

# CARACTERIZACIÓN Y CONTROL DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA: UN DESAFÍO INTERDISCIPLINARIO INTEGRADO

**Palabras clave:** Bacterias Multiresistentes, Antibióticos, Terapéutica, Antropozoonosis, Resistencia, Medicina Humana; Medicina Veterinaria.  
**Key words:** Multiresistant Bacteria, Antibiotics, Therapeutic, Anthropozoonosis, Resistance, Human Medicine, Veterinary Medicine.

El aumento de bacterias resistentes a los antibióticos representa una importante amenaza en salud humana y animal. Frente a la ausencia de desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos, la resistencia a los antibióticos se ha convertido en uno de los principales problemas de Salud Pública a nivel mundial. La resistencia bacteriana a los antibióticos en salud humana tiene un fuerte correlato con la sanidad animal. En este contexto parecería que la propagación de bacterias resistentes a los antibióticos fuera unidireccional es decir, animal-hombre-hombre, causando enfermedades bacterianas de difícil resolución terapéutica (zoonosis). Sin embargo, si se tiene en cuenta que hombres y animales conviven en un solo medio ambiente contaminado de bacterias patógenas multiresistentes y, que tanto animales de producción intensiva como pacientes de hospitales están sometidos a gran presión farmacológica con antibióticos, se postula que la resistencia es bidireccional es decir animal-hombre-animal. Esto implicaría la presencia de zoonosis reversa o antropozoonosis. En este artículo se abarca la problemática de la resistencia bacteriana en forma integrada en el contexto de las directrices que proponen la alianza tripartita entre la OMS, FAO y OIE .

## Sergio F. Sánchez Bruni

Presidente de la Sociedad Argentina de Farmacología Experimental (SAFE)  
Profesor Titular de Farmacología  
Investigador de CONICET  
Jefe de Departamento de Fisiopatología.  
Laboratorio de Farmacología Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA- Centro de Investigación Veterinaria Tandil (CIVETAN)-CONICET- Tandil (7000)-Argentina.

E-mail: sbruni@vet.unicen.edu.ar

The increase in antibiotic-resistant bacteria is a factual threat to human and animal health. In the absence of development of new antimicrobial drugs, antibiotic resistance has become a major Public and Health concern worldwide. Bacterial resistance to antibiotics in human health has a strong correlation with animal health. In this context, it would seem that the spread of resistant bacteria is addressed in one direction: animal-man-man, causing bacterial diseases with complex therapeutic resolution (zoonosis). However, men and animals live in one environment contaminated by multiresistant bacteria. Therefore, since either animal livestock as hospital patients undergoing high pharmacological pressure with antibiotics live in the same environment, it is postulated that bacterial resistance should be addressed in a bidirectional way as: animals -men- animal, triggering animal diseases named reverse zoonosis or anthroozoonosis. In this article, the concern of bacterial resistance is comprised in an integrated way in the context of the guidelines proposed by the Tripartite Alliance between WHO, FAO and OIE.

Nota: Este artículo está basado en resultados que, producto de la integración en investigación de diferentes sub-disciplinas de Ciencias de la Salud, ha sido enfocado bajo el legado de la Organización Mundial de la Salud (OMS), “un mundo, una medicina, una salud”

## ■ INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas bacterianas provocan una elevada morbi-mortalidad en todo el mundo tanto en seres humanos como en animales. Los antibióticos forman parte de las principales herramientas profiláctica-terapéuticas en medicina humana y veterinaria para el

control de estas enfermedades. Sin embargo, su indicación no racional o abusiva, ha llevado a que la eficacia de los mismos disminuya considerablemente al punto de que algunos antibióticos sean actualmente “inutilizables” para determinados grupos de microorganismos. El aumento de bacterias resistentes a los antibióticos representa una im-

portante amenaza en salud humana y animal. Frente a la ausencia de desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos, la resistencia a los antibióticos se ha convertido en uno de los principales problemas de Salud Pública a nivel mundial . [1]

