

Antibióticos como promotores del crecimiento en animales. ¿Vamos por el buen camino?

(Antibiotics as growth promoters in animals. Are we going down the right road?)

En los últimos años, la comunidad científica ha manifestado una gran preocupación por el alarmante incremento de la resistencia a antibióticos debido al problema que esto supone en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Numerosas publicaciones científicas, de las cuales se han hecho eco los medios de comunicación, han destacado la posible relación entre el uso de antibióticos en animales y el incremento de resistencias a dichos compuestos en bacterias de importancia en patología humana y animal¹⁻³. Mucho se ha hablado del uso de los antibióticos como promotores del crecimiento de animales destinados al consumo humano, del escaso control en su utilización y del riesgo sanitario de dicho uso. Hay que mencionar que las partes implicadas –ganaderos, industria farmacéutica y de producción de piensos, veterinarios, médicos y científicos en general– tienen opiniones diferentes respecto de la conveniencia o no del empleo de antibióticos como promotores de crecimiento y discrepan en tan espinoso problema y de tan grandes repercusiones económicas y sanitarias. Aquí pretendemos resumir la evolución de los hechos más relevantes, las características del momento actual y las vías de avance más previsibles.

Las sustancias antimicrobianas se emplean en veterinaria con fines terapéuticos y profilácticos para tratar o bien prevenir infecciones. En ambos casos, los antibióticos deben ser suministrados bajo el control de un profesional veterinario y la normativa vigente exige la prescripción de la receta veterinaria (desde 1995, cuando se publicó el Real Decreto 109/1995 sobre medicamentos veterinarios, aunque su puesta en marcha en las distintas comunidades autónomas tuvo lugar unos años más tarde). Los antibióticos también pueden ser empleados en producción animal como promotores del crecimiento. Para este fin no se requiere el uso de la receta veterinaria, ya que son considerados aditivos del pienso, y existe una lista positiva de antibióticos autorizados en función de la especie animal.

Un poco de historia

La propiedad de los antibióticos de mejorar las tasas de crecimiento animal se conoce desde finales de los

años cuarenta, cuando se observó que las aves alimentadas con productos de la fermentación de *Streptomyces aureofaciens* mejoraban su desarrollo. Se identificó el factor de crecimiento en dichos extractos como residuos de clortetraciclina. Posteriormente se confirmó esta propiedad en múltiples antibióticos y para diversas especies animales. Los antibióticos como promotores de crecimiento se han empleado a dosis subterapéuticas durante largos períodos de la vida del animal, produciendo una ganancia de peso estimada alrededor del 5%. El mecanismo por el cual los antibióticos favorecen el crecimiento no se conoce con exactitud. Básicamente actúan modificando cuantitativa y cualitativamente la flora microbiana intestinal, provocando una disminución de los microorganismos causantes de enfermedades subclínicas. Actúan también reduciendo la flora normal que compite con el huésped por los nutrientes. Todo ello conduce a una mejora en la productividad y reduce la mortalidad de los animales.

Desde la década de los cincuenta, la adición de antibióticos en pequeñas dosis al pienso de los animales de abasto ha venido siendo una práctica habitual para mejorar las producciones. En aquel entonces no se tuvo en cuenta el efecto que el consumo de estos «factores nutritivos» (como se les consideraba en un principio) pudiera tener sobre la resistencia bacteriana. A finales de los sesenta surgieron las primeras voces de preocupación sobre el incremento de la resistencia y la posible relación con el consumo de antibióticos como promotores del crecimiento. En 1969 se publicó el informe británico Swann⁴, donde se alertaba del posible riesgo de selección de bacterias resistentes en animales que pudieran posteriormente pasar al ser humano. Dicho informe recomendaba que no se utilizasen como promotores de crecimiento antibióticos que pudieran también emplearse en medicina humana, o antibióticos que seleccionasen resistencias cruzadas. En 1970, en la entonces CEE, se publicó la Directiva 70/524 sobre los aditivos en la alimentación animal. Solamente podrían ser empleados como promotores aquellos antibióticos que tuvieran un efecto demostrado sobre el crecimiento animal, que fueran activos frente a bacterias grampositivas y que no presentaran absorción intestinal para prevenir la presencia de residuos en la carne. Se decidió eliminar como promotores aquellos antibióticos que también fueran utilizados en la medicina humana o ani-

mal. De este modo, se prohibía en Europa el empleo de tetraciclinas o β -lactámicos como promotores del crecimiento en el pienso de animales (en EE.UU. todavía se emplean estos antibióticos).

