



USO RACIONAL DE LOS ANTIMICROBIANOS

Jorge O. Errecalde

Médico Veterinario. Médico. Bachelor en Medicina Veterinaria. Master en Farmacología y Toxicología. Doctor en Ciencias Veterinarias. Fellow Academia Americana de Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Miembro Honorario Colegio Europeo de Farmacología y Toxicología Veterinaria. Profesor Titular, Cátedra de Farmacología, Farmacotecnia y Terapéutica, Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata.

1. Introducción

Los antimicrobianos son sustancias naturales o sintéticas, capaces de detener el crecimiento o, directamente matar microorganismos.

El primer antibiótico natural fue la penicilina, que es el ejemplo excluyente, al representar el primer escalón de un grupo enorme de drogas de gran actividad y uso extendido y el inicio de una nueva etapa en la historia de la humanidad. A partir de la molécula de la penicilina se semisintetizaron muchos otros agentes, en la búsqueda de mejorar ciertas características que parecían deficitarias del antibiótico original.

Posteriormente surgieron una gran cantidad de otros agentes quimioterápicos antibacterianos de características químicas diversas, que constituyen el poderoso arsenal antimicrobiano de que se dispone actualmente.

2. Los antibióticos, su descubrimiento, desarrollo, historia, aparición de las primeras resistencias

En los primeros años de la década del 40 se comenzaba a entrar en la fase industrial de la producción de antimicrobianos. La revolución de los antibióticos había comenzado.

En medicina veterinaria, paralelamente a lo que ocurría en medicina humana, los antibióticos comenzaron a ser utilizados para tratamientos de animales enfermos, y cuando eso era considerado necesario, tratar animales asintomáticos que convivían con los enfermos, eso es tratamientos grupales profilácticos. Esto comenzaba a ocurrir en la década del 50.

En esa época, alimentando cerdos con deshechos de fermentación de tetraciclinas, se descubrió que esos cerdos crecían más que los que recibían otros alimentos. Al asociarse la respuesta lograda con el origen del alimento, se estaba descubriendo la capacidad de los antibióticos de contribuir al crecimiento de los animales, mejorando los índices de conversión, esto es, crecer más con la misma cantidad de alimento. Este es el inicio histórico del uso de antibióticos como promotores del crecimiento cuando son adicionados en cantidades subterapéuticas a los alimentos.

3. La toxicidad selectiva, base de la quimioterapia

Las enormes diferencias que existen entre las células bacterianas y las células de los mamíferos, hacen que, en muchas oportunidades los blancos de los antimicrobianos en una bacteria, no existan en las células del hospedador o, en todo caso, que esos blancos sean suficientemente distintos como para que las diferencias en afinidad sean tan marcadas que expliquen la acción selectiva sobre la bacteria. En definitiva la célula bacteriana es procariota (carece de núcleo desarrollado), a diferencia de los protozoarios, hongos o las células de animales superiores. La penicilina, primer antibiótico de la historia, es, quizás, el más claro ejemplo de acción quimioterápica, dado que actúa sobre una estructura de la bacteria que no se encuentra en los eucariotes. Otros antimicrobianos, por su parte, no son tan perfectos en su actividad quimioterápica, dado que actúan sobre estructuras presentes en bacterias y animales superiores, aunque con mayor afinidad sobre los receptores bacterianos. Esto permitiría que, en estos casos, dosis elevadas del agente quimioterápico, generen algún tipo de toxicidad en el hospedador.

4. La era de los antimicrobianos... y de las resistencias.

Posteriormente a la penicilina, sulfamidas y tirotricina, en la década del 40 aparecen estreptomycin, cloranfenicol y clortetraciclina. En la década del 50 eritromicina y vancomicina. En la del 60, gentamicina, ampicilina, cefalotina y amikacina. En la del 70, cefalexina, carbenicilina, cefoxitina y cefaclor. En la del 80, cefotaxima, moxalactam, combinación ácido clavulánico-amoxicilina, combinación imipenem-cilastatina, aztreonam. En los 90 aparecen las fluoroquinolonas, nuevos macrólidos, y nuevas cefalosporinas y agentes antivirales más efectivos. Luego del 2000 registramos la aparición de quinolonas de espectro ampliado.

Por supuesto que todos estos descubrimientos estuvieron catalizados por algo. Ese algo fue una mezcla de componentes compuesta por la inquietud de los investigadores y de la industria por una parte, pero innegablemente, la aparición de diversos niveles de resistencias bacterianas por el otro. Esto generó una competencia entre los microorganismos, generando resistencias y

seleccionándose en pro de éstas y el hombre, por su parte, imaginando, diseñando, tamizando, en la búsqueda de nuevos compuestos más eficaces y más seguros para la lucha antimicrobiana. Si bien el hombre no cede en su lucha, los microorganismos tampoco, y estos últimos van sacando ventaja, lenta e inexorablemente.

El fenómeno de resistencia a la penicilina fue descubierto poco tiempo después del descubrimiento mismo de la molécula, en ese entonces fue tomado más como una curiosidad que como un hecho clínico de trascendencia. Sin embargo, cuando en la década del 50 las resistencias a la penicilina adquieren peso clínico, se toma total conciencia del fenómeno. En los 60, los estafilococos meticilino-resistentes y *Pseudomonas* gentamicino-resistentes confirman la gravedad del cuadro. En los 70 las resistencias a ampicilina se hacen frecuentes. En los 90 aparecen cepas de enterococos resistentes a ampicilina y en el caso de *M. tuberculosis*, que ya presentaba variedades resistentes a algunos tuberculostáticos, aparecen cepas multirresistentes. Pese a la relatividad de los datos de resistencia, en la Tabla I presentamos, esquemáticamente los años de descubrimiento de los agentes antimicrobianos más importantes y los años en que las resistencias a los mismos fueron comunicadas. En la misma se puede apreciar en términos prácticos la velocidad de aparición de resistencias de importancia clínica. La comunicación de resistencia a cada antibiótico fue descripta mucho antes, pero, en todos los casos como hallazgos de laboratorio. Por cierto que a la luz de los conocimientos actuales podemos decir que ante la llegada de un nuevo antibiótico a la clínica, es muy probable que ya existan variedades bacterianas capaces de resistir a su acción, o que éstas aparezcan y se seleccionen con velocidad variable. Será nuestra obligación que la emergencia de resistencia se demore todo lo posible.

En la Tabla II se presenta una clasificación química de los diversos agentes antimicrobianos con algunos ejemplos salientes, conjuntamente con su modo de acción y

espectro antimicrobiano.

5. ¿Cuáles son los mecanismos de acción de los antibióticos?

Los agentes antimicrobianos actúan por una serie de mecanismos, muy diferentes entre ellos y cuyos blancos se encuentran en diferentes regiones de la célula atacada. A continuación se presentan las zonas de ataque antibacteriano en general consideradas, seguidas por algún ejemplo de agentes que actúan a ese nivel:

- Pared bacteriana, beta lactámicos
- Membrana bacteriana, polimixinas
- Síntesis de proteínas, macrólidos, fenicoles, tetraciclinas
- Síntesis de ácidos nucleicos, quinolonas

6. Diagnóstico de laboratorio versus tratamientos a ciegas

Se trata de un tema extremadamente conflictivo. Frente a la instauración de una terapia antimicrobiana, tenemos dos alternativas: Por un lado el aislamiento, identificación y prueba de susceptibilidad del/los gérmenes actuantes, y por el otro, el tratamiento a ciegas (que como veremos más adelante no es algo malo si se lo hace con el criterio necesario).