La resistencia bacteriana evoluciona rápidamente mediante la adquisición de mecanismos sofisticados que le permite sobrevivir a las bacterias, a diferentes entidades químicas con poder biocida. Aunque la resistencia a los antibióticos es un fenómeno constante, está directamente relacionada con el volumen de antibióticos consumidos. Cada vez se utilizan más cantidades de antibióticos en la atención sanitaria y en la agricultura, diseminando principios activos en el medio ambiente. Por consiguiente, el impacto del uso generalizado de los antibióticos es enorme, promoviendo la aparición y diseminación de la resistencia a los antimicrobianos [2].

Se definen 2 tipos de clases de bacterias resistentes de acuerdo a su origen de resistencia:

- 1- Aquellas que adquieren su resistencia dentro de los hospitales que son llamadas multiresistentes (coloquialmente también llamadas super bacterias), con alto grado de resistencia y de origen exclusivamente humano. A estas bacterias se la identifica con el prefijo HA (ej: HA- *Staphylococcus aureus* Meticilino resistente o HA-MRSA).
- 2- Aquellas bacterias que adquieren resistencia y están asociadas a la comunidad (fuera de los hospitales) con características de bajo a intermedio nivel de resistencia. A estas bacterias se la identifica con el prefijo CA (ej: CA- *Staphylococcus au-*

*reus* Meticilino resistente o CA-MRSA). Bacterias resistentes CA pueden tener origen tanto en el ser humano como en los animales. Estas últimas se las puede identificar con el prefijo LA (livestock ó ganado) ej LA-MRSA, si se comprueba genéticamente que proviene de los animales.

Diversos gérmenes HA resistentes a más de 3 antimicrobianos se los denomina multiresistentes (MDR), a aquellas bacterias que son sensibles sólo a 2 antibióticos se las denomina extremadamente resistentes (XDR) o aquellas resistentes a todos los antimicrobianos existentes panresistentes (PDR). Todas estas bacterias están emergiendo como agentes patógenos relevantes, como es el caso de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*. Es cada vez mayor la evidencia que demuestra que bacterias MDR constituyen un factor de mal pronóstico (mayor mortalidad) por fracaso terapéutico.

La resistencia bacteriana a los antibióticos en salud humana tiene un fuerte correlato con la sanidad animal. Según la visión de la OMS las enfermedades transmitidas por alimentos de origen animal son una causa importante de morbi-mortalidad en todo el mundo . La distribución de alimentos contaminados y la migración de los animales han contribuido a la diseminación de microorganismos resistentes. La relación entre animales de consumo y emergencia de resistencia en salud humana ha sido documentada claramente en bacterias zoonóticas como *Salmonella spp* y *Campylobacter spp*. [3] La resistencia ha aparecido también en bacterias comensales presentes en el tracto intestinal de los animales, tales como *Enterococcus* y *Escherichia coli*, las que pueden

ser transmitidas por los alimentos y actuar como reservorios de genes de resistencia, transfiriéndolos a bacterias patógenas o zoonóticas de importancia para la salud pública.

Las consecuencias de la resistencia bacteriana implicaron más de 8.000 muertes y unos 62 millones de euros de gastos en 2007 en Europa, mientras que 25.000 muertes fueron reportadas en USA 2013. La tendencia para 2015 es que la tasa de mortalidad por este problema se duplique.[2]

En el marco de ésta visión que plantea la OMS parecería que la transmisión de la resistencia fuera unidireccional es decir animal-hombre-hombre. Sin embargo si se tiene en cuenta que hombres y animales conviven en un solo medio ambiente contaminado de bacterias patógenas resistentes y que tanto animales de producción intensiva como pacientes de hospitales están sometidos a gran presión farmacológica, se postula que la resistencia es bidireccional es decir animal-hombre animal.

