ZUBÍA Monográfico	8	275-286	Logroño	1996

IMPACTO MEDIO AMBIENTAL DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN EL DESARROLLO DE MECANISMOS DE RESISTENCIA

Carmen Torres Manrique*
Carmen Tenorio Rodríguez*
Myriam Zarazaga Chamorro*
Beatriz Robredo Valgañón*
Fernanda Ruiz Larrea*

RESUMEN

La amplia utilización de los antibióticos desde su introducción hace algo más de cinco décadas, ha provocado un gran cambio ecológico en la flora bacteriana del entorno natural, aumentando el nivel de resistencia de las bacterias a dichos antibióticos, hecho que tiene una gran repercusión sanitaria.

Los antibióticos son utilizados en el tratamiento de humanos, animales y plantas (altas dosis durante cortos períodos de tiempo) y también como promotores de crecimiento en piensos especialmente destinados al engorde de pollos y cerdos (bajas dosis durante largos períodos de la vida del animal). Estos compuestos ejercen su acción sobre la flora intestinal saprofita de animales o del hombre contribuyendo a la selección de bacterias resistentes, las cuales, junto con los antibióticos no degradados, son liberados por las heces al entorno, donde intervienen en la diseminación de los genes de resistencia a antibióticos entre diferentes especies bacterianas que pueden ser posteriormente transferidos a bacterias patógenas. Debido a la estrecha relación entre la utilización de antibióticos y el desarrollo de resistencias a los mismos en la flora bac-

* Departamento de Agricultura y Alimentación. Área de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de la Rioja.

teriana, es de gran importancia el control de su utilización en terapéutica humana o animal, así como en alimentación animal.

Palabras clave: Antibióticos. Resistencia. Impacto medioambiental.

Antibiotics have been intensively used for the last five decades and as a consequence a sever ecological change has taken place in the bacterial flora of our environment. Resistance levels to antibiotics in bacteria have become in many cases a health problem. Antibiotics are used for the treatment of diseases in humans, animals and plants (high doses for short periods of time). They are also used as growth promoters in animal feed, mainly for pig and poultry (low doses for long periods of animal life). These antimicrobial agents promote selection of resistant bacteria in the saprophytic flora of human and animals. Non degraded antibiotics and resistant saprophytic strains are excreted and return to the environment contributing to the spread of resistance genes which eventually could be transferred to the pathogenic bacteria. Due to the close relationship between antibiotic usage and resistance spread in bacterial flora, control of usage and dosage of antibiotics in human therapy and in animal feed and therapy has become an issue of great concern.

Key words: Antibiotics, resistance, environmental impact.

En el momento actual hay una gran preocupación por la contaminación de nuestro entorno, particularmente la producida por residuos tóxicos y radioactivos. Sin embargo existe una contaminación que a pesar de estar muy diseminada, generalmente no se tiene en cuenta, y es la producida por los antibióticos. La amplia utilización de antibióticos tanto a nivel animal como humano ha tenido un gran impacto en la selección y diseminación de mecanismos de resistencia a antibióticos en la flora bacteriana, con el consiguiente problema ecológico y sanitario.

Antes de comenzar con la «era antibiótica» hace 50 años, prácticamente ninguna bacteria aislada en clínica era portadora de genes de resistencia a los antibióticos más empleados hoy día. Sin embargo, después de medio siglo de utilización de los mismos, más del 50% de algunas especies de bacterias clínicas aisladas en los países desarrollados son resistentes a los antibióticos más empleados (Shanahan, 1994). En un estudio llevado a cabo en la zona de Boston se demostró que 3 de cada 4 individuos eran portadores de más de un 10% de bacterias entéricas resistentes a antibióticos, incluso aunque los individuos no hubieran tenido un contacto directo con ellos (Levy, 1984a). El uso de los antibióticos ha provocado un importante cambio medioambiental y ecológico, que ha dado lugar a una modificación en el perfil de sensibilidad de los microorganismos.

