



ISSN: 1697-090X

[Inicio Home](#)

[Índice del volumen
Volume index](#)

[Comité Editorial
Editorial Board](#)

[Comité Científico
Scientific
Committee](#)

[Normas para los
autores Instruction
to Authors](#)

[Derechos de autor
Copyright](#)

[Contacto/Contact:](#)



EMPLEO DE ANTIMICROBIANOS Y CONTROL DE RESISTENCIAS: UNA VISIÓN INTEGRADORA.

¹Marta Hernández, ²David Rodríguez-Lázaro, ³José M^a Eiros

¹Laboratorio de Biología Molecular y Microbiología del Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León. ²Área de Microbiología de la Universidad de Burgos. ³Servicio de Microbiología del Hospital Universitario "Río Hortega" de Valladolid.

Email: [jmeiros @ saludcastillayleon.es](mailto:jmeiros@saludcastillayleon.es)

Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2018;2:23-28.

[Comentario de la revisora Maria Angeles Mantecón, PhD.](#) Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Burgos.

[Comentario del revisor Javier Lozano García, MD.](#) Jefe del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario de Burgos. España.

[English Version](#)

RESUMEN:

Los antimicrobianos y en particular los antibióticos representan uno de los descubrimientos médicos más importantes. Sin embargo, casi simultáneamente al descubrimiento del primer antibiótico, la penicilina en 1928 por Fleming, surgió la aparición de las resistencias a los mismos.

Hoy en día el uso indiscriminado de los antibióticos, sobre todo en el ganado (79% del consumo total), y también en la agricultura y en el ámbito clínico, ha propiciado que nos encontremos ante una situación de alarma mundial ante la falta de antibioterapias efectivas, agravado por el hecho de la falta de descubrimientos de nuevos agentes. Por tanto, se recomienda un uso prudente de los mismos y su administración correcta para controlar las resistencias. Si bien en muchos casos estas resistencias están mediadas por genes, muchos de ellos plasmídicos y por tanto transferibles, otras son mutaciones cromosómicas puntuales reversibles.

La monitorización conjunta de estas resistencias por médicos, farmacéuticos y veterinarios

siguiendo una aproximación "One Health" mediante el uso de técnicas de secuenciación masiva, suma potencialidades entre diferentes perfiles profesionales, permitiendo la caracterización de las resistencias, el conocimiento de la transmisión ambiental y el estudio epidemiológico de las mismas para mejorar el estado de alarma mundial ante la inefectividad antibiótica.

PALABRAS CLAVE: antibióticos, resistencia, secuenciación masiva, colaboración, "One Health"

ABSTRACT:

Antimicrobials, particularly antibiotics, represent one of the most important medical advancements that started in 1928 with the discovery of penicillin by Fleming, simultaneously to the appearance of the antimicrobial resistance (AMR).

Several decades of antibiotic overuse and misuse in humans, animals (79%), and agricultural practices has led to a global critical situation in the absence of effective antibiotics, aggravated by the lack of discoveries of new agents. The policy on antibiotic stewardship promotes the prudent use of antibiotics to avoid the further emergence and spread of antibiotic (multi-)resistance. Some of the resistances are mediated by genes, some of them plasmidic and so transferable, but other are reversible chromosomal point mutations.

The monitoring and identification of common multiresistance patterns circulating in the environment by joint efforts of clinicians, pharmacists and veterinarians, following an "One Health" approach, and using next generation sequencing will share a common goal to characterize the environmental transmission routes and to decide on the best control strategies that ultimately will improve the state of global alarm to face antibiotic ineffectiveness.

KEY WORDS: antibiotics, resistance, next generation sequencing, collaboration, "One Health"

INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos y en particular los antibióticos representan uno de los descubrimientos médicos más importantes de la humanidad¹. En el primer cuarto del siglo XX la mitad de las causas de fallecimiento se correspondían con enfermedades infecciosas, lo cual resulta muy superior al 3% que se registra en la actualidad². Gracias a estos fármacos empleados en esquemas profilácticos médicos o quirúrgicos y en protocolos terapéuticos, se pueden resolver gran cantidad de cuadros clínicos minimizando el impacto de las complicaciones infecciosas en los mismos³.

La era antibiótica comenzó con el descubrimiento de la penicilina en 1928 por Fleming, y

hoy se comercializan más de 100 antibióticos sobre todo producidos por especies del género bacteriano *Streptomyces*. Sin embargo, en los últimos años (2011-2016) tan solo 8 nuevos antibióticos han sido aprobados por la FDA⁴. La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) presentó en mayo de 2018 datos de registros hospitalarios de pacientes afectados por bacterias multirresistentes y estimaba que mueren cada año más de 35.000 personas con infecciones producidas por estos microorganismos, 30 veces más que en accidentes de tráfico, y pronosticaba que el número de pacientes con infecciones por bacterias multirresistentes durante 2018 en España será de 180.600⁵. La OMS por su parte estima que en el mundo podrán ser la causa de hasta 10 millones de muertes por infecciones de bacterias multirresistentes en 2050, con un coste económico de 100 trillones de dólares USA⁶.