En el marco de una alianza tripartita “una sola salud”, la OMS, la Organización Internacional de Epizootias (OIE) y la Organización de las Naciones Unidas para la alimentación y agricultura (FAO), están elaborando diferentes directrices para: a) garantizar que los agentes antimicrobianos conserven su eficacia, b) para promover su uso prudente y responsable que impacte en la población “diana”, con antibióticos de calidad.

#### ■ ORIGEN DE LA RESISTENCIA EN SALUD HUMANA.

Varios factores inciden en el origen de la resistencia bacteriana en Salud humana, si no enfocamos en aquella HA-surgen de la alta presión farmacológica que sufren los

pacientes en las unidades hospitalarias. Si nos referimos a aquellas bacterias de tipo CA, la resistencia puede originarse por: a- excesiva automedicación, b- en consultorio por prescripciones inadecuadas, c- mala calidad de los medicamentos, d- alimentos y agua contaminada con bacterias resistentes y e- de animales (principalmente de producción intensiva: cerdos y pollos) sometidos a gran presión farmacológica con antibióticos.

### ■ ORIGEN DE LA RESISTENCIA EN SALUD ANIMAL

Al igual que en el punto anterior bacterias resistentes del tipo CA o LA se generan por el uso indiscriminado de antibióticos en los animales de producción intensiva, ocasionado por tratamientos empíricos (profilácticos, metafilácticos o individuales), mala calidad de medicamentos, uso de antibióticos como promotores de crecimiento, ingesta de agua y alimentos contaminados por bacterias resistentes.

Cabe destacar que la altísima presión que la industria farmacéutica impone para posicionar sus productos, también juega un rol trascendental en el desarrollo de resistencia bacteriana, tanto en salud humana como en salud animal.

### ■ INTEGRACIÓN DE RESULTADOS SOBRE BACTERIAS MULTIRE-SISTENTES EN -SALUD HUMANA/ ALIMENTOS/SALUD ANIMAL.

Algunos integrantes de nuestro grupo de investigación participan en la vigilancia microbiológica del Hospital Ramón Santamarina (Tandil) que pertenece a la red de la OMS (WHONET) conjuntamente con el instituto Malbrán. Los datos obtenidos desde el año 2006 al 2013 indican que la multiresistencia a la mayoría de los antibióticos uti-

lizados en forma intrahospitalaria se incrementa considerablemente año tras año en bacterias patógenas como *E. coli*, *Pseudomona aureuginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus*, y *Enterococcus faecalis*. Desde el punto de vista clínico el paciente que sufre una colonización sanguínea (septicemia ó shock séptico) por estas bacterias tiene altísimo riesgo de no sobrevivir. Se estima que cada hora de retraso en la iniciación de la terapia antimicrobiana en las primeras 6 horas, ha sido asociada con una disminución del promedio de sobrevida del 42%.

Vancomicina es un antibiótico glicopéptido que se utiliza en los hospitales como el antibiótico "gold standard", es decir que se lo indica solamente frente a infecciones por bacterias grampositivas multiresistentes (ej Beta lactámicos, aminoglucósidos, fuorquinolonas, etc). Afortunadamente en nuestro Hospital, las cepas HA-MRSA y *E. faecalis* multiresistentes todavía conservan el 100% de sensibilidad a este principio activo, lo que hace que por el momento haya alguna alternativa farmacológica para dar respuesta a este tipo de infecciones. La tendencia mundial es que bacterias vancomicina resistentes ya están emergiendo.

Los alimentos en sus diferentes procesamientos también pueden contaminarse con bacterias resistentes y tantos seres humanos como animales pueden transformarse en portadores y diseminadores de bacterias multiresistentes con las consecuencias que eso implica.

Este punto también fue objeto de estudio por nuestro grupo en alimentos de origen casero (chacinados y derivados lácteos tales como leche/quesos de cabra y oveja). Del análisis de las cepas totales anali-

zadas en chacinados caseros (salamines y carne picada), surge que se aislaron algunas cepas de *E. faecalis* y *E. faecium* (bacterias que pueden causar infecciones graves en pacientes inmunosuprimidos) resistentes a la mayoría del arsenal farmacológico disponible para tratar este tipo de infecciones. Esta diseminación provendría de la falta de higiene de los operadores, ya que estas bacterias por su carácter MDR serían de origen humano y no animal [4],.

