

## Capítulo XLII

### Infecciones Emergentes en ganado debidas a *Staphylococcus aureus* resistentes a Meticilina (Sarm)

Disney Pino Ramírez

Los antibióticos aparecieron en el mercado por primera vez en 1940 como “drogas milagrosas” para el tratamiento de enfermedades bacterianas (Senior, 2010). Desde entonces el hombre ha podido controlar exitosamente la aparición de enfermedades que afectan al hombre y al ganado. La mayoría de los antibióticos muestran una toxicidad selectiva, específicamente bloqueando algún tipo de síntesis macromolecular (ejemplo, síntesis de proteínas, ácidos nucleicos o de la pared celular bacteriana) y actuando sobre blancos no accesibles a las células de defensa animal o humana (Walsh, 2003).

Por muchos años, el hombre ha venido empleando los antibióticos como herramienta esencial en el tratamiento de enfermedades bacterianas, sin embargo, en la actualidad se utilizan como antipiréticos (DiNubile, 1990) o promotores de crecimiento (Hughes *et al.*, 2001), saliéndose del objetivo para cual fueron creados como lo es el combate de las enfermedades. A esto podemos agregar el uso equivocado de los antibióticos por tiempos prolongados de tratamiento, dosis bajas, pocos días de tratamiento, uso frecuente del mismo principio y hasta el uso indebido en situaciones donde no amerita la aplicación de antibiótico; ello ha traído como consecuencia problemas directos de resistencia bacteriana adquirida (Lawson *et al.*, 1998), pero también problemas indirectos, como es el descuido de los principios básicos de la higiene debido a la creencia de poder controlar todas las infecciones con los antibióticos. La aparición de cepas resistentes a determinado antibiótico y a las generaciones subsecuentes a este, ha generado una preocupación que se viene incrementando, originando una terrible amenaza y un verdadero desafío para el tratamiento de las enfermedades.

En la actualidad, la eventual presencia de cepas resistentes a múltiples antibióticos (cepas multiresistentes) ha empeorado significativamente la situación. La multiresistencia está asociada a diferentes genes de resistencia antibacteriana relacionados entre sí, sobre segmentos de ADN capaces de transferirse de forma eficiente de una célula bacteriana a otra, a través de un fenómeno que se conoce como transferencia horizontal de genes (THG) (Clewell, 1993). Esta THG se puede dar a través de tres mecanismos básicos:

- **Transformación:** donde segmentos libres de ADN bacteriano son activamente incorporados o insertados en el ADN genómico de otra bacteria.
- **Transducción:** transferencia de ADN utilizando virus bacterianos (bacteriófagos o fagos) como vectores.
- **Conjugación:** transferencia de ADN plasmídico y/o genómico de una célula a otra a través de contacto célula-célula, mediada por la presencia de plásmidos.

El fenómeno de *conjugación* frecuentemente involucra plásmidos móviles o transposones conjugativos; estos poseen genes que codifican las proteínas necesarias para transferir copias de ellos mismos de una bacteria a otra, los cuales son difundidos en el mundo de las bacterias (Clewel & Francia, 2004, Lawley *et al.*, 2004). El análisis del genoma de numerosas bacterias ha revelado la extensión en la cual la THG ha incurrido en el tiempo y en algunos casos, ha originado dudas a lo que actualmente constituyen las especies bacterianas. En relación a esto, existe evidencia que bacterias como *Enterococcus faecalis* pueden tener más del 25% de la apariencia de su genoma constituido por ADN móvil o foráneo (Paulsen *et al.*, 2003). No sería entonces sorprendente, en estudios retrospectivos, que genes de resistencia múltiple, hayan aparecido rápidamente entre las bacterias capaces de causar enfermedades en humanos y más grave aun, en numerosas bacterias no patógenas residentes normales del intestino (Weigel *et al.*, 2003). Una preocupación emergente ha sido la aparición de gran cantidad de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina, antibiótico al cual eran sensibles y se mantenía como uno de los tratamientos de elección (Weigel *et al.*, 2003), y algo más grave aun, es la presencia creciente de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multiresistentes a drogas (Ashok, 1998; Wright *et al.*, 2006).

*Staphylococcus* es una bacteria que ha adquirido un gen, el cual básicamente habilita al microorganismo a ser resistente a un significativo grupo de antibióticos que incluye penicilina, cefalosporina y las penicilinas semi-sintéticas (meticilina, oxacilina o cloxacilina) de aquí la denominación de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). SARM es principalmente importante en los humanos, pero recientemente existe un incremento del interés público en SARM debido a su potencial zoonótico en su transmisión desde animales vertebrados a los humanos.