Es evidente la ventaja que aportan las pruebas de laboratorio cuando están bien interpretadas. Saber de qué microorganismo se trata, a qué antibiótico es susceptible, y aún más, cuál es la concentración inhibitoria mínima para el agente que se está pensando seleccionar para el tratamiento, representan innegablemente, enormes ventajas. Pero lejos de ser la solución del problema, solamente sirven para ayudar en el diseño del plan terapéutico ade-

Tabla I: Año de descubrimiento de los agentes antimicrobianos más importantes y año de comunicación de la existencia de cepas resistentes a los mismos.

Desc Droga	Descubrimiento	Uso clínico	Resistencia clínica
Penicilina	1928	1943	1954
Estreptomicina	1944	1947	1956
Tetraciclina	1946	1942	1956
Eritromicina	1952	1955	1956
Vancomicina	1956	1972	1994
Gentamicina	1963	1967	1968
Fluoroquinolonas	1978	1982	1985

Datos tomados de Ronald et al (1966), Kammer (1982), Davies (1997), O'Brien (1997), Soussy (1998), Weidemann & Heisig (1999).

XXXV Jornadas Uruguayas de Buiatría

ificación química de los antimicrobianos, algunos ejemplos, modo de acción y espectro simp

Grupo	Miembros	Modo de acción	Espectro
Beta lactámicos: Penicilinas	Penicilina G	Inhiben síntesis de pared	Bacterias G+
	Penicilina V	Ídem	Ídem
	Cloxacilina	Ídem	Estafilococos productores de penicilinasa
Beta lactámicos: Cefalosporinas	Ampicilina	Ídem	Bacterias G+ y G-
	Carbenicilina	Ídem	P. aeruginosa
	Cefaloridina	Inhiben síntesis de pared	Bacterias G+ y G-
	Cefalexina	Ídem	Ídem agregando actividad frente a Estafilococos productores de penicilinasa
	Cefuroxima	Ídem	Ídem con menos actividad frente a G+ y más frente a G-
	Moxalactam	Ídem	Bacterias G+ Enterobacterias
	Ceftiofur	Ídem	Ídem
Beta lactámicos: Inhibidores de la beta lactamasa	Cefoperazona	Ídem	Pseudomonas aeruginosa
	Cefepima	Ídem	Estafilococos y enterobacterias
	Ácido clavulánico	Se une a la beta lactamasa inactivándola	Gérmens productores de beta lactamasa
	Sulbactam	Ídem	Ídem
Beta lactámicos: Carbapenems	Tazobactam	Ídem	Ídem
	Imipenem-cilastatina	Inhiben síntesis de pared	G+ y G- aerobios y anaerobios
Beta lactámicos: Monobactams Aminoglucósidos	Aztreonam	Ídem	Gram negativos aerobios
	Estreptomicina	Inhiben síntesis proteica porción 30 S ribosomal	Bacterias G-
Aminociclitoles	Kanamicina	Ídem	Ídem
	Neomicina	Ídem	Ídem
	Gentamicina	Ídem	Ídem
	Espectinomicina	Ídem	Bacterias G- y micoplasmas
Azúcares complejos o Lincosamidas	Lincomicina	Inhiben síntesis proteica porción 50S ribosomal	Bacterias G+, anaerobios y micoplasmas

cuado.

Si no tenemos resultados de laboratorio para hacer un tratamiento antimicrobiano, las cosas cambian respecto de lo anteriormente descripto. Estamos en franca inferioridad de condiciones. Sin embargo, eso no significa que, sin resultados de laboratorio, un tratamiento deba ser, necesariamente irracional. Antes de aplicar el medicamento habrá que considerar: ¿Cuál es la sintomatología clínica? ¿Cuál es el foco infeccioso? ¿Qué nos indica la historia del establecimiento en cuanto a frecuencia de infecciones con esa sintomatología en esa especie animal? ¿Disponemos de pruebas de laboratorio previas? ¿Qué datos existen en los registros del establecimiento? ¿Cuáles son los datos que aporta la persona a cargo de los animales? ¿Existe una posibilidad concreta de presencia de flora mixta? ¿Cuál es la historia de uso de antimicrobianos en el establecimiento? ¿Sus éxitos? ¿Sus fracasos? ¿El o los animales enfermos son inmunocompetentes? ¿Existe otra patología concomitante? ¿Se está llevando a cabo alguna otra terapia concomitantemente? Estas son solamente algunas de las preguntas que el profesional actuante necesariamente deberá hacerse antes de pensar en la elección de un agente antimicrobiano, su dosis, esquema de dosificación y tiempo de tratamiento.

Si la terapia no puede basarse en pruebas de laboratorio (y esto es algo que muy frecuentemente ocurre en diversas regiones del mundo), el criterio clínico se vuelve esencial y, combinado con el conocimiento de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del medicamento elegido, aún pueden conducir al éxito terapéutico.

7. ¿Cuales son los riesgos de la presencia de antimicrobianos en alimentos?

Clásicamente la presencia de antimicrobianos en alimentos se ha asociado a distintos problemas, a saber:

- a. Alérgicos.
- b. Tóxicos.
- c. Asociados a las resistencias bacterianas.

Los problemas alérgicos son conocidos y afectan a la población sensibilizada. En general las bajas concentraciones de antibióticos alergénicos (i.e. beta lactámicos) no alcanzan para sensibilizar pacientes (aunque puede haber excepciones), pero sí para desencadenar reacciones que, en general, no son graves, aunque, eventualmente, pueden llegar a serlo (anafilaxia).

Algunos otros grupos de antibióticos son capaces de desencadenar reacciones alérgicas como las sulfamidas. De todas maneras siempre hay un componente fuertemente individual en estas reacciones que está re-

presentado por el terreno inmunológico del paciente.

Los problemas toxicológicos, por su parte, son bastante difíciles de probar, dadas las bajas concentraciones residuales de estas drogas. Los aminoglucósidos, por ejemplo, son productos tóxicos. Su ototoxicidad y nefrotoxicidad han sido clásicamente descriptas. Sin embargo, insistimos, a concentraciones residuales, es posible que no existan riesgos toxicológicos para este grupo de drogas. Por cierto que, si se envían a consumo riñones de animales tratados, las concentraciones de droga serán más elevadas, dada la facilidad con que los aminoglucósidos se acumulan en este órgano. De todas maneras y, aún en este caso, será difícil que el consumo de un riñón en estas condiciones pueda generar problemas toxicológicos, dada la baja posibilidad de que un paciente continúe consumiendo riñones con residuos elevados de aminoglucósidos en forma continuada por un tiempo prolongado.