### ■¿PUEDE EL SER HUMANO TRANSMITIR BACTERIAS MULTIRE-SISTENTES A LOS ANIMALES?

Las enfermedades zoonóticas son enfermedades que transmiten los animales a los hombres (ej: Brucelosis, leptospirosis, etc). Sin embargo la American Veterinary Medical Association –AVMA- (2015) reporta que hay un incremento en la evidencia que infecciones por MRSA pueden ser transmitidas en ambas direcciones, del humano al animal (zoonosis reversa ó antropozoonosis) o del animal al humano (zoonosis) ([5]). De esta manera diferentes tipos de animales pueden ser "blanco" de la propagación de bacterias multiresistentes de origen humano, lo que complicaría el tratamiento médico de estas enfermedades desde el punto de vista farmacológico en medicina veterinaria. En este orden Messenger A, et al [6] reporta 56 comunicaciones de zoonosis reversa de las cuales el 38 % son de origen bacteriano (el resto pertenece a enfermedades parasitarias, virales y fúngicas). Las bacterias que son reportadas en este artículo como productoras de zoonosis reversa son: MRSA (infecciones de piel, shock séptico, etc), *Mycobacterium tuberculosis* (Tuberculosis), *Helicobacter pylori* (úlceras gástricas), *E. coli* (enfermedades renales, diarreas, etc) y otras como *Campylobacter*, *Salmonella* y *Shigella*. Estas enfer-

medades se transmiten del hombre hacia animales de compañía, ganado o animales salvajes en menor grado.

En este contexto la AVMA indica que los animales de compañía pueden contraer infecciones por MRSA cuando: a) conviven con personas inmunocomprometidas, b) cuando conviven con personal de la Salud, c) cuando conviven con Médicos Veterinarios Clínicos y d) cuando los animales están involucrados en visitas terapéuticas en los hospitales. También hace referencia a Bovinos, cerdos y equinos por medio del contacto de manejo nasal/facial con humanos y venta/transporte de los mismos (5).

La *Klebsiella pneumoniae* es una bacteria que tanto en el hombre como en animales pueden generar cuadros de infecciones renales, shock séptico, neumonía, meningitis, diarreas, infecciones uterinas (yeguas), mastitis (bovinos) y muchas veces pueden formar parte de abscesos y heridas. La resistencia a los antibióticos por parte de esta bacteria ha ido in crescendo ante la presión farmacológica en los hospitales de Medicina Humana. Las *K. pneumoniae* multiresistentes se denominan: a) BLEE (resistente a los antibióticos betalactámicos de espectro extendido, con multiresistencia asociada a otros grupos químicos como por ejemplo aminoglucósidos y fluorquinolonas), sin embargo son sensibles a otros antibióticos betalactámicos como los carbapenems y b) KPC (productoras de carbapenemasas las cuales son resistentes a todos los betalactámicos (incluye carbapenems), también con multiresistencia asociada. Ambos tipos de bacterias son de origen exclusivamente intrahospitalario y producen infecciones de difícil resolución y mal pronóstico.

En un estudio experimental llevado a cabo en un haras con antecedentes de potrillos con diarreas, se aisló como agente etiológico la bacteria *K. pneumoniae* tipo BLEE, que coincide con la cepa CTX reportada en humanos, por lo que este hallazgo sugiere la presencia de un reservorio de genes de multiresistencia en el medio ambiente, ya que este tipo de bacteria con características de multiresistencia asociada no está reportada en Medicina Veterinaria [7]. Como conclusión se confirma que el traspaso de bacterias resistentes es bidireccional, y que estamos en presencia de una zoonosis reversa ocasionada probablemente por falta de higiene en las manos de las personas que están en permanente contacto con los potrillos.

