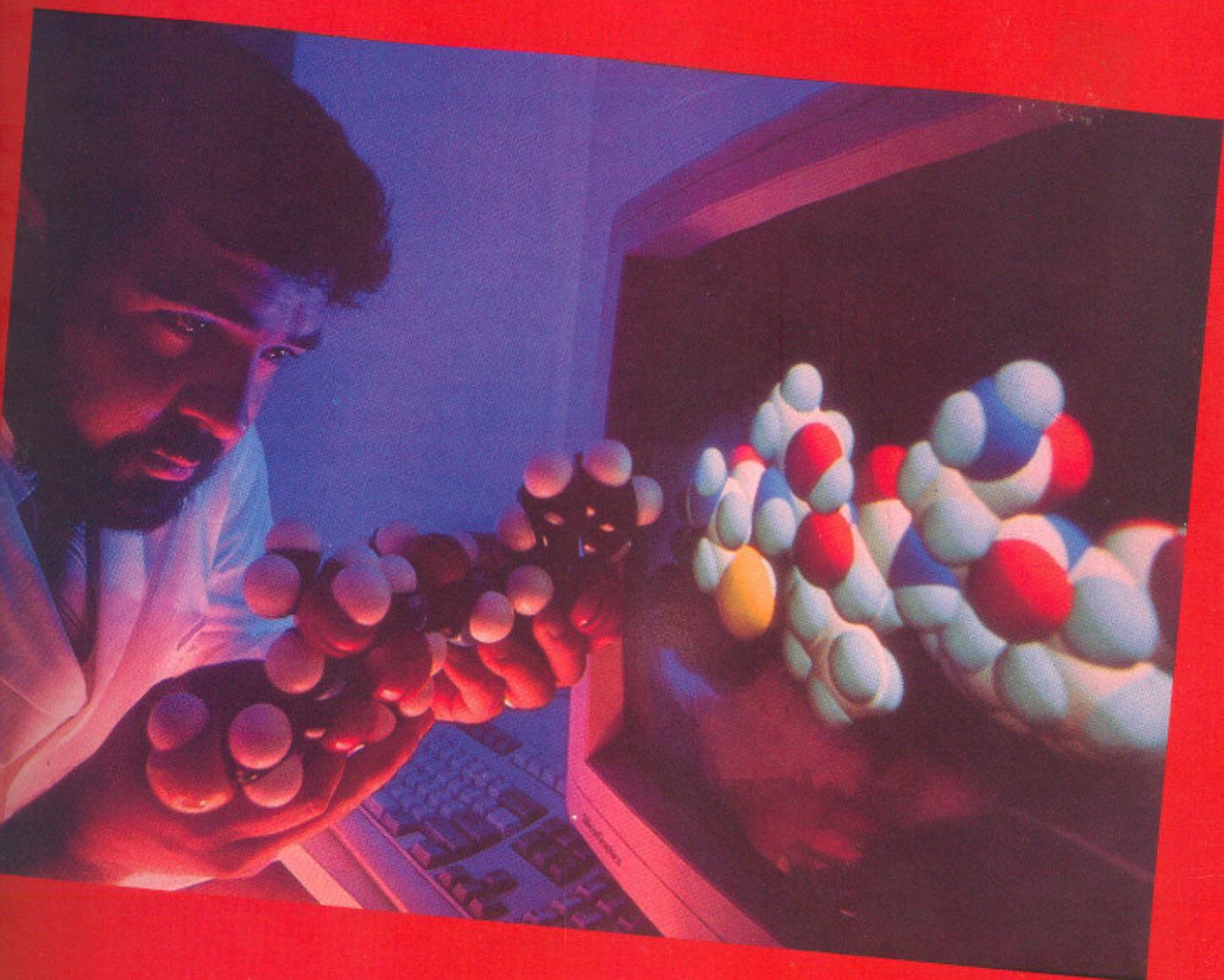
SANIDAD ANIMAL

RACIONALIZACIÓN EN TERAPIA ANTIBIÓTICA

IVÁN DARIO RODRÍGUEZ V.