Esta lista publicada en la Directiva europea ha variado en el tiempo. Los antibióticos que se han empleado en los últimos años en la UE como promotores del crecimiento animal han sido los siguientes: avoparcina (glucopéptido con estructura similar a la vancomicina de uso en humanos), tilosina y espiramicina (macrólidos con estructura similar a la eritromicina de uso en humanos), virginiamicina (estreptogramina con estructura similar a quinupristín-dalfopristín de reciente inclusión en el arsenal terapéutico humano), avilamicina (con estructura similar a la everninomicina, antibiótico para uso en humanos), bacitracina, flavofosfolipol, monensina y salinomicina. De esta lista han ido suprimiéndose paulatinamente, desde 1997 hasta 1999, varias moléculas y, en la actualidad, solamente quedan disponibles cuatro de ellos como promotores. Vamos a analizar algunos de los elementos que han motivado cambios en dicha lista de aditivos antibióticos permitidos.

Surgen los problemas

A mediados de la década de los noventa, se observó en diversos países europeos la diseminación de cepas de *Enterococcus* con resistencia de alto nivel a la vancomicina en muestras de alimentos, aguas residuales y heces de humanos y de animales sanos⁵⁻⁸. Sin embargo, este tipo de cepas resistentes eran infrecuentes en muestras clínicas. Enseguida saltó la voz de alarma ante el peligro de que las cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina pudiesen suponer un problema en la clínica humana, ya que la vancomicina constituye a veces la única alternativa terapéutica en el tratamiento de infecciones graves por enterococos multirresistentes. *Enterococcus* es un microorganismo que forma parte de la flora intestinal normal de humanos y animales, pero que frecuentemente está también implicado en infecciones graves en humanos. La situación en EE.UU. era justo la contraria, se detectaban cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina en muestras clínicas humanas en una proporción relativamente elevada (sobre todo en aislados de UCI)⁹, pero no en muestras medioambientales, alimentarias e intestinales. Enseguida surgió la pregunta: ¿qué factores pueden haber contribuido a la selección de cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina en muestras no clínicas en Europa, pero no en EE.UU.? Se pensó en la posibilidad de que el uso de avoparcina como promotor del crecimiento animal (autorizado con ese fin en Europa hasta 1997, pero nunca autorizado en EE.UU.) pudiese haber contribuido a la selección de

cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina en animales. Recordemos que ambas moléculas presentan estructura similar, el mismo mecanismo de acción y resistencias cruzadas. Distintos trabajos científicos llevados a cabo desde mediados de los noventa permitieron establecer esta relación^{5,10}. Las cepas resistentes de animales podrían pasar a través de la cadena alimentaria al ser humano y/o transferir los genes de resistencia a enterococos del intestino humano y, posteriormente, podrían causar infecciones en humanos. El uso de avoparcina en animales en Europa y el elevado empleo de vancomicina en humanos en EE.UU. podrían explicar las distintas características epidemiológicas de la resistencia a vancomicina en cepas de *Enterococcus* en ambos continentes.

Adopción de políticas comunitarias

A partir de las observaciones anteriores, la UE dictó la prohibición cautelar de la avoparcina como promotor del crecimiento animal, en todos sus países miembros, en abril de 1997. Con anterioridad a esta fecha, diversos países se adelantaron a la decisión europea prohibiendo el uso de la avoparcina en su territorio: Dinamarca en 1995, Alemania en 1996 y Suecia en 1986 (de hecho, este país prohibió el uso de todos los antibióticos como promotores del crecimiento en 1986).

Durante los años 1997 y 1998 tuvieron lugar numerosas reuniones científicas auspiciadas por la OMS y la UE para evaluar el impacto de los restantes antibióticos utilizados como promotores del crecimiento en la selección y diseminación de cepas con resistencia a antibióticos de importancia en humanos. La UE decidió en 1999 prohibir el uso de los antibióticos espiramicina, tilosina, virginiamicina y bacitracina, y continuar con la prohibición de la avoparcina. En la actualidad solamente quedan disponibles como promotores 4 antibióticos (avilamicina, flavofosfolipol, monensina sódica y salinomicina) y su utilización está siendo sometida a una reevaluación (existe una moratoria al respecto hasta el año 2006). Es posible que, en un futuro, se prohíba en la UE el uso de todos los antibióticos como promotores del crecimiento.