El que sí es capaz de dar lugar a problemas tóxicos es el cloranfenicol, y en este caso a dosis probablemente muy bajas. El cloranfenicol es capaz de producir dos tipos de manifestaciones toxicológicas: a. Una mielodepresión dosis dependiente que se presenta en el curso de un tratamiento con la droga y b. Una anemia aplásica, que es dosis independiente, que desarrolla en individuos susceptibles, y que es irreversible una vez instalada. Los derivados fenícolos tianfenicol y florfenicol, si bien pueden generar algún tipo de mielo depresión dosis dependiente, que cede al suprimir el tratamiento o bajar la dosis, no son capaces de producir la anemia aplásica que puede producir el cloranfenicol. Esta es la razón de que el cloranfenicol haya sido prohibido en algunos países, pero no haya ocurrido lo mismo con los otros fenícolos.

Como mencionáramos al inicio de esta sección, la resistencia bacteriana ha sido asociada largamente a la presencia de residuos de antibióticos en alimentos humanos. Sin embargo, y pensando lógicamente, las concentraciones residuales de antibióticos presentes en alimentos provenientes de animales tratados, difícilmente sean capaces de seleccionar bacterias resistentes, dado que a tan bajas concentraciones los antibióticos no pueden actuar sobre microorganismos resistentes ni sensibles. Especialmente cuando esas concentraciones se encuentran por debajo del NMEL (nivel de no efecto microbiológico).

La resistencia bacteriana es un problema gravísimo que representa una preocupación mundial, que se produce por múltiples causas, que probablemente sea inevitable y con la que tenemos que lidiar en forma multidisciplinaria a efectos de limitar su emergencia y paliar sus efectos al máximo.

El riesgo más grande para la salud de los consumidores que implica la utilización de antibióticos en animales no está dado por los residuos, sino por el desarrollo de resistencias en bacterias de los mismos animales. Estas



resistencias pueden, por supuesto, dar lugar a fallos terapéuticos en tratamientos veterinarios, y al riesgo de transferencia de bacterias resistentes de los animales al hombre, o de genes portadores de información que codifica resistencia de bacterias de animales a bacterias humanas.

8. La resistencia a los antimicrobianos, sus mecanismos y epidemiología

La base del desarrollo de la resistencia bacteriana está en la selección de cepas resistentes que producen ciertas concentraciones de antibiótico. El antibiótico no induce resistencia, solamente selecciona. Es una interferencia en el proceso de selección natural. Donde antes se seleccionaban las bacterias más aptas para la supervivencia en el sitio del organismo de que se trate, en presencia del antibacteriano, sobrevivirán solamente aquellas variantes capaces de resistir a las concentraciones de antibiótico presentes en ese lugar. El antibiótico se convierte en el primer factor de selección.

Luego de la introducción en la clínica de cada nueva droga, es un proceso probablemente inevitable, que en un plazo variable de tiempo, aparezcan variantes resistentes de la bacteria contra la que se pretende luchar con la nueva arma. Esto se ha ido cumpliendo inexorablemente con la mayoría de los agentes antimicrobianos. Esto no implica que, con el uso criterioso y racional de los antimicrobianos, no se pueda limitar al máximo la emergencia de resistencias.

La resistencia de una bacteria no es la misma para todos los miembros de la población. Para individuos indiferenciables morfológica o bioquímicamente, puede haber variedades con susceptibilidades totalmente diferentes, muy susceptibles, es decir que son eliminadas por bajas concentraciones del antibiótico, o muy resistentes, que son muy difíciles de erradicar, aún administrando el antibacteriano en concentraciones elevadas. Pero cuando se hace un aislamiento de una determinada infección, se supone que se trata de una cepa bastante pura, que es la que produce el proceso morboso. Al estudiar su susceptibilidad a un determinado agente antiinfeccioso a través de su CIM, podremos, al correlacionar este parámetro con sus variables farmacocinéticas, estimar su eficacia "in vivo". Cuando las concentraciones que el antimicrobiano puede alcanzar en el organismo no superan la CIM sustancialmente y durante tiempos prolongados, aunque vinculados al tipo de agente de que se trate, la bacteria tiene todas las posibilidades para sobrevivir y la podemos definir como resistente. En cambio, cuando ocurre lo opuesto, la bacteria es definida como susceptible.

Esto es lo que ocurre con las resistencias adquiridas, aquellas en que el antibacteriano actúa, como se ha

explicado, seleccionando entre microorganismo resistentes y susceptibles. Pero hay otro tipo de resistencias, las denominadas resistencias intrínsecas, aquellas que son parte constitutiva de la bacteria. Por ejemplo las diferencias, de membrana entre bacterias Gram positivas y Gram negativas, hacen que los antibióticos beta lactámicos no encuentren el receptor adecuado para fijarse y ejercer su efecto en las últimas.

Sin embargo es la resistencia adquirida la que nos interesa y sobre ella nos vamos a extender más. El origen de la resistencia adquirida es genético. El puntapié inicial de la resistencia es una mutación que permite que algún mecanismo bacteriano cambie lo suficiente para que los sistemas que la droga normalmente modifica, no existan más o sean suficientemente distintos como para que el antimicrobiano no pueda actuar. Sobre esta mutación actúa luego la selección ejercida por el antibiótico. Mayor importancia aún tiene el mecanismo de la transferencia de material genético.

En términos generales, las resistencias no parecerían tan difundidas en bacterias Gram positivas. Las Gram positivas no son capaces de incorporar plásmidos. Aunque este no es el caso de los estafilococos, en los que las resistencias a los antimicrobianos se han transformado en un serio problema. En el caso de los Gram negativos, esto sí que es grave.

La transmisibilidad de los factores de resistencia puede dar lugar a un problema aún mayor: la multi-resistencia. Estos microorganismos no solamente son resistentes a una serie de drogas, sino que esa multi-resistencia sigue siendo transferible, por lo que se transforman en reservorios de resistencia.

De todas maneras, ante el uso de antibióticos, las bacterias desarrollarán, indefectiblemente, resistencias

9. Cuales son los mecanismos de resistencia

Las bacterias pueden volverse resistentes a los antimicrobianos, pero, ¿Por qué mecanismos? Así como el primer mecanismo de acción de un agente infeccioso conocido fue el de las sulfamidas, el primer mecanismo de resistencia conocido también fue el de los microorganismos a estas drogas. Si bien son varios los mecanismos de resistencia a las sulfas que actualmente se conocen, podemos decir que la hiperproducción de PABA fue el primero en determinarse, siendo el más conocido. Además de la hiperproducción metabólica, otros mecanismos incluyen:

- 9.1. Inactivación enzimática de los antibióticos, como es el caso de las enzimas beta lactamasas.
- 9.2. Impermeabilidad de la membrana o pared



celular. Por ejemplo modificaciones en las porinas, lo que repercutirá en resistencias de bajo nivel a diversos antimicrobianos.

9.3. Expulsión por mecanismos activos del antibiótico. Las resistencias a las tetraciclinas pueden ser debidas a este tipo de mecanismos.

9.4. Modificación del sitio blanco del antibiótico en la bacteria. En algunos casos hay una reducción de la afinidad del receptor por la molécula de antimicrobiano. Una mutación de la girasa de ADN, por ejemplo, puede dar lugar a una menor afinidad de las quinolonas por la citada enzima.