Médico Veterinario Universidad Nacional

Gerente Técnico División Veterinaria SCHERING-PLOUGH S.A.



RACIONALIZACIÓN EN TERAPIA ANTIBIÓTICA

Los animales y el hombre mueren de enfermedades infecciosas ante las cuales y en forma general, las resiste bien y más cuando se empieza a tomar antibióticos antes que los microbios debiliten algún sistema vital.



Los primeros en utilizar la terapia antiinfecciosa fueron nuestros ancestros los indígenas, quienes mediante el conocimiento que se adquiere por la observación y que se transmite de generación en generación, sabían que los restos de tierra que traían los cazadores en la planta del pie los cuales acumulaban al limpiárselos al entrar a sus viviendas, después usados sobre heridas, prevenían las infecciones por la presencia de antibióticos producidos por bacterias y levaduras presentes en esa tierra.

Adicionalmente, ellos utilizaban también la miel sobre las heridas y aunque no conocían su mecanismo de acción, sí habían observado que las heridas no se infectaban y que además, cicatrizaban más rápido. Hoy sabemos que al usar miel o panela sobre una herida, se produce una reacción química en donde la glucosa oxidasa presente en los tejidos animales y en presencia de oxígeno, cataliza una reacción en donde la glucosa se oxida a Glucunolactona y Peróxido de Hidrógeno. Este último actúa como desinfectante al destruir los microorganismos presentes en la herida por oxidación.

• Pero sólo hasta finales del siglo pasado en
• Inglaterra un médico, Lord Lister, conocido
• como "el cirujano que saneó la cirugía",
• postuló los principios de la antisepsia quirúrgica en tiempos en donde el fracaso de las
• cirugías era alto por no existir antibióticos
• para prevenir o curar infecciones postquirúrgicas. Sin embargo, un adagio popular
• que dice: "nadie es profeta en su tierra" lo
• marcó y sus conceptos no tuvieron acogida
• en la Inglaterra de fines de siglo y fueron los
• japoneses quienes llevaron a la práctica sus
• postulados al hacer bañar y usar ropa desinfectada a sus marinos, disminuyendo así en
• un gran porcentaje las infecciones en las
• heridas por bala o esquirlas de cañón, ya que
• se sabía que por la velocidad y calor desarrollados, los proyectiles son estériles y las
• infecciones que se desarrollan posteriormente en una herida se originan en bacterias
• corporales o de la ropa sucia contaminada.

• Un gran investigador a principios del siglo
• merecedor del Premio Nobel de Medicina,
• Paul Erlich, postuló los principios de la quimioterapia antibacteriana sobre los requerimientos mínimos de un antibacteriano, los
• cuales debían tener las siguientes características:

- Ser fuertemente activo contra microorganismos.
- Fácilmente absorbido.
- Tener excelente distribución en todos los tejidos.
- Ser activo en tejidos, fluidos corporales y presencia de materia orgánica.
- Tener amplio índice terapéutico.
- No permitir el desarrollo de resistencia.

Pero el mayor aporte de Erlich fue la Síntesis Química del primer antibacteriano efectivo contra el microorganismo causante de una de las mayores plagas conocidas desde la edad media: La Sífilis.

Dicho medicamento fue obtenido de un colorante al cual se le hicieron 666 variaciones químicas hasta obtener un producto efectivo que recibió el nombre de 666 o SALVARSAN.

Fue hasta 1928 cuando el ingenio de un investigador, Sir Alexander Fleming, le permitió hacer un descubrimiento que partió en dos la historia de la farmacología y por ende, de todas las ciencias médicas: La Penicilina. Es así como el hombre y el microbio comenzaron a competir por primera vez en una carrera de permanentes cambios ya que en 1946, tan sólo cinco años después de haberse extendido el uso de la penicilina con la Segunda Guerra Mundial, los médicos ya descubrieron *Staphylococcus* invulnerables a este medicamento.