Todas estas decisiones han estado acompañadas de una gran polémica y controversia. Hay grupos que opinan que las decisiones de prohibición adoptadas han sido muy precipitadas, y que no existe certeza absoluta de la relación causa-efecto en lo que respecta al uso de antibióticos como promotores en animales y el incremento de resistencia en cepas patógenas de humanos^{11,12}. Sin embargo, numerosas publicaciones aparecidas en los últimos años destacan el elevado porcentaje de resistencias a antibióticos utilizados como promotores de crecimiento en cepas de origen animal

(y la resistencia conjunta a otros antibióticos relacionados, de uso en humanos). Por otro lado, recientemente se han publicado datos que demuestran que, tras la prohibición en Dinamarca de 4 antibióticos como promotores (avoparcina, tilosina, avilamicina y virginiamicina), se observó una espectacular disminución de las tasas de resistencia a dichos antibióticos y otros relacionados de uso en humanos en cepas de *Enterococcus* procedentes de aves y cerdos¹³. En este estudio también se demuestra que los cambios en los patrones de uso de estos antibióticos, desde 1995 hasta su prohibición, se han correlacionado directamente con la disminución en las tasas de resistencia.

En los últimos 5 años se han creado en diferentes países de la UE redes de vigilancia de la resistencia a antibióticos en bacterias de origen animal y humano, con el objeto de cuantificar la magnitud del problema de la resistencia a los antibióticos, monitorizar la evolución de dicha resistencia a lo largo de los años y determinar el efecto de determinadas políticas de uso de antibióticos en animales. En nuestro país, se creó en 1997 la red de vigilancia veterinaria de resistencia a antibióticos (VAV), financiada por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, que tiene su sede en el Departamento de Patología Animal I de la Universidad Complutense¹⁴. En esta red de vigilancia se evalúa la evolución de la resistencia a distintos antibióticos en bacterias de origen animal.

Pero en EE.UU...

La situación en EE.UU. respecto de los promotores del crecimiento ha sido, y es, muy diferente. Actualmente están autorizadas como promotores del crecimiento la penicilina, clortetraciclina, eritromicina, estreptomycin, bacitracina y espectinomycin (todos estos antibióticos son de uso en humanos), tilosina y virginiamicina (antibióticos con estructuras similares a otros usados en humanos), entre otros. En EE.UU., existe también un amplio debate sobre el efecto de los antibióticos como promotores del crecimiento y su relación en la selección y diseminación de resistencias. En la actualidad, se encuentra en estudio la posible prohibición de algunos de ellos como la penicilina, tetraciclina, eritromicina, tilosina, bacitracina y virginiamicina, aunque todavía no existe normativa al respecto. De nuevo, al igual que con los alimentos transgénicos, se observa una política sanitaria más restrictiva en la UE que en EE.UU.

Vías de avance

Ante un futuro próximo, la eliminación total del uso de antibióticos como promotores del crecimiento pa-

rece ser la opción más sensata y realista. Cabe esperar que esta supresión total de antibióticos lleve a una disminución en los niveles de resistencia, como ya se ha observado en algunos casos concretos¹³. No obstante, conviene plantear varias cuestiones. En primer lugar, podría ocurrir que la eliminación de los antibióticos como promotores condujese a un aumento del uso de otros antibióticos con fines profilácticos o incluso terapéuticos, ya que resulta complicado deslindar con precisión las funciones promotoras o profilácticas. En este orden de ideas, habría que vigilar muy estrechamente si no hay un efecto rebote de aumento en el consumo de antibióticos con fines terapéuticos por una mayor incidencia de infecciones, lo que podría comportar un incremento en la resistencia a los mismos. La red española de vigilancia de la resistencia a antibióticos en animales, anteriormente mencionada, tendría un importante papel en el seguimiento de las tasas de resistencia que pudiesen indicar desvíos en los patrones de uso de los antibióticos. En segundo lugar, se deberían mejorar las prácticas higiénicas en las granjas y reducir el hacinamiento de los animales en ellas, lo que conduciría a un incremento en los costes de producción de los animales de abasto. En este sentido, se debe educar a los consumidores de tal manera que sean conscientes de que «comer alimentos más saludables generalmente cuesta más». Por último, se deben buscar nuevas alternativas al uso de los antibióticos en la alimentación animal y potenciar aquellas investigaciones que vayan encaminadas a su estudio. En este contexto, está el uso de probióticos (bacterias que compiten con los patógenos y mantienen el equilibrio de la flora intestinal), enzimas que mejoran la digestión de los alimentos o la adición de ciertos ácidos orgánicos, entre otras.