## ¿POR QUÉ SE HACE TANTA PUBLICIDAD ACERCA DE ESTE TEMA?

A que se debe la actual atención a un campo del cual muchos hemos tenido conocimiento por décadas. Algunos clínicos hemos tenido la vivencia con nuestros hijos, quienes han tenido infecciones que no responden a los antibióticos o conocemos de algún familiar o conocido que después de haber sido operado exitosamente, vuelve al cabo de unos días al hospital con una infección que los galenos no pueden controlar, terminando en un fatal desenlace. *Streptococcus pneumoniae* (comúnmente denominado neumococo) verdadero culpable o no, es quien ha traído el tema de la resistencia a las drogas a la conciencia del público (Klugman, 1990). No solo los niños están sufriendo, sino también los padres quienes no pueden cumplir con sus obligaciones de trabajo al tener que quedarse cuidando al niño enfermo.

De igual manera como existe el neumococo, existen el bacilo de la tuberculosis, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus*; además, esta el gonococo (*Neisseria gonorrhoeae*)

causante de la gonorrea, el cual produce una infección comunitaria adquirida, que se ha demostrado ser ahora resistente a penicilina, tetraciclinas, quinolonas, existiendo también algunas cepas que muestran ya signos tempranos de resistencia a las cefalosporinas. Todo esto trae a colación un gran problema para la sociedad. ¿Qué pasará cuando perdamos nuestra habilidad para tratar de emergencia a estos microorganismos? (Boseley, 2010). Así como el estafilococo se ha hecho resistente a vancomicina, hoy día, podemos añadir cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* y otros agentes de enfermedades bacterianas, todos con terapias frustradas debido a la multi-resistencia a los antibióticos. En Venezuela los reportes científicos acerca de SARM son raros y provienen de casos ubicados en hospitales (Castellano, 2008).

Lo peor de todo es que estas súper bacterias estaban confinadas a los hospitales, pero desde hace más de 20 años se han extendido hacia las comunidades en forma global. Para mayor frustración y motivo de preocupación, estos años de crisis de esa resistencia a los antibióticos se han caracterizado por una disminución marcada en el desarrollo de nuevos antibióticos (Levy, 1997).

## SITUACION EN LOS REBAÑOS BOVINOS

Desde algún tiempo atrás, los veterinarios vienen luchando contra algunas mastitis resistentes a los tratamientos. Cuando se realizan cultivos, muchas de estas mastitis son producidas por *Staphylococcus aureus* (Alonso *et al.*, 1973; Ferraro *et al.*, 1999; Petersson *et al.*, 2010). En la actualidad, la recomendación en los países avanzados es que las vacas infectadas con mastitis producida por *Staphylococcus aureus* sean enviadas al matadero, por el peligro que representa la difusión de la enfermedad en el resto del rebaño. En Venezuela, el productor se niega a enviar la vaca a matadero debido a que “es una buena vaca” que todavía da una buena producción. Lo mejor que se ha podido avanzar con nuestro productor es condenar el cuarto infectado de la vaca. No sería extraño que estas infecciones rebeldes a los tratamientos intramamarios fueran originadas por cepas meticilino-resistente que ya existían en Venezuela para aquel momento y que todavía no hemos empezado a identificar.

La presencia de cepas bacterianas en el ganado, con gran capacidad de resistencia a los antibióticos, ha sido objeto de estudio en otros países con resultados preocupantes. Cepas meticilino-resistentes provenientes de cerdos (Kahnna *et al.*, 2007), rebaños de leche (Faria *et al.*, 1999; Juhasz-Kaszanyitzki *et al.*, 2007) y aves se han venido reportando de una manera ascendente, según muestran las últimas encuestas realizadas (Hanselman, 2006). Aunque estas cepas rara vez son causa de enfermedad en humanos, los organismos encargados de vigilar la calidad de la carne, están solicitando se impongan mayores restricciones en el uso de antibióticos en el ganado, debido a que bajas dosis pueden llegar al consumidor.