En 1950 se descubre otro antibiótico, el Cloranfenicol de amplio espectro y alta eficacia, que entró a solucionar problemas como la fiebre tifoidea y encefalitis de difícil tratamiento. Sin embargo, su toxicidad en pacientes idiosincrásicos y la resistencia hicieron que disminuyera su uso poco a poco a nivel animal y humano.

Ante los crecientes problemas de resistencia de los microorganismos, los farmacólogos se las ingeniaban para inventar o descubrir más antibióticos y así los microbios fueron sometidos nuevamente por los medicamentos, pero las bacterias se reagrupaban y sus mutantes se defendían de los antibióticos que aparecían. Nuevos antibióticos, nuevas mutantes y así sucesivamente.

En general, los antibacterianos conservan una pequeña delantera y lentamente las enfermedades azotes de animales y hombre que volvían a renacer durante cierto tiempo, fueron derrotadas una y otra vez.

Los animales y el hombre mueren de enfermedades infecciosas ante las cuales y en forma general, las resiste bien y más cuando se empieza a tomar antibióticos antes que los microbios debiliten algún sistema vital.

En verdad la medicina declaró la victoria y regresó a casa muy pronto. Cada bacteria causante de enfermedad tiene ahora variantes resistentes al menos a uno de los 100 antibióticos del arsenal terapéutico. Algunas resisten a casi todo como es el caso del *Staphylococcus aureus*.

Según la CDC (Centro Federal para la Prevención y Control de las Enfermedades en Estados Unidos) en 1992, 13.300 pacientes hospitalizados murieron por infecciones bacterianas que resistieron a todos los antibióticos existentes.

MICROORGANISMOS ALIADOS DE HOMBRES Y ANIMALES

Desde que Leewenhock descubrió el microscopio y por ende la vida microscópica,

es mucho lo que se ha ido conociendo de ese submundo, pero también es muy cierto que lo que se ignora de sus comportamientos ecológicos es mucho más.

Las bacterias están presentes en toda la superficie corporal e intestinal como habitantes normales y se conocen como Flora Residente, cuya función más importante es evitar que bacterias exógenas patógenas conocidas como Flora Transitoria, colonicen y produzcan patologías.

Tal vez el ejemplo más clásico de la relación simbiótica entre microorganismos y animales se puede observar en la relación entre el huésped y su microflora gastrointestinal y entender las fuerzas que ejerce el huésped para evitar la proliferación de ciertos gérmenes, las presiones intermicrobianas que protegen al huésped al limitar el crecimiento bacteriano, los beneficios mutuos derivados de este ecosistema equilibrado y las consecuencias de su ruptura, nos permitirá un uso más racional de la quimioterapia.

La población microbiana gastrointestinal varía entre 10^3 bacterias (10^3 UFC/ml) en estómago o abomaso, hasta 10^{12} bacterias (10^{12} UFC/ml) de 400 especies diferentes a nivel de la válvula ileocecal. Las bacterias son el 25% del peso del contenido intestinal expresado en materia seca.

Las bacterias producen múltiples efectos benéficos en el animal como:

1. Prevención contra la colonización de bacterias patógenas exógenas.
2. Producción de microcinas o sustancias con acción antibacteriana para prevenir la colonización de patógenos.
3. Síntesis de ácidos grasos volátiles a partir de la fibra en rumiantes.
4. Producción de vitaminas del complejo B y vitamina K.
5. Desconjugación de ácidos biliares.
6. Metabolismo de las hormonas esteroides sexuales impidiendo su eliminación por materia fecal.

MICROORGANISMOS ENEMIGOS DE HOMBRES Y ANIMALES

Otro tipo de microorganismos diferente a los residentes del organismo son capaces de inducir enfermedad, aunque también muchas infecciones en pacientes comprometidos o septicémicos provienen de bacterias que normalmente habitan el cuerpo del huésped. Sólo el uso racional de los antibióticos permitirá la persistencia de la eficacia de estas armas con que la humanidad cuenta para el control de estos microorganismos.