El origen de estos microorganismos resistentes es desconocido, pero su elevada prevalencia hace pensar en la implicación de la contaminación medioambiental con

antibióticos. La contaminación directa del medioambiente puede producirse por varias vías. Por un lado están los antibióticos utilizados en el tratamiento humano, animal o vegetal, y por otro lado, son de gran importancia los antimicrobianos utilizados como promotores del crecimiento en piensos destinados especialmente al engorde de aves y cerdos. En España se utilizan aproximadamente 350 toneladas/año de antibióticos para el consumo humano y aproximadamente 236 toneladas/año de antibióticos como aditivos de piensos (Pérez-Gorricho y Baquero, 1988). En todos estos casos los medicamentos no son inactivados después de su uso; por el contrario, la mayor parte de los mismos van directamente al entorno como resultado de su uso en ganadería y agricultura o indirectamente a través de las heces de animales y del hombre (Levy, 1987).

El uso de antibióticos como promotores del crecimiento en piensos es, como se ha expuesto anteriormente, una vía importante de diseminación de antibióticos. Esta práctica comenzó hace 40 años al descubrirse que el residuo obtenido después de haber extraído la tetraciclina de un cultivo de *Streptomyces*, era un promotor del crecimiento de los animales que ingerían dicho residuo. Este promotor fue identificado posteriormente como pequeñas dosis del antibiótico tetraciclina. Después de este descubrimiento, se han venido utilizando diferentes antibióticos como promotores del crecimiento, cuya utilización quedó regulada y ha ido evolucionando con el tiempo. El efecto de promoción del crecimiento parece estar relacionado con un mejor aprovechamiento de los compuestos nitrogenados y fosforados de la dieta y con una menor eliminación de residuos fecales (Williams, 1995).

Hoy día existe un amplio debate acerca de cuál es el tipo y la utilización de antibióticos que contribuyen de una forma más clara al problema de la polución ambiental y a la aparición de bacterias resistentes. En el tratamiento de procesos infecciosos en humanos y en animales se utilizan dosis terapéuticas de antibióticos durante períodos de tiempo cortos y es conocido el efecto que tiene en el desarrollo de resistencias. Sin embargo, los antibióticos como promotores de crecimiento en animales se utilizan en dosis bajas (subterapéuticas), pero durante largos períodos de tiempo de la vida del animal, lo que podría colaborar a la selección de bacterias intestinales resistentes a antibióticos que posteriormente serían diseminadas a través del material fecal al medioambiente. En este sentido hay diferentes organismos (Sociedad Americana de Microbiología, 1995) y diferentes autores que plantean este tema y su necesaria valoración (Dupont y Steele, 1987; Baquero y cols. 1995; Madox, 1995; Pérez-Trallero y Zigorraga, 1995).

¿Qué ocurre con el material fecal? En algunos países los excrementos de animales se utilizan como abonos para la agricultura o el enriquecimiento del suelo. No existe una decontaminación previa a su diseminación. Por ello, las bacterias resistentes, así como los antibióticos no degradados, son reintroducidos en el medio ambiente, pudiéndose diseminar a otras bacterias y posteriormente afectar a los humanos o a animales.

CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN MEDICINA HUMANA

El consumo de antibióticos en medicina humana es elevado en nuestro país, especialmente en la atención comunitaria o extrahospitalaria, ya que ésta es la responsable del 92% del consumo total. Visto desde una perspectiva histórica, el pico

o meseta de hiperconsumo se produjo esencialmente en el período 1966-1976. Así, en 1976 el número total de envases de antibióticos dispensados por las oficinas de farmacia fué de casi 110 millones (datos IMS) y un total de 365 toneladas de antibióticos/año. Las cifras correspondientes en Dinamarca, uno de los países con menos consumo en Europa, eran aproximadamente la cuarta parte. Desde 1976 el consumo total en España ha ido disminuyendo progresivamente: 104 millones de envases en 1978, 92 en 1983 y 76 en 1988. En los últimos 7 años el consumo se ha estabilizado en cifras que oscilan entre 75 y 80 millones al año. Un estudio reciente auspiciado por la Sociedad Española de Quimioterapia ha puesto de manifiesto que el 88% de la población española recibe antibióticos al menos una vez al año, de los cuales cerca del 50% lo constituyen las aminopenicilinas (amoxicilina y ampicilina) así como su combinación con inhibidores de las ß-lactamasas, seguido por los macrólidos (17%), cefalosporinas (13%) y fluoroquinolonas (6%) (Baquero y cols., 1994). Esta amplia utilización de antibióticos en medicina humana se ve agravada por la actitud del consumidor: existe un alto índice de autoprescripción (junto con los analgésicos y antigripales), así como una gran demanda de antibióticos por parte del paciente.

CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EN VETERINARIA

Se entiende por medicamento veterinario cualquier sustancia aplicada o administrada a un animal tanto con fines terapéuticos como profilácticos o de diagnóstico, o bien para modificar las funciones fisiológicas y de comportamiento del animal.

Los antibióticos constituyen uno de los grupos farmacológicos más utilizados en sanidad y producción animal. Se emplean como terapéuticos (a dosis elevadas durante cortos períodos de tiempo), profilácticos o bien como promotores del crecimiento cuando se emplean a dosis bajas durante largos períodos de la vida del animal. La mitad de los antibióticos producidos en USA se han utilizado en la práctica animal, bien como agentes terapéuticos o como aditivos (Levy, 1984a). Como antimicrobianos con fines terapéuticos se emplean mayoritariamente los aminoglucósidos (estreptomicina), beta-lactámicos (penicilinas), tetraciclinas, sulfamidas y nitrofuranos entre otros.

En el campo veterinario ha existido un gran abuso en el consumo de antibióticos ya que hasta ahora el uso de estos medicamentos permanecía poco controlado, incluso cuando su utilización era con fines terapéuticos, siendo en ocasiones el propio ganadero el que decidía la administración de dichos antibióticos. La nueva legislación española (Real Decreto 109/1995; Real Decreto 157/1995) permitirá un mayor y mejor control ya que exige prescripción con receta normalizada para la utilización de medicamentos o piensos medicamentosos. Asimismo, en el nuevo modelo de receta deberán indicarse los períodos de supresión para cada medicamento y especie animal, esto es, los tiempos de espera que deben transcurrir entre la última aplicación de un antibiótico y el sacrificio de los animales tra-

Tabla 1: Antibióticos autorizados como aditivos en alimentación animal.

N.º CEE	Antibiótico	Descripción química	Especie animal
E 700	Bacitracina de Zinc	Polipéptido con un contenido de Zinc del 12 al 20% $C_{66}H_{103}O_{16}N_{17}SZn$	Gallinas ponedoras Pavos Otras aves, excepto patos, ocas, palomas Terneros, corderos, chivos Lechones, cerdos Animales de peletería, excepto conejos
E 710	Espiramicina	Macrólido I $C_{43}H_{74}O_{14}N_2$ II $C_{45}H_{76}O_{15}N_2$ III $C_{46}H_{78}O_{15}N_2$	Pavos Otras aves, excepto patos, ocas, gallinas ponedoras y palomas Terneros, corderos, chivos Lechones, cerdos Animales de peletería, excepto conejos
E 711	Virginiamicina	Macrólido I $C_{28}H_{35}O_7N_3$ II $C_{43}H_{49}O_{10}N_7$	Gallinas ponedoras pavos Otra aves, excepto patos, ocas Lechones, cerdos Terneros Vacuno de engorde
E 712	Flavofosfolipol	$C_{70}H_{124}O_{40}N_6P$	Gallinas ponedoras Pavos Otras aves, excepto patos, ocas Lechones, cerdos Terneros Vacuno de engorde Conejos
E 713	Fosfato de tilosina	Macrólido producido por *Streptomyces fradiae* Composición de los factores antibióticos: a) tilosina $C_{46}H_{77}NO_{17}$ (mín. 80%) b) desmicosina $C_{39}H_{65}NO_{14}$ c) macrocina $C_{45}H_{75}NO_{17}$ d) relomicina $C_{46}H_{79}NO_{17}$ a) + b) + c) + d) mínimo 95%	Lechones, cerdos
E 714	Monensica sódica	$C_{36}H_{61}O_{11}Na$. Sal sódica de poliéter del ácido monocarboxílico, producido por *S. cinnamonensis*	Vacuno de engorde
E 715	Avoparcina	Glicopéptido $C_{53}H_6O_{20}N_6Cl_3$	Pollos de engorde Pavos de engorde Lechones, cerdos Terneros Vacuno de engorde Corderos
27	Salinomicina sódica	$C_{42}H_{69}O_{11}$ Na. Sal sódica de poliéter del ácido monocarboxílico, producido por *Stremptomyces albus*	Lechones, cerdos
28	Avilamicina	$C_{37-63}H_{82-90}Cl_{1-2}O_{31-32}$ Mezclas de oligosacáridos del grupo de las ortomomicinas producido por *Stremptomyces viridochromagenes*	Lechones, cerdos Pollos de engorde
29	Efrotomicina	$C_{59}H_{88}N_2O_{20}$	Lechones, cerdos