La resistencia a antibióticos no es algo de reciente aparición, se han encontrado genes que confieren resistencia en sedimentos datados en 30.000 años⁷, y en la era moderna se han registrado las resistencias de forma casi coetánea al descubrimiento de los mismos⁸⁻⁹, tal y como describía el propio Fleming al descubrir la penicilina y Abraham y Chain en 1940 con el hallazgo de las lactamasas¹⁰⁻¹¹. Aunque cierto es que hoy en día el uso indiscriminado de los mismos, sobre todo en el ganado (un 79% del total de los antimicrobianos usados en los EE.UU.), y también en la agricultura y en el ámbito clínico, ha propiciado que nos encontremos ante una situación de alarma mundial ante la falta de antibioterapias efectivas, agravado por el hecho de la falta de descubrimientos de nuevos agentes⁴.

Se ha instituido anualmente la celebración de la Semana Mundial de Concienciación sobre el uso de los antibióticos durante el mes de noviembre¹². En ella se recomienda desde todos los estamentos además de reducir su uso, que éste sea prudente y su administración correcta, respetando los plazos y dosis de administración. Además, para abordar este alarmante reto, es por una parte importante monitorizar e identificar la existencia de patrones de multirresistencia que circulen en los ambientes, para así decidir las mejores estrategias que eviten el desarrollo y propagación de las resistencias y poder definir mejores pautas de tratamientos antibióticos. La resistencia a antibióticos no sólo atañe a los aislados clínicos, si no que existe un resistoma (colección de genes que confieren un fenotipo de resistencia) en bacterias patógenas, comensales y ambientales, integrado en el cromosoma, pero también en elementos genéticos móviles y bacteriófagos, que forman un reservorio que puede ser adquirido por transmisión horizontal (Horizontal Gene Transfer, HGT).

Desde el Área de Microbiología de la Universidad de Burgos, el Laboratorio de Biología Molecular y Microbiología del Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León, y el Servicio de Microbiología del Hospital Universitario "Río Hortega" (HURH), médicos, farmacéuticos y veterinarios, realizan esta monitorización de patógenos multirresistentes a antibióticos prescritos en el ambiente hospitalario y ganadero, con particular interés en la microbiota integrante de la cadena alimentaria, desde la explotación ganadera a los alimentos, y la microbiota del ser humano, incidiendo en el estudio de enterobacterias resistentes a los carbapenémicos y productoras de lactamasas y especies del género *Clostridioides* productoras de diarreas¹³⁻¹⁵. Su estudio genómico conlleva el uso de técnicas optimizadas de secuenciación masiva del ADN bacteriano (Next Generation Sequencing, NGS) que nos permiten descubrir qué bacterias circulan aplicando el concepto holístico "One Health" o "Una Salud", y cómo y porqué esas bacterias se han hecho resistentes, para así generar el conocimiento que pueda servir de base para el

tratamiento eficiente del paciente y minimizar el riesgo de contraer una infección durante el ingreso en un hospital, mejorando la Salud Pública, y también incidiendo en la Sanidad Animal¹⁶.

Para combatir la falta de nuevos antibióticos y aminorar su consumo se está probando en ganado el uso de antimicrobianos naturales al tiempo que se incide en un mejor manejo en las explotaciones ganaderas. De hecho en el informe JIACRA (Joint Inter-agency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis) publicado en mayo 2018 que integra datos de consumo y resistencia a los antibióticos con un análisis conjunto de las posibles asociaciones entre el consumo y la ocurrencia de resistencia a los antibióticos en salud humana y sanidad animal, se constata una reducción del 14 % en el consumo total de antibióticos desde 2014 a 2016¹⁷. Además, y gracias al Acuerdo para la Reducción Voluntaria del Consumo de Colistina en el Sector del Ganado Porcino de España, el consumo de colistina (antibiótico de último recurso) ha disminuido un 85,9% de 2015 (51,09 mg/PCU) hasta mediados 2018 (7,2 mg/PCU).

Como en otros ámbitos del conocimiento, la suma de potencialidades entre diferentes perfiles profesionales a la par que representa un reto de entendimiento humano y laboral, constituye un sistema de sinergias que, en nuestra modesta experiencia, no debe ser minusvalorado.