#### ■ **CONSIDERACIONES FINALES**

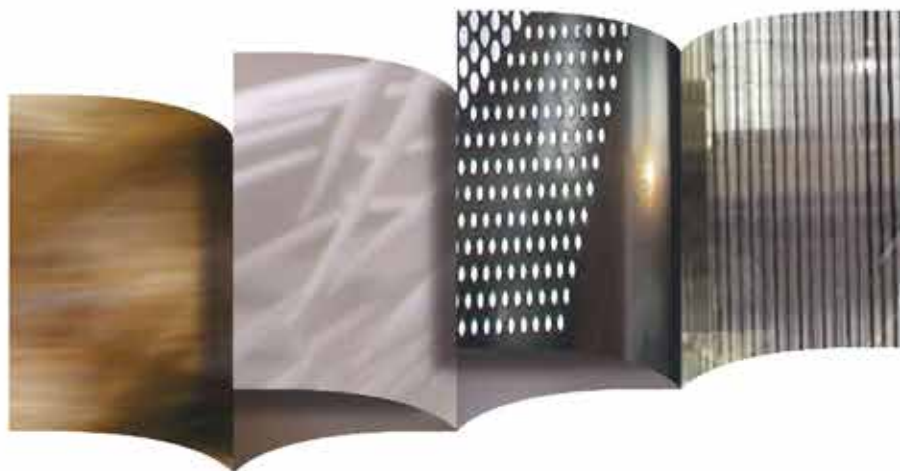
Por lo expuesto, se estima que en un medio ambiente contaminado de bacterias resistentes; entre el 20 y el 50% de los antibióticos utilizados en medicina humana no son necesarios y que entre el 40-80% de los antibióticos utilizados en Medicina Veterinaria es de valor cuestionable. Por consiguiente el uso de antimicrobianos en nuestro país debería estar restringido a las directrices marcadas en la alianza tripartita "una sola salud" acordada entre OMS, FAO y OIE.

#### ■ **REFERENCIAS:**

- [1] World Alliance Against Antibiotic Resistance (2014) <http://www.ac2bmr.fr/index.php/fr/declaration-waaaar>
- [2] Sánchez Bruni, SF, Soraci AL (2014) Diagnóstico de situación actual y propuesta para mitigar el impacto de la resistencia en salud Nota de opinión Revista

del Colegio de Veterinarios de la Pcia de Bs As

- [3] WHO (2014) Resistance to antibacterial drugs in selected bacteria of international concern In Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance, 10-30.
- [4] Delpech G. (2014). Caracterización de especies y perfil de resistencia antimicrobiana en Enterococcus aislados de alimentos origen animal provenientes de un área rural del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tesis Doctoral, UNLP
- [5] American Veterinary Medical Association (2015) <https://www.avma.org/public/PetCare/Pages/MRSA-FAQs.aspx> Resistance to antibacterial drugs in selected bacteria of international concern.
- [6] Messenger A M., Barnes A N., Gray G C. (2014). Reverse Zoonotic Disease Transmission (Zooanthroponosis): A Systematic Review of Seldom-Documented Human Biological Threats to Animals. *PLoS One*, 9 (2) e89055
- [7] Rivulgo V.M.; Ceci M.; Haueblin G.; Delpech G.; Sparo M.; Sánchez Bruni. S. (2012). Eficacia de *Enterococcus faecalis* CECT7121 en la prevención de diarrea neonatal por *klebsiella pneumoniae* multi-resistente en potrillos. LXIV Reunión Anual de Sociedad Argentina de Farmacología Experimental, Mendoza, Noviembre de 2012.



## Desarrollo y gestión de proyectos científicos y tecnológicos innovadores

FUNINTEC es una organización sin fines de lucro creada por la Universidad de San Martín cuyo objetivo es promover y alentar la investigación, el desarrollo tecnológico y la transferencia de conocimientos a los sectores público y privado, sus empresas y en particular a las PyMES.

Dentro de los alcances previstos por la Ley de Innovación Tecnológica, funciona como vínculo entre el sistema científico tecnológico y el sector productivo.