Los rebaños de ganado pudieran convertirse en un vasto patio de cruzamiento del SARM, encontrada anteriormente en la mayoría de los hospitales humanos, pero ahora difundándose mas allá de las clínicas y centros de salud. Según un último estimado, más de 90.000 personas se enfermaron y más de 18.000 por año murieron a causa de infecciones por SARM en los Estados Unidos. Se ha determinado que la gran mayoría de estas infecciones son causadas por cepas que emergen de los hospitales,

debido al excesivo uso de los antibióticos; las cepas alteradas genéticamente sobreviven a los tratamientos y se reproducen. En Venezuela, las estadísticas acerca de infecciones ocasionadas por SARM en humanos son escasas y se limitan más a reportes individuales que a informes del Instituto Nacional de Higiene. Sin embargo, los investigadores han estado reportando que estas bacterias (SARM) encontradas en ganado, han sido las responsable de algunos casos de enfermedades en los humanos. Hoy día, las autoridades de salud están preocupadas porque los rebaños de ganado puedan actuar como reservorios, desde donde, la bacteria, puede reproducirse y difundirse hacia personas susceptibles (van Loo, 2007).

Investigadores holandeses fueron los primeros en detectar SARM en animales de granja. En esa oportunidad, aislaron la cepa ST398 en cerdos y desde entonces, ha sido también encontrada en ganado bovino y pollos de engorde en varios países de Europa (Wassenberg, 2010). En los estados de Iowa e Illinois, USA, se encontró SARM en casi la mitad de 299 cerdos provenientes de los dos productores más grandes de la zona. La bacteria también se encontró en 14 de los trabajadores muestreados en una de las granjas (Harper *et al.*, 2009). Ninguno de los trabajadores de la granja llegó a sufrir la enfermedad, sin embargo en Europa la cepa ha causado infección, justificando así, la preocupación de que los animales de granja pudieran servir como reservorio para luego difundirse entre los humanos. Se ha recomendado cocinar bien la carne de cerdo para matar la bacteria, lo cual eliminaría la preocupación del comensal, sin embargo permanece el peligro de contaminación en aquellos trabajadores que permanecen en contacto con cerdos vivos o sacrificados en mataderos (Waters, 2011).

## ¿CÓMO ENFRENTAR EL PROBLEMA?

Hasta ahora no se espera la aparición pronta de nuevos antibióticos y por otro lado, existe un número creciente de agentes bacterianos infecciosos que portan resistencia a muchos y quizás a todos los antibióticos. La sociedad entera debe abocarse a encontrar un medio para revertir el desbalance ecológico que ha ocurrido en términos de cepas resistentes y susceptibles. Una manera es removiendo o ajustando el proceso de selección, de tal manera que permita a las cepas susceptibles retomar sus dominios anteriores. Todavía existe en nuestro ambiente suficiente flora bacteriana susceptible, que en cuanto se le de la oportunidad, puede retornar y reemplazar a las bacterias resistentes. La clave para revertir y frenar el problema de la resistencia, yace en restaurar la flora microbiana susceptible, bien sea porque esté, en el tracto intestinal, en la piel o en cualquier parte del ambiente.

Para llevar a cabo esta solución, se necesita que los antibióticos sean utilizados de una manera racional, para disminuir la presión selectiva que por décadas ha estado seleccionando las cepas resistentes y provocando que estas prevalezcan. No podemos continuar utilizando los antibióticos "para bajar la fiebre" (como antipiréticos); el malentendido de que los antibióticos son drogas milagrosas y que no tienen efectos adversos ha conducido a su uso inapropiado y a una mala prescripción. La educación en este caso del que prescribe y del usuario es indispensable. En décadas anteriores la industria farmacéutica ha sido capaz de identificar y producir nuevos y potentes antibióticos. Sin embargo, la experiencia de la década actual no es igual. Los nuevos descubrimientos deberán ser dirigidos, bien sea tanto en las grandes empresas manufac-

tureras, como en las empresas pequeñas de biotecnología, a descubrir drogas nuevas verdaderas, que no tengan relación estructural entre sí, ni con los antibióticos anteriores ni con material intrínseco de las resistencias antes existentes. Esta será la primera proposición para detener lo que se ha creado.

Otra proposición sería definir suficientemente los mecanismos de resistencia y utilizarlos para identificar drogas nuevas, las cuales puedan dañar o inactivar los mecanismos de resistencia y permitir al nuevo antibiótico trabajar efectivamente. Esta es la base para el éxito en la combinación de los bloqueadores de las lactamasas y una droga beta-lactámico efectiva, introducida inicialmente por Beecham Pharmaceuticals como una asociación del ácido clavulánico y amoxicilina. Es el mismo abordaje que se viene utilizando para restaurar la eficacia de la familia de las tetraciclinas, en donde se utiliza una tetraciclina semi-sintética para bloquear el flujo de droga, permitiéndole a la tetraciclina clásica entrar y detener el crecimiento bacteriano (Nelson *et al.*, 1994).