La prohibición de los antibióticos como promotores debe entenderse como una medida de seguridad en salud pública, no como una medida meramente política. Así pues, también cabría preguntarse si para preservar la salud pública deberían controlarse las importaciones de canales de animales desde terceros países (con menor control del uso de antibióticos como promotores de crecimiento que el existente en la UE). Nuestras autoridades sanitarias han de estar de nuevo ojo avizor, ya que las decisiones sanitarias pueden generar conflictos comerciales y, si se adoptan las primeras, han de preverse todas las consecuencias.

En conclusión, consideramos que la medida adoptada por la UE de prohibir el uso de un grupo importante de antibióticos como promotores del crecimiento animal ha sido acertada y demuestra la sensibilidad de nuestras autoridades políticas y sanitarias por el problema de la resistencia. Otros países como EE.UU., más permisivos en el uso de los antibióticos como promotores del crecimiento animal, deberían adoptar medidas similares. En cualquier caso, no hay que olvidar que

el empleo de antibióticos como promotores del crecimiento constituye un eslabón en la cadena del uso de antibióticos. El empleo de antibióticos con fines profilácticos y terapéuticos en medicina, veterinaria y agricultura contribuye también a la selección de bacterias resistentes. Por ello, hoy más que nunca se hace necesaria la colaboración entre diferentes profesionales (médicos, veterinarios, farmacéuticos, etc.) para llevar

a cabo políticas de uso racional y prudente de los antibióticos en todos los ámbitos que permitan controlar el problema de las resistencias.

Carmen Torres y Myriam Zarazaga
Departamento de Agricultura y Alimentación.
Universidad de La Rioja.
Logroño.

Bibliografía

1. Piddock LJV. Does the use of antimicrobial agents in veterinary medicine and animal husbandry select antibiotic resistant bacteria that infect man and compromise antimicrobial chemotherapy? *J Antimicrob Chemother* 1996;38:1-3.
 2. Torres C, Zarazaga M. Repercusiones en el hombre del consumo de antibióticos por animales. *Rev Esp Quimioterapia* 1998;11:29-35.
 3. Witte W. Medical consequences of antibiotics use in agriculture. *Science* 1998;279:996-7.
 4. Report of the Joint Committee of the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. Swann Committee Report. London: HMSO, 1969.
 5. Aarestrup FM. Occurrence of glycopeptide resistance among *Enterococcus faecium* isolates from conventional and ecological farms. *Microbial Drug Resistance* 1995;1: 255-7.
 6. Bates EM, Jordens JZ, Griffiths DT. Farm animals as a putative reservoir for vancomycin resistant enterococcal infections in man. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:507-16.
 7. Robredo B, Singh KV, Baquero F, Murray BE, Torres C. Vancomycin resistant enterococci isolated from animals and food. *Int J Food Microbiol.* 2000;54:197-204.
 8. Torres C, Reguera JA, SanMartín, MJ, Pérez-Díaz JC, Baquero F. *VanA*-mediated vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. in sewage. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:553-61.
 9. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. *N Engl J Med* 2000;342:710-21.
 10. Aarestrup FM, Bager F, Jensen NE, Madsen M, Meyling A, Wegener HC. Surveillance of antimicrobial resistance in bacteria isolated from food animals to antimicrobial growth promoters and related therapeutic agents in Denmark. *APMIS* 1988;106:606-22.
 11. Bezoen A, Van Haren W, Hanekamp JC. Emergence of a debate: antibiotic growth promoters (AGPs) and public health. Amsterdam: HAN (Heidelberg Appeal Nederland) Foundation, 1998.
 12. European Federation of Animal Health. FEDESA. <http://www.fedesa.be/PressReleases>.
 13. Aarestrup FM., Seyfarth AM, Emborg HD, Pedersen K, Hendriksen RS, Bager F. Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; 45:2054-9.
 14. Moreno MA, Domínguez L, Teshager T, Herrero IA, Porrero MC, and the VAV Network. Antibiotic resistance monitoring: the Spanish programme. *Int J Antimicrobial Agents* 2000; 14:285-90.
-