LA AGRESIÓN CONTRA LOS MICROORGANISMOS

Nunca en su historia el hombre se había empeñado en una tarea de exterminio tan implacable, universal y constante contra un número tan grande y poderoso de otros seres vivientes, como lo ha hecho contra el mundo microbiano.

En la actualidad, en el mundo se usan ingentes cantidades de potentes insecticidas, antibióticos, quimioterápicos, antisépticos y fungicidas. Si pudiéramos ver y tuviéramos un claro concepto de los microbios como



Cuando una bacteria entra al organismo animal se desencadenan reacciones defensivas que tratan de limitar la infección.

seres vivos, nos sobrecogería la magnitud de la masacre que estamos realizando.

Un ataque frontal tan intenso pero también a la vez tan inespecífico contra un grupo de especies vivientes, tiene por necesidad afectar el equilibrio biológico, lo cual obliga a la naturaleza a buscar uno nuevo como siempre lo hace. Lo preocupante de lo anterior, es la excepcional magnitud del cambio que estamos provocando en forma deliberada aunque inconsciente de su importancia y lo más grave, sin que podamos prever si el nuevo equilibrio será favorable o desfavorable o incluso funesto para las especies vivientes del planeta.

Ya lo decía el Dr. Stuart Levy de la Universidad de Tufts en su libro publicado en 1992, **La Paradoja de los Antibióticos**: "El uso de los antibióticos ha estimulado cambios evolutivos sin paralelo en la historia de la biología".

RESISTENCIA BACTERIANA

El uso indiscriminado de antibacterianos sin el uso previo del laboratorio, para aislar y evaluar susceptibilidad a través de antibiogramas, está generando un grave problema de resistencia en todas las especies animales.

Problema que se magnifica cuando se realiza un manejo intensivo a nivel de galpones, porquerizas o establos ganaderos, en donde la presión de selección y los múltiples pasos que se realizan entre animales, pueden por un lado patogenizar los microorganismos y por otro lado, generar multi-resistencia a los antibióticos.

Actualmente, los microorganismos están ganando, ellos son más, mucho más viejos que nosotros y más adaptables. Parece incluso que son más astutos y sabios en términos de evolución, ya que ellos desarrollan resistencia a los antibióticos por los mismos mecanismos expuestos por Darwin para la evolu-

ción de las especies. Cuando una colonia de bacterias recibe una dosis de antibiótico la mayoría muere. Pero unas pocas por probabilidad albergan genes mutantes que las hace inmunes al antibiótico.

Las mutantes que sobreviven pasan sus genes de resistencia a su progenie (una bacteria puede generar una progenie de 16.777.220 en 24 horas). Aún más grave es el hecho de que estas bacterias resistentes comparten sus genes de resistencia con microbios no relacionados. En el medio, el microorganismo produce una sustancia química que atrae otras bacterias. Se postula que este atrayente químico actuaría en forma similar a una feromona sexual en bajas dosis y como antibiótico en altas dosis.

Al actuar el atrayente o feromona las bacterias se tocan y abren sus poros e intercambian un fragmento de ADN circular llamado plasmido, a través de una estructura bacteriana llamada INTEGRON en un proceso que sólo se puede denominar como un intercambio sexual inseguro y se conoce con los nombres de conjugación o transformación bacteriana por transposición. A través de esta clase de acoplamiento, bacterias patógenas adquieren resistencia a partir de bacterias no patógenas, en un proceso que se puede dar en doble vía entre animales y hombre. Así que aunque los antibióticos no crean genes de resistencia, fomentan rápidamente la dispersión de los genes presentes en la estructura bacteriana.