10. La llegada de las bacterias animales a la población humana

Escherichia coli multirresistentes, *Salmonella typhimurium* multirresistentes, enterococos vancomicina resistentes, *Campylobacter* quinolonas resistentes, son microorganismos que habrían emergido, por lo menos en parte de explotaciones agropecuarias. Este hecho se debe sumar al conocimiento de la enorme capacidad de intercambio genético existente en el intestino, y de la magnitud del reservorio de resistencia representado por los microorganismos saprófitos que lo pueblan, que, como bien se sabe, bajo presión antibiótica se vuelven extremadamente peligrosos. Esto ha generado una permanente discusión sobre el tema de la transferencia de resistencias de los animales al hombre. En esta discusión el punto central es la utilización de antibióticos a dosis por debajo de las terapéuticas para la prevención de enfermedades o, simplemente para el aprovechamiento de los efectos "productivos" de los antimicrobianos. Sin embargo, este fenómeno de transferencia no es fácil de demostrar, y menos aún, de medir.

11. El uso racional de los antimicrobianos

Indiscutiblemente el uso racional de los antimicrobianos es la herramienta fundamental para evitar entrar en la época post-antibiótica. La resistencia a los antimicrobianos un problema que genera preocupación internacional. Las tres organizaciones internacionales que tienen responsabilidades sobre este tema, la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), la Organización Internacional de Epizootias (OIE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), han mostrado, reiteradamente, su interés en el tema y han producido documentos aportando recomendaciones para la utilización adecuada de este tipo de fármacos.

Estas organizaciones, hasta la fecha han coincidido en una serie de recomendaciones, reflejadas en publicaciones que abarcan las siguientes áreas:

- Responsabilidad de las autoridades regulatorias y otras con poder de decisión.
- Calidad de manufactura.
- Marketing, distribución y ventas de este tipo de productos.
- Agentes promotores del crecimiento.
- Monitorización de resistencia y utilización de antimicrobianos.
- Uso prudente de antimicrobianos.
- Uso profiláctico de antimicrobianos.
- Entrenamiento y educación.
- Investigación.

Además de la organización de grupos de trabajo, publicación de documentos y difusión de material bibliográfico para conocimiento de técnicos y público en general, estas organizaciones internacionales siguen adelante con su política de aportar soluciones a este tema que, como hemos dicho, es una preocupación mundial.

El uso racional de antimicrobianos es una inquietud de nuestro grupo de trabajo desde hace muchos años. Hemos publicado diversos documentos y realizado una serie de comunicaciones y conferencias apuntando a la mejora de los criterios de utilización de antimicrobianos en animales. La utilización racional de este tipo de medicamentos en establecimientos productores de leche a efectos de optimizar sus acciones previniendo efectos en la salud pública debe ser una prioridad. Para esto, hemos insistido, a través de diversos documentos y reuniones de entrenamiento, en que se deben poner en práctica planes de administración adecuados, respetándose los períodos de retirada correspondientes a cada formulación (Errecalde, 1994, 1996; Mestorino, 2001). Hemos propuesto la utilización de sistemas de HACCP (análisis de riesgos y control de puntos críticos) para la correcta utilización de estos agentes evitando la presencia de residuos indeseables (Errecalde, 2000^a). Hemos insistido en la importancia de la calidad de elaboración y control de antimicrobianos para una terapéutica exitosa y la defensa de la salud pública, considerando que la implementación de procedimientos armonizados en el registro (tal como OIE viene trabajando en América a través del programa CAMEVET), buenas prácticas de manufactura (GMP) en la elaboración de medicamentos y buenas prácticas de laboratorio en el desarrollo y control de los mismos son esenciales y se debe seguir avanzando en ese sentido (Errecalde, 1995, 1998, 2003).

La terapéutica racional es un terreno dinámico, en que el avance del conocimiento va volviendo obsoletas las viejas recetas quimioterápicas. Clásicamente, se ha medicado con antibióticos siguiendo planes de administración o regímenes de dosificación, que permitían mantener concentraciones de droga en plasma y tejidos en forma continuada, durante un período suficiente para la total curación de la dolencia. La curación se obtiene por muerte bacteriana de una gran parte de la población y eliminación



de los miembros sobrevivientes por activa participación del organismo. De allí que sea tan importante el estado de inmunocompetencia del paciente para la curación. Pacientes inmunodeprimidos necesitan especial cuidado, dado que los quimioterápicos, en este caso, actúan sin la ayuda de las defensas del organismo. Hay una serie de consideraciones importantes que hacer para la cabal comprensión de este tema.

11.1. La terapia por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM). La concentración inhibitoria mínima ha sido el indicador más utilizado, en terapia antimicrobiana, durante décadas. Se la define como la concentración más baja de droga que previene el crecimiento visible de microorganismos luego de entre 18 y 24 horas de cultivo. Es intuitivamente fácil de concebir que, si un antibiótico se mantiene en el organismo en concentraciones por encima de la CIM para determinada cepa de un microorganismo, será capaz de inhibir el desarrollo de esa bacteria con comodidad. Este concepto ha iluminado el avance de la ciencia durante mucho tiempo. Aunque últimamente, nuevos conceptos cambian las bases de algunos de los conocimientos que veníamos manejando, la CIM continúa siendo un parámetro fundamental, sin cuyo conocimiento no tendríamos posibilidades de éxito en terapia antibacteriana. Por su parte la concentración bactericida mínima (CBM), representa la mínima concentración de antimicrobiano capaz de matar al 99,9 % de los microorganismos inoculados luego de entre 18 y 24 horas de cultivo. Determinados efectos perjudiciales para las bacterias persisten luego que la exposición del microorganismo al antimicrobiano ha terminado. Se llama a esto "efecto post-antibiótico". Aunque el efecto post-antibiótico fue observado hace ya muchos años (Eagle y cols, 1950), más recientemente se descubrió que virtualmente todos los antimicrobianos lo producen en mayor o menor medida.

11.2. Curvas de muerte bacteriana y efectos persistentes de los antibacterianos. Los efectos antibacterianos pueden ser medidos "in vitro" y aún "in vivo" a través de la exposición de cultivos de microorganismos a diferentes concentraciones de antibióticos, tomando muestras a diferentes tiempos durante un período de 24 horas y determinando la cantidad de bacterias en cada muestra (Vogelman & Craig, 1986).

Los efectos persistentes, conjuntamente con la capacidad de muerte bacteriana ("killing"), han sido definidos como los mejores parámetros para establecer el óptimo plan de administración de un antimicrobiano (Andes & Craig, 1998). Entre estos parámetros podemos citar el efecto post-antibiótico (PAE), que es el tiempo necesario para que un cultivo bacteriano que estuvo en contacto con un antibiótico a concentraciones por encima de la CIM y que por lavado o dilución deja de estar en contacto con el antibiótico reinicie el crecimiento. El PAE es un parámetro fundamental, que se incrementa en función de: a. magnitud de la concentración de droga a que la bacteria fue so-

metida (hablamos de drogas concentración-dependientes), o b. tiempo durante el cual la bacteria estuvo en contacto con el microorganismo a concentraciones por encima de la CIM. Esta es una de las pautas que actualmente se utiliza para la clasificación de antibacterianos por sus efectos, como será visto más adelante.