REFERENCIAS

- 1.- Durand GA, Raoult D, Dubourg G. Antibiotic discovery: History, methods and perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2018. pii: S0924-8579(18)30335-30332.
- 2.- Suleyman G, Kenney R, Zervos MJ, Weinmann A. Safety and efficacy of outpatient parenteral antibiotic therapy in an academic infectious disease clinic. *J Clin Pharm Ther*. 2017; 42: 39-43.
- 3.- Mohr KI. History of Antibiotics Research. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016; 398: 237-272.
- 4.- Chaudhary, A. S. A review of global initiatives to fight antibiotic resistance and recent antibiotics' discovery. *Acta Pharm. Sin. B*. 2016; 6 (6):552-556.
- 5.- https://seimc.org/contenidos/noticias/2018/seimc-nt-180517-Presentacion_del_registro_de_pacientes_BMR_SEIMC.pdf [visitado el 1 de diciembre de 2018]
- 6.- O'Neill J. The Review on Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014. Disponible en: <https://amr-review.org/Publications.html>.
- 7.- D'Costa, V. M. et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 2011, 477, 457-461.
- 8.- Silver LL. Challenges of antibacterial discovery. *Clin. Microbiol*. 2011. Rev. 24, 71-109.
- 9.- Ventola CL. The Antibiotic Resistance Crisis Part 1: Causes and Threats. P T.

2015, 40, (4): 277-283.

10.- Fleming, A. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium, with Special Reference to their Use in the Isolation of *B. influenzae*. Br J Exp Pathol. 1929; 10(3): 226-236.

11.- Abraham EP. & Chain E. An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin. 1940. Nature, 146: 837.

12.- www.who.int/campaigns/world-antibiotic-awareness-week/es/ [visitado el 1 de diciembre de 2018].

13.- Rodríguez-Lázaro D, Oniciuc EA, García PG, Gallego D, Fernández-Natal I, Dominguez-Gil M, et al. Detection and Characterization of *Staphylococcus aureus* and Methicillin-Resistant *S. aureus* in Foods Confiscated in EU Borders. Front Microbiol. 2017; 8: 1344.

14.- Hernández M, Quijada NM, Lorente LL, de Frutos M, Rodríguez-Lázaro D, Eiros JM. Infrequent isolation of extensively drug-resistant (XDR) *Klebsiella pneumoniae* resistant to colistin in Spain. Int J Antimicrob Agents. 2018; 51: 531-533.

15.- Hernández M, de Frutos M, Rodríguez-Lázaro D, López-Urrutia L, Quijada NM, Eiros JM. Fecal Microbiota of Toxigenic *Clostridioides difficile*-Associated Diarrhea. Front Microbiol. 2019;9:3331.

16.- Ellington MJ, Ekelund O, Aarestrup FM, Canton R, Doumith M, Giske C, et al. The role of whole genome sequencing in antimicrobial susceptibility testing of bacteria: report from the EUCAST Subcommittee. Clin Microbiol Infect. 2017; 23: 2-22.

17.- www.resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/informe-jiacra-espana. [visitado el 1 de diciembre de 2018].

CORRESPONDENCIA:

Dr. José María Eiros Bouza.

Servicio de Microbiología.

Hospital Universitario "Río Hortega".

C/ Dulzaina 2. 47012 Valladolid.

Email: [Email:jmeiros @ saludcastillayleon.es](mailto:jmeiros@saludcastillayleon.es)

Comentario de la revisora Maria Angeles Mantecón, PhD. Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Burgos. España.

El aumento y diseminación de bacterias multirresistentes así que como la falta de desarrolla de nuevas moléculas antibacterianas es una de las amenazas más importantes, hoy en día, para la Salud Pública tal y como han puesto ya de manifiesto desde hace

algunos años organismos tanto nacionales como internacionales.

Este problema al que nos enfrentamos no se quede reducido solo al ámbito de la salud humana, sino que también alcanza a la salud animal y al medio ambiente. Este hecho justifica que el abordaje de este problema se tenga que hacer desde una perspectiva "One Health". Por ello, iniciativas como la de la Dra. Hernández con un equipo de trabajo formado por profesionales de diferentes ámbitos de la salud humana, veterinaria y de la agricultura son bienvenidas y muy necesarias para un mayor conocimiento de las resistencias en nuestro medio que posibiliten tratamientos más eficientes.

Comentario del revisor Javier Lozano García, MD. Jefe del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario de Burgos. España.

Brillante exposición de la Dra. Hernández y colaboradores que aborda el problema creciente de las bacterias multirresistentes analizando el nexo de unión entre salud humana y salud animal a través microbiota integrante de la cadena alimenticia.

Su trabajo está en completa sintonía con el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) también enfocado en esa doble vertiente humana y veterinaria y que desde su puesta en marcha ha impulsado numerosas iniciativas que, entre otras cosas, han conseguido que España pase de ser el tercer país de la Unión Europea en consumo de antibióticos en salud animal a establecer acuerdos para la reducción voluntaria del consumo de colistina en el sector del ganado porcino, favoreciendo la no aparición de resistencias en un antibiótico muchas veces empleado como única alternativa de tratamiento de los pacientes con bacterias multirresistentes.