Adicionalmente, existen evidencias de que las bacterias tienen comportamientos insospechados hasta tal punto que el prestigioso microbiólogo Dr. Stanley Falkow de la Universidad de Stanford, en un artículo

publicado en una prestigiosa revista cataloga los microorganismos como "pequeños demonios inteligentes"; sustentando lo anterior en el hecho de que los gérmenes pueden llegar a ser resistentes a antibióticos ante los cuales nunca han estado expuestos. Por ejemplo, un animal recibe Tetraciclina para una infección por E.coli desarrollando resistencia no sólo a Tetraciclina sino también a otros antibióticos. Es así, como si la bacteria estratégicamente anticipara la confrontación con otro antibiótico cuando es resistente a uno. El caso anterior es un recurso de subsistencia de la bacteria conocido como resistencia cruzada a los antibióticos.



Las bacterias que producen enfermedades pueden movilizarse por estructuras externas.

FRACASOS EN LA TERAPIA ANTIINFECCIOSA

A nivel animal e incluso humano, las terapias antiinfecciosas fracasan frecuentemente por varios motivos. Por lo tanto, cualquier tratamiento que se instaure para un proceso infeccioso dado, debe cumplir estrictos requisitos farmacológicos. Si uno o más de estos requisitos falla, se corre el riesgo de recaídas (recidivas) o lo que es peor, crear un estado de cronicidad subclínica que perpetúe el agente injuriante produciéndose lesiones fibróticas, que en muchos casos generan pérdidas de tejido productivo.

Una terapia antiinfecciosa adecuada debe tener en cuenta:

- I. **Elección del antibiótico adecuado:** en cuanto a que sea el de mejor difusión al órgano afectado, para esto necesita ser un medicamento cuya molécula debe cumplir con parámetros de calidad en cuanto a tamaño, biodisponibilidad y adecuados excipientes o vehículos que garanticen su llegada a los sitios donde se necesita.
- II. **Dosis y duración adecuada:** la acción terapéutica de un antibiótico exige una dosis mínima en mg/kg durante un período de tiempo mínimo, por lo menos de 3 a 5 días.
- III. **Frecuencia adecuada:** para que un antibiótico controle bien los patógenos debe mantener una concentración mínima inhibitoria permanente con el fin de asegurar el control total de germen, la cual se obtiene administrando el antibiótico durante la frecuencia recomendada por el laboratorio productor.

IV. **Aumentar la difusión del antibiótico:** se recomienda en la mayoría de los procesos infecciosos, ayudar a la difusión del antibiótico con el uso de antiinflamatorios, buscando mejorar la circulación y, por ende, la llegada del antibiótico.

V. **Terapia concomitante:** los procesos infecciosos requieren además del antibiótico, terapias de hidratación y corrección del equilibrio ácido-básico y en algunos casos particulares se recomienda otras terapias coadyuvantes específicas.

A pesar de que los antibióticos son drogas de prescripción profesional, desafortunadamente no existe ninguna ley que controle su venta masiva y su uso desmesurado, ha hecho que los animales domésticos reciban hasta 30 veces más antibióticos tipo penicilinas y tetraciclinas que las personas.

Los antibióticos sirven para tratar y prevenir las infecciones, pero una de las principales razones por las cuales se ha incrementado su uso en veterinaria, es la capacidad de actuar como promotores de crecimiento, efecto que se logra a partir de mejorar la conversión de alimentos al mantener a raya ciertas poblaciones bacterianas intestinales que disminuyen la digestión de alimentos. La consecuencia natural de abuso en el uso de antibióticos, será indudablemente la pérdida gradual de esta batalla tan desigual, planteada contra ese poderoso ejército microscópico.