11.3. Parámetros farmacocinéticos. Desde hace tiempo que se tiene muy en claro la importancia del conocimiento de la farmacocinética de los medicamentos para una terapia eficaz. El uso racional de los mismos se basa, en forma central, en el conocimiento de su farmacocinética, lo que, coordinado con el conocimiento de farmacodinamia y toxicidad, de las características del paciente y la enfermedad, permitirá una terapia óptima. El comportamiento farmacocinético de un determinado compuesto se caracteriza a través de una serie de parámetros. Entre los parámetros farmacocinéticos que más vinculación tienen con la eficacia antibacteriana, no podemos dejar de mencionar la biodisponibilidad, semivida de absorción, área bajo la curva concentración versus tiempo, concentración máxima obtenida en plasma y tiempo al que esa concentración se alcanza, semivida de eliminación y aclaramiento (clearance) desde plasma (en general a través de riñón). En la Tabla IV se presentan algunos parámetros farmacocinéticos, su definición, abreviaturas y unidades de medida.

11.4. Parámetros farmacocinético-farmacodinámicos. Algunos parámetros farmacocinéticos se pueden correlacionar con parámetros farmacodinámicos, a efectos de obtener predictores más robustos de eficacia terapéutica.

De la integración farmacocinético-farmacodinámica, surgen algunos parámetros que están resultando de gran utilidad en terapéutica antimicrobiana. Los parámetros más utilizados son: el área bajo la curva concentración tiempo dividida por la concentración inhibitoria mínima (AUC/CIM), la máxima concentración plasmática dividida por la CIM (Cmax/CIM) y el tiempo en que la concentración del antibiótico excede la CIM (T>CIM). Estos parámetros son actualmente considerados como determinantes en la eficacia "in vivo" de los agentes antimicrobianos (Craig, 1998). Cada vez se dispone de más datos sobre experimentos "in vitro" y en modelos animales que corroboran la importancia de los parámetros farmacocinético-farmacodinámicos para diferentes antimicrobianos y su capacidad para permitirnos tratar efectivamente infecciones por gérmenes con susceptibilidades menores y prevenir la emergencia de resistencias (Craig, 2001). Los estudios en seres humanos son más limitados, pero herramientas nuevas o perfeccionadas, como los tiempos de muestreo optimizados y la farmacocinética poblacional, han mejorado la posibilidad de estimar el grado de exposición a drogas en pacientes individuales.



Tabla IV: Parámetros farmacocinéticos, su definición, abreviatura y unidades de medida.

Parámetro	Definición	Abreviatura	Unidad de medida
Biodisponibilidad	Porción de la dosis administrada que alcanza el compartimiento central	F	μg o $\text{ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$
Semivida de absorción	Tiempo en que se absorbe un 50% de la dosis administrada	T1/2ab	Minutos, horas o días
Area bajo la curva concentración versus tiempo	Suma de trapezoides y triángulos, cuyos lados son tiempos o concentraciones, ubicados por debajo de la curva concentración vs tiempo	AUC	μg o $\text{ng} \cdot \text{h} / \text{mL}$
Concentración máxima en plasma, suero, humor o tejido	La máxima concentración obtenida en el humor o tejido en que se midan las concentraciones de droga	Cmax	En general $\mu\text{g}/\text{mL}$ o ng/mL
Tiempo máximo	Tiempo al que se alcanza la máxima concentración en el humor o tejido en que se midan las concentraciones	Tmax	Minutos, horas o días
Semivida de eliminación	Tiempo en que se elimina un 50% de la concentración existente en plasma o el humor o tejido en que se determinen las concentraciones	T1/2B	Minutos, horas o días
Clearance	Volumen de humor corporal (por ejemplo plasma) que es depurado de la droga estudiada por unidad de tiempo	ClB	mL/min , L/h , mL/h



En la Figura 5 se puede ver una representación gráfica de estos parámetros. Estos parámetros no son más que el resultado de correlacionar una medida de exposición de la bacteria a la droga (C_{max} , AUC), frente a una medida de la potencia del antimicrobiano frente a la bacteria de interés (CIM).

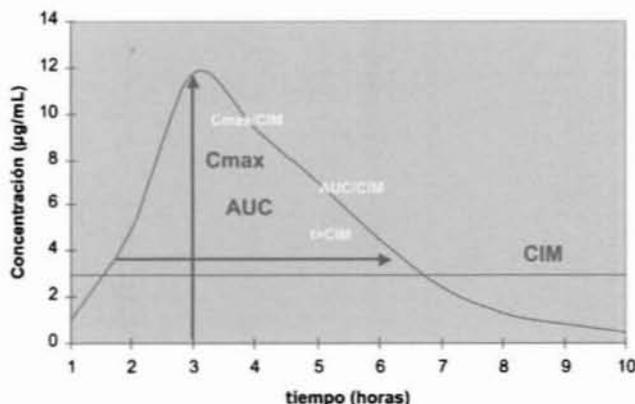


Figura 5: Se observan los parámetros farmacocinéticos concentración máxima (C_{max}), área bajo la curva concentración versus tiempo (AUC), el parámetro farmacodinámico concentración inhibitoria mínima para la cepa estudiada (CIM) y (con letra más chica y en amarillo) los parámetros farmacocinético-farmacodinámicos relación máxima concentración en plasma/concentración inhibitoria mínima (C_{max}/CIM), la relación área bajo la curva/concentración inhibitoria mínima (AUC/CIM) y el tiempo durante el cual las concentraciones de droga se encuentran por encima de la CIM ($t > CIM$).

11.5. Tipos de drogas antimicrobianas a la luz de los nuevos conocimientos. Se puede decir que hay tres tipos de drogas: a. aquellas que muestran una actividad fuertemente dependiente de la concentración, b. aquellas que no muestran esa dependencia y c. aquellas que son solamente bacteriostáticas (Vogelman & Craig, 1986). En la Tabla V se presentan algunos ejemplos de medicamentos con actividades encuadrables dentro de las mencionadas categorías. Obviamente, falta aún mucho trabajo para poder encuadrar a muchos antimicrobianos. Sin embargo, con los datos que se poseen, se pueden establecer regímenes de dosificación racionales, maximizando eficacia y minimizando los riesgos de emergencia de resistencias.

11.6. Utilización de los parámetros farmacocinético-farmacodinámicos para evitar la emergencia de resistencias. Es interesante mencionar que de los resultados obtenidos en trabajos llevados a cabo en modelos animales y estudios clínicos en seres humanos, se concluye que la magnitud de los parámetros Pk/Pd no difieren mayormente cuando se salta entre especies. Esto no debería sorprendernos, ya que los receptores para los antimicrobianos se encuentran en la bacteria, que es la misma en humanos o animales. Hay datos que nos sugieren que la magnitud de los parámetros Pk/Pd son similares para diferentes regímenes de dosificación, para diferentes drogas dentro

de la misma clase y en diferentes sitios de infección (Leggett y cols, 1991). Es muy interesante que organismos con susceptibilidad reducida frente a penicilinas, macrólidos y fluoroquinolonas (por disminución de la afinidad a nivel del sitio de unión del antibiótico a la bacteria), necesitan el mismo valor del parámetro Pk/Pd que microorganismos susceptibles para ser completamente eficaces (Woodnut & Berry (1999), Andes & Craig (1999)).