**CONTACTO:**  
[www.funintec.org.ar](http://www.funintec.org.ar)

Fundación  
Innovación  
y Tecnología

**FUNINTEC**

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN MARTÍN



## El 98 por ciento de los doctores formados por el CONICET tiene empleo

Según un informe dado a conocer por este organismo científico acerca de la inserción de doctores, sólo un 1 por ciento de estos ex-becarios no tiene trabajo o no poseen ocupación declarada y un 10 por ciento posee remuneraciones inferiores a un estipendio de una beca doctoral.

Asimismo, proyecta que el 89 por ciento de los encuestados tiene una situación favorable en su actividad profesional, pero sobre todo asegura que más del 98 por ciento de los científicos salidos del CONICET consigue trabajo.

Los datos surgidos del estudio "Análisis de la inserción laboral de los ex-becarios Doctorales financiados por CONICET", realizado por la Gerencia de Recursos Humanos del organismo, involucró 934 casos sobre una población de 6.080 ex-becarios entre los años 1998 y el 2011.

Al respecto, en el mismo se considera que del número de ex-becarios consultados, el 52 por ciento (485 casos), continúa en el CONICET en la Carrera del Investigador Científico y Tecnológico.

De los que no ingresaron en el organismo pero trabajan en el país, sobre 341 casos, el 48 por ciento se encuentra empleado en universidades de gestión pública y un 5 por ciento en privadas; el 18 por ciento en empresas, un 6 por ciento en organismos de Ciencia y Técnica (CyT), un 12 por ciento en la gestión pública y el resto en instituciones y organismos del Estado.

En tanto, en el extranjero, sobre 94 casos, el 90 por ciento trabaja en universidades, el 7 por ciento en empresas y el 2 por ciento es autónomo.

El mismo informe traduce que la demanda del sector privado sobre la

incorporación de doctores no es aún la esperada, pero está creciendo. La inserción en el Estado, si se suma a las universidades nacionales y ministerios, se constituye en el mayor ámbito de actividad.

Frente a ello, a los fines de avanzar en la inserción en el ámbito publico-privado el CONICET realiza actividades políticas de articulación con otros organismos de CyT, es decir, universidades, empresas, a través de la Unión Industrial Argentina (UIA), y en particular con YPF que requiere personal altamente capacitado en diferentes áreas de investigación.

Desde el CONICET se espera que en la medida que la producción argentina requiera más innovación, crecerá la demanda de doctores. Para cuando llegue ese momento el país deberá tener los recursos humanos preparados para dar respuestas. Es por ello se piensa en doctores para el país y no solamente doctores para el CONICET.

Programa +VALOR.DOC

### Sumar doctores al desarrollo del país

*A través de esta iniciativa nacional, impulsada por el CONICET y organismos del Estado, se amplían las posibilidades de inserción laboral de profesionales con formación doctoral*

El programa +VALOR.DOC bajo el lema "Sumando Doctores al Desarrollo de la Argentina", busca vincular los recursos humanos con las necesidades y oportunidades de desarrollo del país y fomentar la incorporación de doctores a la estructura productiva, educativa, administrativa y de servicios.

A partir de una base de datos y herramientas informáticas, se aportan recursos humanos altamente calificados a la industria, los servicios y la gestión pública. Mediante una página Web, los doctores cargan sus curriculum vitae para que puedan contactarlos por perfil de formación y, de esta manera, generarse los vínculos necesarios.

Con el apoyo del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, este programa tiene como objetivo reforzar las capacidades científico-tecnológicas de las empresas, potenciar la gestión y complementar las acciones de vinculación entre el sector que promueve el conocimiento y el productivo.

+VALOR.DOC es una propuesta interinstitucional que promueve y facilita la inserción laboral de doctores que por sus conocimientos impactan positivamente en la sociedad.

Para conocer más sobre el programa [www.masVALORDoc.conicet.gov.ar](http://www.masVALORDoc.conicet.gov.ar).