A nivel veterinario las posibilidades de transmitir resistencia son muy variadas y las podemos generar al ofrecer al mercado leche o carne de animales de reciente tratamiento, o también a través de productos o subproductos animales contaminados con bacterias

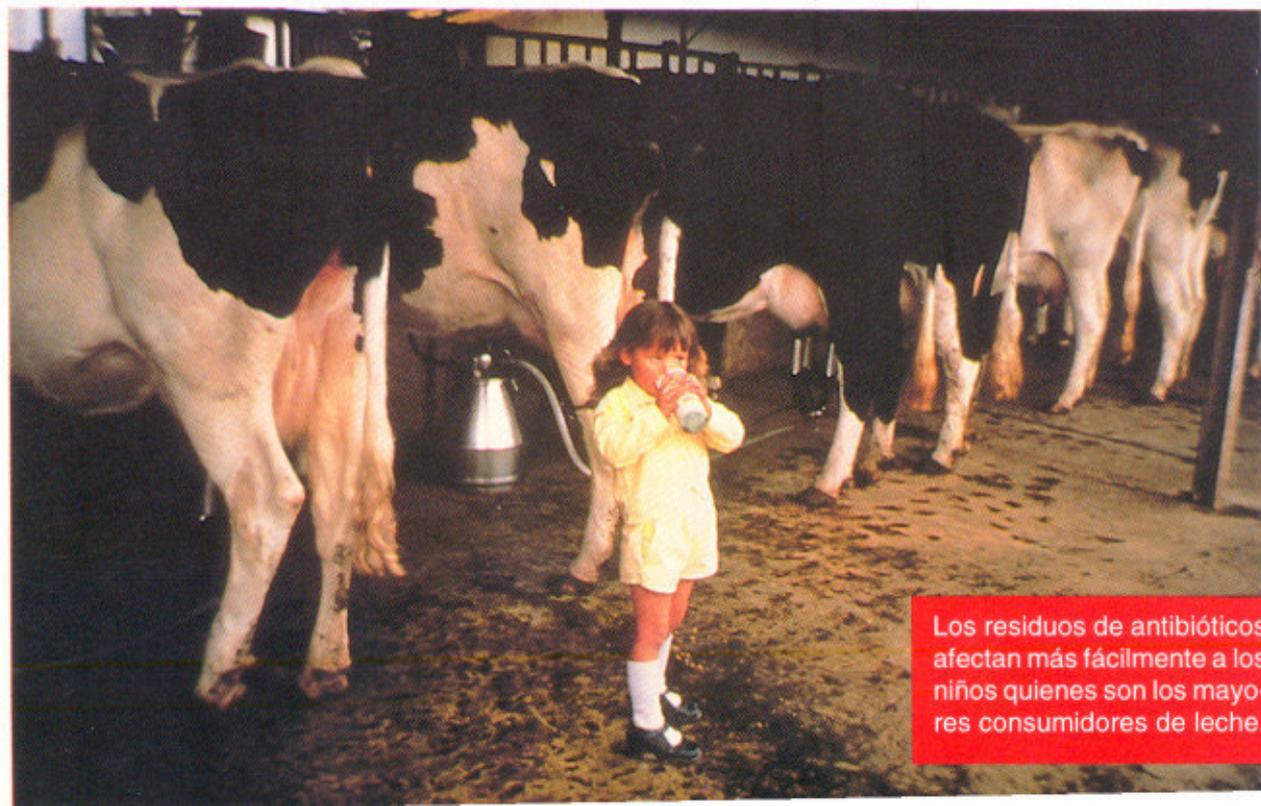
resistentes a uno o varios antibióticos. Incluso una práctica que podría tildarse de criminal de echarle antibióticos a la leche para disminuir el crecimiento bacteriano es de uso aún en algunas regiones del país.

En Estados Unidos y otros países desarrollados se permite que la leche tenga una mínima concentración de hasta 80 antibióticos diferentes usados para el tratamiento de infecciones de la ubre. Con cada vaso de leche ingerimos una pequeña cantidad de varios antibióticos. La FDA, el ente de control de fármacos más exigente de todo el mundo, fijó las concentraciones límite de antibiótico que puede contener la leche y según sus funcionarios, sólo el 1% de la leche que sobrepasa esos límites es desechada. En 1992 un estudio del General Accounting Office (GAO) del Congreso de los Estados Unidos, encontró que los diferentes estados de la Unión hace la prueba únicamente para 4 de los antibióticos regulados federalmente.