En el caso de penicilinas y cefalosporinas, el tiempo en que las concentraciones plasmáticas deben estar por encima de la CIM en un intervalo interdosis es del 40-50 % para una eficacia por encima del 85 %. Para los macrólidos, ocurriría lo mismo (Craig, 2001).

Los aminoglucósidos, por su parte, son drogas cuya eficacia depende netamente de las concentraciones alcanzadas.

12. ¿Se debe suspender el uso de antimicrobianos como promotores del crecimiento?

Desde hace tiempo se ha instalado una discusión internacional sobre la conveniencia y la factibilidad de dejar de utilizar antibióticos con fines de promoción del crecimiento. Estos medicamentos son utilizados en dosificaciones bajas, subterapéuticas, en alimentos animales, a los efectos de mejorar la calidad del producto final (una menor proporción de grasa y una mayor proporción de proteínas). Otro beneficio de la utilización de estas drogas en la dieta es el control de patógenos zoonóticos, como Salmonella, Campylobacter, E. coli y enterococos. Por otra parte, hay quienes argumentan que la utilización de cualquier antibiótico en estas condiciones favorece la selección de resistencia en bacterias patógenas, limitando, en consecuencia su utilización en casos clínicos.

Muchas han sido las teorías que tratan de explicar el efecto de los antibióticos como promotores del crecimiento. Lo que es indudable es que su efecto está vinculado a la intensificación de la explotación productiva. Se ha pensado en que estos medicamentos pueden suprimir parte de la población bacteriana intestinal que pueden llegar a consumir hasta un 6% de la energía neta en cerdos (Jensen, 1998). Controlando la población bacteriana, probablemente la pérdida energética sea menor. Thomke & Elwinger (1998), sugieren que las citocinas liberadas durante el proceso inmune estimulan la liberación de hormonas catabólicas que reducirían la masa muscular. Obviamente, una reducción de las infecciones intestinales actuaría en contrario. El efecto de los antimicrobianos sobre bacterias anaerobias puede ser otra explicación (los anaerobios son raramente buscados), esto podría prevenir enfermedades como las enteritis necrotizantes e incluso, al suprimir bacterias capaces de producir exotoxinas, evitar los efec-

Tabla V: Clasificación de antimicrobianos en función de sus actividades relacionadas con las concentraciones que pueden alcanzar en los sistemas vivos.

Tipo de actividad **	Drogas	Persistencia	Parámetro de importancia	Referencia
Concentración dependiente	Aminoglucósidos Fluoroquinolonas	Prolongada	C _{max} /CIM	Craig (1998) Craig y cols (1991)
Tiempo dependiente	Beta lactámicos Macrólidos* Clindamicina Linezolid	Mínima	T>CIM	Vogelman et al (1988) Leggett et al (1989)
Tiempo dependiente	Azitromicina Tetraciclinas* Glicopéptidos Quinupristina-dalfopristina	Prolongada	AUC/CIM	Craig (1997)

*Son medicamentos predominantemente bacteriostáticos.

**Estos tipos de actividad han sido recientemente clasificados por Andes & Craig (1998) como tipo I, II y III para las drogas de acción concentración dependientes, tiempo dependientes con mínima persistencia y tiempo dependientes con persistencia prolongada.

tos de éstas.

Independientemente de la teoría que se quiera utilizar, parece innegable que el resultado de la utilización de promotores del crecimiento redundará en aumentos diarios de peso en el rango de 1 a 10 % con carnes de mejor calidad.

El que se trate de un tema tan conflictivo, explica, de alguna manera, las diferencias en la utilización de este tipo de drogas en áreas desarrolladas del mundo, así podemos ver, en la Tabla IV cuales son las drogas que se han utilizado en la Unión Europea y se han ido prohibiendo paulatinamente y en la Tabla V cuales son las drogas que se utilizan en los EEUU. Este es un ejemplo extremo de diferencias entre países desarrollados. Mientras, por un lado, los EEUU utilizan extensivamente una gran cantidad de antimicrobianos como promotores del crecimiento (algunos considerados de importancia en clínica humana), por el otro, Suecia, no utiliza actualmente antibióticos con los mismos propósitos. En 1995 el Parlamento sueco prohibió la utilización de antibióticos con fines de promoción del crecimiento. Si bien con un costo en pérdidas productivas importantes, y con mayores costos en instalaciones y manejo, Suecia ha demostrado que se puede producir carne en forma moderna sin utilizar promotores del crecimiento antibacterianos. El Animal Health Institute of America (AHI, 1998), por su parte, considera que, sin la utilización de antimicrobianos como promotores del crecimiento, los EEUU necesitarían 452 millones de pollos, 23 millones de

bovinos y 12 millones de cerdos extra, para alcanzar los niveles de producción que se alcanzan con las prácticas actuales. En el resto de la Unión Europea, en que el uso de antimicrobianos como promotores del crecimiento es más limitado, pero continúa en vigencia, la mortalidad como consecuencia de alteraciones intestinales está en un 10-15 % por debajo que en países como Suecia, que no los utiliza. A esto hay que agregar diferencias en ganancias de peso y calidad de carnes. En párrafos anteriores mencionamos la experiencia llevada cabo en Dinamarca (documento WHO), en que se suspendió la utilización de antimicrobianos para la promoción del crecimiento en cerdos y aves. La conclusión de ese documento fue que, en condiciones similares a las de Dinamarca, el uso de antimicrobianos con el único propósito de promoción del crecimiento podría ser discontinuado, sin demasiado complicados efectos colaterales. Aquí debemos remarcar las palabras "en condiciones similares a las de Dinamarca", dado que esas condiciones son, en realidad bastante difíciles de cumplimentar, especialmente en los países del tercer mundo. Las medidas profilácticas implementadas en Dinamarca, permitieron que el programa fuera exitoso con pérdidas mínimas en producción porcina y prácticamente sin pérdidas en explotaciones avícolas. Las pérdidas, según el informe serían completamente compensadas por el aumento de confianza del consumidor en los productos producidos bajo el nuevo sistema y por el valor agregado de las exportaciones danesas. Los expertos concluyen que la experiencia danesa es extrapolable a otros países en similares condiciones de desarrollo



agropecuario. Esto significa: elevada intensidad, bioseguridad, alojamiento cerrado y muy elevado estándar sanitario. Es extremadamente discutible la última conclusión del trabajo, en que asegura que: "a la vista de los resultados obtenidos en Dinamarca, es poco probable que una acción similar en países en desarrollo pueda disminuir la producción total de carne". Nosotros pensamos que, desde el punto de vista sanitario, muchas explotaciones tercermundistas no están en condiciones mínimas de resistir un proyecto como el mencionado. Por otra parte, parece lógico pensar que debemos luchar contra las resistencias bacterianas con las armas más adecuadas, pero que esa lucha no debería basarse en una pérdida de productividad en regiones del globo en que cada gramo de alimento es esencial para paliar el hambre. Por lo tanto, en las actuales condiciones, deberá dedicarse mucho al desarrollo económico, técnico y cultural de ciertas partes del globo, antes de pretender enrolos en programas de mejoramiento de la calidad alimentaria que obedezcan a políticas de mejora de la salud pública global.