El control del problema de la resistencia a los antibióticos está basado en un mejor entendimiento de cómo utilizamos los antibióticos. Los aspectos mencionados al inicio acerca de la disponibilidad al público de los antibióticos en el mostrador, el mal uso de los antibióticos en el sector agropecuario (bajas dosis, pocos días de tratamiento, adicionados como aditivos en el alimento, etc.), pacientes que no siguen el tratamiento por los días indicados, consumir alimentos crudos o con baja cocción, deben evitarse. Estas condiciones pueden avizorarse, por lo cual los involucrados en el tema hacen un llamado para una re-emergencia de las cepas susceptibles después del tratamiento y el mantenimiento de la flora microbiana susceptible normal entre tratamientos.

## CONCLUSIONES

A raíz de los últimas investigaciones, que arrojan la presencia de SARM en la población animal dedicada al consumo humano y también en los animales de compañía, la situación de los antibióticos y la aparición de cepas comunes resistentes, esta a punto de escaparse de las manos y dañar severamente a la sociedad. Ello requiere un manejo preciso que permita controlar el problema.

Para esto se hace necesario retomar áreas como la formación de profesionales, educando a los estudiantes de la carrera de medicina veterinaria acerca del uso racional de los antibióticos y los efectos a largo plazo que puede causar su uso inadecuado, en especial haciendo énfasis en la resistencia bacteriana adquirida. De igual manera, este mensaje debe dirigirse a los médicos veterinarios del ejercicio libre y sobretodo aquellos que ejercen a nivel de empresas tecnológicas y que manufacturan estos productos. Así mismo el gobierno debe establecer una legislación clara acerca de la disponibilidad de estos productos a nivel de negocios agropecuarios y su prescripción, limitando esto último a los médicos veterinarios con licencia para ejercer esa función. No se puede olvidar el papel que juega la educación sanitaria en el personal (médicos veterinarios, dueños de mascotas, manipuladores de carne, amas de casa) que manejan animales destinados al consumo, que manejan la carne a nivel de mataderos o en la casa y aquellos dueños de mascotas, en especial aquellos que duermen con ellos.

Las universidades y los centros de investigación animal como centros pilotos regionales y nacionales, deberán aperturar líneas de investigación orientadas al estu-

dio de los mecanismos de resistencia, métodos de repoblación del ámbito intestinal, cutáneo y de cualquier otro sistema involucrado, con bacterias susceptibles a los antibióticos. Además tienen la misión de descubrir nuevos antibióticos cuyo núcleo activo sea diferente a los actuales, para que en alguna forma pueda corregirse lo creado por el hombre y mal utilizado por él mismo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alonso FR, Maldonado AC, Castillo A. 1973. Perfiles de incidencia de mastitis bovina. Seminario sobre la Producción de Leche en Venezuela. Cong. Nac. Inv. Agr. Maracaibo, Venezuela.
- Ashok R, Awdhesh K, Nishat A. 1998. Multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: Molecular Perspectives. *Emerging Infectious Diseases* 4 (2): 195-209.
- Boseley S. 2010. Are you ready for a world without antibiotics? The Guardian newspaper. Section G2. August Thursday 12 p 6.
- Castellano MJ, Perozo AJ, Vivas RL. 2008. Tipificación molecular y fenotípica de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en un hospital universitario. *Kasmera* 36 (1) :28.
- Clewell DB. (ed) 1993. Bacterial conjugation. Plenum Press. New York.
- Clewell DB, Francia MV. 2004. Conjugation in Gram positive bacteria. In: Funnell, BE, Phillips GJ. (eds). *Plasmid Biology*, ASM Press, Washington, DC. 227.
- DiNubile MJ. 1990. Antibiotics: the antipyretics of choice? *Am J Med* 89 (6):787.
- Faria JF, García A, Márquez A, Manzanilla B, Morales D, García A. 1999. Resistencia a los antimicrobianos de *Staphylococcus* aislados de leche cruda. *Revista Científica FCV-LUZ* IX (4): 343.
- Ferraro L, Scaramelli A, Troya H. 1999. Prevalencia de la mastitis subclínica bovina en Venezuela y evaluación de la prueba de mastitis de California (CMT) como prueba diagnóstica. *Revista Científica FCV-LUZ* IX (2): 81.
- Hanselman BA, Kruth SA, Rousseau J, Low DE, Willey BM, McGeer A, Weese JS. 2006. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterinary personnel. *Emerg Infect Dis* 12 (12):1933-1938.
- Hughes P, Heritage J. 2001. Antibiotic growth-promoters in food animals. [http://www.fao.org/DOCREP/ARTICLE/AGRIPPA/555\\_EN.HTM](http://www.fao.org/DOCREP/ARTICLE/AGRIPPA/555_EN.HTM)
- Juhász-Kaszanyitzki EJ, Janosi S, Somogyi P, Dan A, van der Graaf-van Bloois L, van Duijkeren E, Wagenaar JA. 2007. MRSA transmission between cow and humans. *Emerg Infect Dis* 13 (4):
- Klugman KP. 1990. Pneumococcal resistance to antibiotics. *Clin Microbiol Rev* 3 (2): 171-196.
- Kahnna T, Friendship R, Dewey C, Weese JS. 2007. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet Microbiol*.doi: 10.1016/j.vetmic.2007.10.006.
- Lawley T, Wilkins BM, Frost LS. 2004. In: Funnell BE, Phillips GJ. (Eds), *Plasmid Biology*, ASM Press, Washington, DC.:203.
- Lawson MA, Lawson AL, Lawson BL. 1998. Investigating the antibiotics resistance problem. *Am Biol Teacher* 60 (6): 412-417.