Los estudios del GAO descubrieron trazas de 64 antibióticos a niveles que comprometen la salud humana al ser potencialmente productores de resistencia en gérmenes de consumidores de leche. Si eso sucede en Estados Unidos, no queremos imaginarnos lo que está sucediendo en nuestro país.

Un estudio reciente de la Universidad de Rutgers, encontró que los residuos de antibióticos en concentraciones consideradas seguras por la FDA, aumentaron la tasa de generación de resistencia en las bacterias de 600 a 2.700 por ciento.

De lo anterior, se desprende que si no se toman medidas drásticas sobre el uso de antibióticos a nivel animal, el futuro de la lucha contra microorganismos será un fracaso. De ahí, que diversos grupos de investigadores de escuelas americanas y europeas estén luchando por generar medidas más radicales que incluyen conceptos como:



Los residuos de antibióticos afectan más fácilmente a los niños quienes son los mayores consumidores de leche.

1. Uso de antibióticos exclusivos para veterinaria diferentes a los de uso humano.
2. Sólo se permita comerciar leche libre de residuos de antibióticos.

Por otro lado, la resistencia a los antibióticos probablemente se va a incrementar ahora que la ingeniería genética incursionó con la hormona de crecimiento bovino (rHCB), cuyo fin es el de aumentar la producción de leche, pero concomitantemente se elevará la incidencia de las infecciones de la ubre y con esto se hará necesario el empleo de más antibióticos.

La posibilidad de persistir en el tiempo que tienen los antibióticos, depende exclusivamente de la toma de conciencia de todos los que intervienen en la cadena alimenticia de origen animal y de la estructuración de un manejo racional del uso de antibióticos a nivel humano, en donde se observa también una gran cantidad de anomalías a todo nivel.

NUEVAS ALTERNATIVAS EN TERAPIA ANTIINFECCIOSA

A mediados de los 80, las compañías farmacéuticas habían tenido otros antibióticos entre bastidores, pero pensaron que las infecciones bacterianas estaban controladas y Gobierno y empresas dejaron de investigar. Como resultado de esto en 1990 la FDA sólo aprobó un antibiótico, en 1991, cinco, en 1992, tres y en 1994, uno.

En el pasado, los investigadores encontraban antibióticos por casualidad, sus empleados viajaban a climas exóticos donde recogían muestras de suelo, con las cuales los químicos iban a los laboratorios donde se seleccionaban los antibióticos producidos por los microorganismos de la tierra. En la década de los 80, la investigación adoptó nuevos métodos buscando el diseño de medicamentos racionalmente, fabricando antibióticos desde el fondo, molécula a mo-

Cuando un animal tiene una infección grave y de mucha duración tiene que hacerse un tratamiento completo que incluye hidratación, antiinflamatorios y antibióticos.



lécua, es así como se ha logrado con éxito sintetizar nuevas moléculas como es el caso de la Sisomicina y Netromicina a partir de la Gentamicina, a nivel humano y del hallazgo del Florfenicol - a partir del Cloranfenicol a nivel veterinario. Logrando con esto, obtener antibióticos también de alta eficacia en cuanto a espectro de acción y a efectividad antimicrobiana, a partir de progenitores que demostraron por años ser antibióticos de excelente comportamiento en cuanto a espectro de acción, farmacocinética y espectro de acción.

GLOSARIO

Gluconolactona: Compuesto químico.

Peróxido de hidrógeno: Radical químico que lesiona tejidos vivos.

Antisepsia: Desinfección, eliminación de gérmenes.

Antibacteriano: Eliminador y/o preventivo contra desarrollo de bacterias.

Staphylococcus: Género de bacterias gram positivas, causantes de diversas afecciones.

Idiosincrásicos: Eventos atribuibles a un individuo únicamente y no a la población.

Staphylococcus aureus: Género y especie de bacteria altamente patógena.