13. Existen alternativas al uso de antibióticos como promotores del crecimiento?

Cuando se considera la prohibición del uso de

antimicrobianos como promotores del crecimiento, se debería considerar paralelamente cuales son las posibles medidas a tomar como alternativas.

Una alternativa lógica sería la de desarrollar drogas con mecanismos de acción similares, lo que no sería más que el descubrimiento de nuevos antimicrobianos con mecanismos de acción diferentes de los críticamente importantes en clínica médica humana. Una ruta más compleja sería el mejoramiento de la sanidad animal. Esto es algo elemental. Fue descrito por Prescott y Bagot (1993), que los promotores del crecimiento funcionan mejor cuanto peores sean las condiciones sanitarias. Pero el mejoramiento de la salud animal no es algo fácil de conseguir, especialmente cuando las condiciones económicas y sanitarias generales correspondientes al país no se conciben con ello.

Una de las alternativas que se manejan corrientemente son las enzimas, que adicionadas a las dietas de pollos y cerdos, mejoran el nivel de digestión de ciertos componentes, incrementado sustancialmente el nivel de aprovechamiento de los nutrientes.

Los probióticos están siendo utilizados de manera variable desde hace tiempo ya. Los probióticos son

Tabla IV: Promotores del crecimiento en Europa.

Antibacteriano	Prohibido desde	Clase
Bambermicina		Glicopéptido
Bacitracina	1999	Péptido
Monensina		Ionóforo
Salinomicina		Ionóforo
Virginiamicina	1999	Estreptogramina
Tilosina	1999	Macrólido
Espiramicina	1999	Macrólido
Avilamicina		Glucopéptido
Avoparcina	1997	Glucopéptido
Olaquinox	1999	Quinoxalina
Carbadox	1999	Quinoxalina

Tabla V: Promotores del crecimiento utilizados en EEUU clasificados por especie animal.

Bovinos	Cerdos	Aves
Bacitracina	Bacitracina	Bambermicina
Clortetraciclina	Bambermicina	Bacitracina
Lasalocid	Clortetraciclina	Clortetraciclina
Monensina	Eritromicina	Penicilina
Oxitetraciclina	Penicilina	Tilosina
	Tiamulina	Virginiamicina
	Tilosina	
	Virginiamicina	

microorganismos que se incluyen en la dieta o son administrados por otras vías. Consisten en microorganismos o mezclas de los mismos que se comportan de manera "amistosa" con el organismo. Sus mecanismos de acción están en discusión, pero, resumidamente se podría decir que podrían seguir una o más de las siguientes acciones: a. Actuar en función del principio de exclusión competitiva, en que una bacteria a grupo de ellas coloniza el intestino de un paciente, con lo que evita que un patógeno pueda ocupar lo que ya está ocupado. b. Actuar estimulando el sistema inmune del paciente. c. Actuar influenciando el metabolismo intestinal, haciéndolo más eficiente.

Pese a sus teóricas ventajas y a varias demostraciones de eficacia, la actividad de los probióticos sigue generando dudas en la comunidad científica. Entre los hechos favorables, se puede citar que calostros fermentados pueden inhibir el desarrollo de tumores en ratones (Shahani y cols, 1983). Por su parte, Kato y cols (1985) confirmaron que *Lactobacillus casei* es capaz de inhibir el desarrollo de tumores. Sin embargo, Sharpe y cols (1973) comunicaron que *Lactobacillus casei rhamosus* puede producir endocarditis y abscesos en animales. Una de las dudas más grandes que actualmente persisten respecto de la utilización de probióticos, son los riesgos potenciales involucrados en la transferencia de resistencia antibiótica y factores de virulencia crípticos.

Las medidas de manejo que se puedan implementar siempre repercutirán favorablemente en la productividad. En Australia se ha trabajado sobre el sistema llamado "todo adentro, todo afuera", lo que significa que cuando se establece un movimiento en la granja, este es total y no quedan animales en la misma, evitando infecciones cruzadas. Si bien esto es generalmente aplicado en explotaciones avícolas, en explotaciones porcinas se trata de algo más complicado y novedoso, que seguramente una vez implementado generará beneficios.

Los planes de vacunación, por su parte, tampoco pueden ser discutidos y, más allá de los costos involucrados, sus resultados suelen ser satisfactorios.

Sin embargo, pareciera que, por el momento, no aparece una opción realista para suplantar a los antibacterianos como promotores del crecimiento.

14. La higiene como barrera para la prevención de la diseminación de resistencias

Hemos aclarado anteriormente que las resistencias microbianas de origen no-humano llegan al hombre directamente a través de bacterias que han emergido como resistentes en animales que han sido tratados con antibióticos, o a través de determinantes genéticos de re-

sistencia que, en algún punto de la cadena alimentaria, saltan y son tomados por bacterias patógenas para el hombre. En todos los casos es necesario un íntimo contacto de las bacterias animales y las humanas. Si bien hemos insistido cuando se habló de la epidemiología de la resistencia de la multiplicidad de vías a través de las cuales las bacterias humanas y animales pueden entrar en contacto, debemos dejar claro aquí, que la vía del contacto con alimentos es fundamental. Es por ello que insistiremos en que el manejo higiénico de los alimentos, base fundamental de la prevención de las enfermedades transmitidas por alimentos, es crucial en este tema.

La Organización Mundial de la Salud ha trabajado fuertemente y desde hace tiempo sobre esto, habiendo elaborado las "Reglas de Oro" para la preparación higiénica de los alimentos. Por tratarse de reglas de extrema trascendencia, las transcribiremos:

a. Elegir alimentos tratados con fines higiénicos. La pasteurización de la leche es un ejemplo prácticamente universal. La irradiación de pollos, es algo más complejo, pero extremadamente válido. El tratamiento de los alimentos es no solamente para que se mantengan mejor y por más tiempo sino para que sean más seguros. Aquellos alimentos que poseen gran valor alimentario cuando están crudos, como algunas verduras, deben ser cuidadosamente lavadas antes de ser consumidas.

b. Cocinar bien los alimentos. Muchos alimentos crudos (leche no pasteurizada, pollos, carnes rojas) están a menudo contaminados con bacterias patógenas. Estas pueden eliminarse si se cocina bien el alimento. Esto significa al menos 70°C en toda la masa de alimento.

c. Consumir inmediatamente todos los alimentos cocinados. Dado que cuando los alimentos se enfrían los microorganismos comienzan a proliferar nuevamente, conviene consumir lo cocinado en forma inmediata.

d. Guardar cuidadosamente los alimentos cocinados. Si se quiere tener en reserva alimentos cocinados, es conveniente tenerlos calientes por encima de 60°C o fríos por debajo de 10°C. En el caso de los alimentos para lactantes lo ideal es no guardarlos ni poco ni mucho.