- Levy SB. 1997. Antibiotic resistance: origins, evolution, selection and spreads. Ciba Foundation Symposium. John Wileys & Sons. New York.
- Nelson ML, Park BH, Levy SB. 1994. Molecular requirements for the inhibition of the tetracycline antiport protein and the effect of potent inhibitors on growth of tetracycline resistance bacteria. *J Med Chem* 37 (9): 1355.
- Paulsen IT, Banerjee L, Myers GSA, Nelson KE, Seshadri R, Read TD, Fouts DE, Eisen JA, Gill SR, Heidelberg JF, Tettelin H, Dodson RJ, Umayam L, Brinkac L, Beanan M, Daugherty S, DeBoy RT, Durkin S, Kolonay J, Madupu R, Nelson W, Vamathevan J, Tran B, Upton J, Hansen T, Shetty J, Khouri H, Utterbach T, Radune D, Ketchum KA, Dougherty BA, Fraser CM. 2003. Role of mobile DNA in the evolution of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*, *Science* 299: 2071.
- Petersson CS, Mullarky IK, Jones GM. 2010. *Staphylococcus aureus mastitis*: cause, detection and control. Virginia Cooperative Extension. Virginia Tech <http://pubs.ext.vt.edu/404/404-229/404-229.html>
- Senior K. 2010. When were antibiotics discovered? Types of Bacteria. <http://www.type-sofbacteria.co.uk/when-were-antibiotics-discovered.htm>
- Van loo I, Huijsdens X, Tiemersma E, de Neeling A, van de Sande-Bruinsma N, Beaujean D, Voss A, Kluytmans J. 2007. Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of animal origin in humans. *Emerg Infect Dis* 13 (12): <http://www.cdc.gov/eid/content/13/12/1834.htm>
- Weigel LM, Clewell DB, Gill SR, Clark NC, McDougal LK, Flannagan SE, Kolonay JF, Shetty J, Killgore GE, Tenover FC. 2003. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of *Staphylococcus aureus*, *Science* 302: 1569.
- Walsh Ch. 2003. Introduction to major antibiotics classes and modes of actions. In: *Antibiotics: actions, origins, resistance*. Amer Soc Microb. Washington DC, USA. pp 23-49.
- Wright A, Bai G, Barrera L, Boulahbal F, Martin-Casabona N, Gilpin C, Drobniewski F, Havelkova M, Lepe R, Lumb R, Metchock B, Portaels F, Rodrigues M, Rüsche-Gerdes S, van Deun A, Vincent B, Leimane V, Rieckstina V, Skenders G, Holtz T, Pratt R, Larson K, Wells C, Cegielski P, Shah NS. 2006. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs—worldwide 2000-2004, *MMWR* 55: 301.
- Wassenberg M. 2010. Cost and effects of MRSA control in Dutch hospitals. PhD Thesis. Infection & Immunity Center Utrecht. Utrecht University. PhD Programme. 275 pages.
- Waters AE, Contente-Cuomo T, Buchhagen J, Liu CM, Watson L, Pearce K, Foster JT, Bowers J, Driebe EM, Engelthaler DM, Keim PS, Price LB. 2011. Multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* in US meat and poultry. *Clin Infect Dis* 52 (10): 1.