Presiones intermicrobianas: Presiones entre microbios.

Abomaso: Cuarto estómago o estómago verdadero de los rumiantes.

Válvula ileocecal: Válvula que comunica el ileon (porción de intestino) con el ciego.

UFC/ml: Unidades formadoras de colonias/mililitro o centímetro cúbico.

Hormonas esteroideas: Hormonas producidas en glándulas adrenales principalmente.

Septicémicos: Eventos infecciosos que involucran todo el organismo animal.

Antibiogramas: Evaluación de efectividad de diferentes antibióticos con respecto a una bacteria determinada o conocida.

Feromona sexual: Sustancia similar a hormonas que atrae o repele al sexo opuesto.

Fibróticas: Cicatrizadas, reemplazada por tejido sin función específica.

Concomitante: Simultáneo, a la vez.

Farmacocinética: Estudio de la absorción, distribución y eliminación de fármacos en el organismo.

BIBLIOGRAFÍA

ANTIMICROBIAL AGENTS / M. Sande, G.L. Madell. *In*: the pharmacological basis of therapeutics / Goodman and Gilman. 6.ed. New York: Mac. Millan, 1980.

BACTERIAL ACTIVITY in different levels of the intestine and insolated segments of small and large bowel in monkeys and dogs / G.M. Dack, E. Petran // *In*: Journal Infect. Dis. No. 54 (1994); p. 204-220.

DISCUSSION OF current bacteriologic investigations of the relation-ships between intestinal flora, diet and colon cancer / W.E.C. MOORE, L.V. Holdeman // *In*: Cancer Res. No. 35 (1975); p. 3418-3420.

EFFECT OF ampicilin treatment on the urinary excretion of estriol conjugation in pregnancy / M. J. Tikkanen, M.O. Pulkkinen, H. Adiercreutz // *In*: Journal Stereroid Biochem. No. 4 (1973); p. 439-440.

ESSENTIALS OF Veterinary bacteriology, and micology / G.R. Carter, M.M. Chengappa. 4. ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1991. 284 p.

IMPACT OF different antimicrobials on the normal gastrointestinal human flora / C.E. Nord...[et al] // *In*: Rev. Inf. Dis. in Press. 1983.

INTESTINAL FLORA in health and disease / G.L. Simon, S.L. Gorbach. *In*: Physiology of the gastrointestinal tract/L.R. Johnson. New York: Raven Press, 1981.

MECHANISMS OF antibiotic resistance in bacteria / R. Benveniste, J. Davies // *In*: Amer. Rev. Biochem. No. 42 (1973); p. 472-506.

- MECHANISMS OF antimicrobial resistance and implications for epidemiology / J. T. Smith, C.S. Lewin // *In*: Veterinary Microbiology. No. 35 (1993); p. 233-242.
- MEDICAL AND Veterinary use of antimicrobial agents: Implications for public health a clinician's view of antimicrobial resistance / P.M. Shah, V. Schafer, H. Knothe // *In*: Veterinary Microbiology. No. 35 (1993); p. 269-274.
- MICROFLORA OF the gastrointestinal tract and the sigical malabsorption syndromes / P.W. Broido ...[et al] // *In*: Surg. Gynecol. Obstet. No. 135 (1972); p. 449-460.
- REDUCED MATERNAL plasma and urinary estriol during ampicillin treatment / K. Willman, M.O. Pulkkinen // *In*: Am. J. Obstet. Gynecol. No. 109 (1971); p. 893-896.
- THE BIOLOGICAL and clinical basic of infections diseases / G.P. Youmans, P.Y. Paterson, H.M. Sommers. [s.n.]: W.B. Saunders, 1975.
- VETERINARY PHARMACOLOGY and therapeutics / W.G. Huber. 5.ed. IOWA: University Press, 1982.
- VETERINARY PHARMACOLOGY and therapeutics / N. Booth, L. McDonald. 6. ed. IOWA: University Press, 1992.