e. Recalentar bien los alimentos ya cocinados. Esta es la mejor protección contra los microorganismos que hayan proliferado durante el almacenamiento (también aquí es importante que todo el alimento alcance los 70°C).

f. Evitar el contacto entre alimentos crudos y cocinados. Aquí hay que tener cuidado pues no solamente se trata de evitar el contacto de, por ejemplo carne de pollo cruda con alimento cocinados, sino de evitar utilizar los utensilios (tablas, cuchillos y tenedores) que se usaron para cortar carne cruda, para cortar la comida ya cocinada.

g. Lavarse las manos a menudo. Hay que lavarse bien las manos antes de iniciar la preparación de alimentos y luego de cualquier interrupción, especialmente si fue para cambiar a un bebé o para ir al baño. Si se ha estado manipulando alimentos crudos como carnes rojas, pollos



o pescados, habrá que lavarse bien las manos antes de manipular otros alimentos, especialmente si ya están cocinados.

h. Mantener escrupulosamente limpias todas las superficies de la cocina. Todo lo que queda sobre las mesadas puede estar contaminado con gérmenes. Y los alimentos se contaminan con facilidad cuando se colocan en mesadas no debidamente higienizadas. Por cierto que todos los paños o esponjas usados en la cocina deben ser lavados diariamente (en algunos casos se recomienda hervirlos).

i. Mantener todos los alimentos fuera del alcance de insectos, roedores y otros animales. Todos los animales son vectores de patógenos capaces de generar enfermedades alimentarias. La mejor medida de protección es el almacenamiento en recipientes herméticos.

j. Utilizar agua pura. El agua pura es tan importante para cocinar como para beber. Si no hay confianza en el agua, conviene hervirla antes de usarla. En el caso de los lactantes esto es crucial.

Si estas reglas fueran respetadas en forma generalizada, probablemente representarían un golpe muy duro a la transmisión de resistencias bacterianas de los animales al hombre. Lo que ocurre es que no solamente hay que tener un determinado grado de instrucción para poder aplicarlas, sino que en ciertas regiones del globo hablar de "mantener limpia la cocina" es absurdo porque no hay, en el lugar que se habita, un ambiente a ser utilizado como cocina.

15. El futuro

Pareciera evidente que para evitar entrar a la "era post-antibiótica", no van a ser las prohibiciones de utilización la llave. Las prohibiciones no harán más que reducir la productividad a niveles alarmantes en regiones del planeta que las necesitan elevadas, aumentar el mercado negro y las fabricaciones ilegales y carentes de todo control, el contrabando y la pérdida de control sobre el flujo de antimicrobianos en el mundo, lo que, paradójicamente, puede impactar negativamente en los niveles de resistencias bacterianas.

El uso racional de los antimicrobianos, por veterinarios bien formados en el tema cuando eso es posible, o por técnicos entrenados en su uso, en otros casos, con instrucciones concretas para la utilización de productos farmacéuticos de elevada calidad, es la única y clara salida para el problema que nos ocupa. Para ello, se deberán destinar recursos a la investigación básica y aplicada, especialmente vinculada a aspectos de la farmacocinética y la farmacodinamia de los antibacterianos, a la investigación clínica de sus efectos y, especialmente a la educación y entrenamiento de todos aquellos involucrados en la elaboración, comercialización, utilización, fiscalización y control de los productos fabricados en base a antibióticos.

BIBLIOGRAFIA

Andes D, Craig W. (1998). In vitro activities of amoxicillin and amoxicillin-clavulanate against *Streptococcus pneumoniae*: application to breakpoint determination. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:2375-2379.

Andes D, Craig W. (1998). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of outpatient intravenous antimicrobial therapy. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 112:849-860.

Craig W. (1998). Pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters: rationale for antibiotic use in mice and men. *Clin. Infect. Dis.* 26:1-12.

Craig W. (2001). Does the Dose Matter? *Clin. Infect. Dis.* 33(Suppl. 3):S233-237.

Dahlstrom B, Paalzow L, Segre G et al. (1978). Relationship between morphine pharmacokinetics and analgesia. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 6:41-53.

Davies J. (1994). Origin, acquisition and dissemination of resistance genes. *Science* 264:375-382.

Eagle H, Fleischman R, Musselman A. (1950). Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin. *Am. J. Med.* 9:280.

Errecalde J. (1988). Bioequivalencia, Ensayos de Fármacos "in vitro" e "in vivo". *Boletín del Centro de Estudios para el Desarrollo de la Industria Químico-Farmacéutica Argentina.* (29):5-10.

Errecalde J. (1994). Documento sobre productos genéricos. *Boletín Técnico. Pfizer, Sanidad Animal.* Buenos Aires, Argentina. (176):1-6.

Errecalde J. (1995). Documento sobre productos genéricos (II Parte). *Boletín Técnico. Pfizer Sanidad Animal.* Buenos Aires, Argentina. (180):1-5.

Errecalde J. (1996). Antimicrobianos en leche: Su importancia en Salud Pública. *Boehringer Ingelheim S.A.* Buenos Aires, Argentina.

Errecalde J. (2000a). El control de puntos críticos en el tambo: Una alternativa viable en nuestro medio? Segundo Curso de Actualización Profesional Fisiopatología de la Lactancia y Calidad de Leche. *Universidad Nacional de La Plata, INTA y CREA.* Pp 99-105.

Errecalde J. (2003). La elección del medicamento de calidad. Libro de resúmenes de las XIV Jornadas Ganaderas de Pergamino, Buenos Aires, Argentina. Pp. 72-76.

Kammer R. (1982). Milestones in antimicrobial therapy. In: Morin R., Gorman M. Eds. *Chemistry and Biology of Beta Lactam Antibiotics.* Orlando, Florida:Academic Press.

Leggett J, Ebert S, Fantin B & Craig W. (1991). Comparative dose-effect relationship at several dosing intervals for beta-lactams, aminoglycoside and quinolone antibiotics against Gram negative bacilli in murine thigh infection and pneumonitis models. *Scand. J. Infect. Dis.* (Suppl. 74):179-184.

Mestorino ON. (2001). Control de residuos químicos en animales productores de leche. *Primeras Jornadas Técnicas de Ciencia y tecnología de Carnes y Alimentos.* Montevideo, Uruguay.



O'Brien T. (1997). The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. *Clin. Infect. Dis.* 24(suppl. 1):82:88.

Prescott J, Baggot J & Walker R (2002). *Terapéutica Antimicrobiana en Medicina Veterinaria*. Tercera Edición. Intermédica. Buenos Aires.

Soussy C. (1998). Susceptibility testing of quinolones and links between in vitro and in vivo resistance. Working paper 2. The use of quinolones in food animals and potential impact in human health. WHO Meeting 2-5 June 1998. Geneva Switzerland.

Vogelman B & Craig W. (1986). Kinetics of antimicrobial activity. *The Journal of Pediatrics*. 108(2):835-840.

Weidermann B & Heisig P. (1999). Bakterielle resistanz gegenüber chinolonen. *Chemotherapie Journal* 8, 99-107.

Woodnut G & Berry V. (1999). Two pharmacodynamic models for assessing the efficacy of amoxicillin-clavulanate against experimental respiratory tract infections caused by strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43:29-34.