tados o bien el aprovechamiento de sus producciones. Diferentes técnicas permiten analizar la presencia de residuos de antibióticos en alimentos (Smither y Vaugham, 1978; Calderón Pascual, 1992). En España, el Plan Nacional de Investigación de Residuos (PNIR, Real Decreto 1262/1989) regula la presencia de sustancias inhibidoras de crecimiento bacteriano y otros parámetros en los alimentos de origen animal. Por otro lado, el Reglamento 2377/90 del Consejo de la CEE fija los límites máximos de residuos (LMR) de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal.

Los antibióticos autorizados en nuestro país como promotores de crecimiento (Orden 26 Noviembre 1991) son los siguientes (Tabla I): bacitracina de zinc (polipéptido), espiramicina, virginiamicina y fosfato de tilosina (macrólidos), avoparcina (glicopéptido), monensina sódica y salinomicina (sales sódicas de poliéter), avilamicina (oligosacáridos), flavofosfolipol y efrotomicina. Estos promotores de crecimiento permiten una mejora de las tasas de crecimiento y favorecen un descenso de los índices de consumo de alimentos. Para el uso correcto de estos antibióticos promotores existen unos períodos de supresión que deberán ser perfectamente cumplidos.

Recientemente se han regulado y legislado las normas de seguridad biológica y la evaluación que debe cumplir cualquier producto (químico o biológico) para ser incluido en la lista de aditivos autorizados en la alimentación animal (Real Decreto 1329/1995). Antes de permitir que una sustancia con actividad antimicrobiana sea incluida en el pienso deberán realizarse estudios de espectro de acción de dicha sustancia en diversas bacterias patógenas y no patógenas. Dicho decreto recomienda asimismo llevar a cabo estudios de resistencia cruzada frente a antibióticos terapéuticos y si existiera dicha resistencia, demostrar su base genética.

ORIGEN Y TRANSFERENCIA DE LOS GENES DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Durante mucho tiempo se ha planteado la pregunta ¿Cuál es el origen de la resistencia a antibióticos? Hay autores que piensan que muchos de los determinantes genéticos de resistencia a antibióticos u otros intimamente relacionados con ellos, se encuentran presentes en las bacterias de la naturaleza (aguas, suelo ...) y que la utilización de antibióticos en el hombre o en los animales ejercería una presión selectiva que favorecería la transferencia de dichos determinantes genéticos a la flora bacteriana saprofita y posteriormente a la flora bacteriana patógena (Davies, 1994). La utilización masiva de determinados antibióticos favorecería la diseminación de bacterias resistentes.

La flora fecal saprofita y las bacterias de origen animal han sido consideradas durante mucho tiempo como importantes reservorios de genes de resistencia a antibióticos (Linton, 1986; Bates y cols., 1994). Estas bacterias pueden contaminar pos-

teriormente el medioambiente (aguas o suelo) de nuevo y transferir los determinantes genéticos de resistencia a otras bacterias del entorno. La adquisición de genes de resistencia por bacterias medioambientales puede constituir para los genes de resistencia un entorno «seguro», en el cual residir hasta que surja la oportunidad para la re-transferencia a patógenos humanos.

Las bacterias tienen tres formas distintas de intercambio genético, importantes todas ellas en la transferencia de mecanismos de resistencia a antibióticos en el medioambiente: la conjugación, la transformación y la transducción. La conjugación implica la unión de dos bacterias a través de un «pilus sexual» y la presencia de un plásmido especial o factor F. La transformación supone la transferencia de un fragmento de DNA desnudo y no requiere vehículo alguno. La transducción es la transferencia de DNA mediada por un virus bacteriano (Tabla 2).

Tabla 2: Mecanismos de transferencia genética entre bacterias.

Mecanismo	Requerimientos	Directo*/Indirecto	Genes transferidos
Conjugación	Pilus sexual en el donante Factor F en el donante	Directo	Resistencia a antibióticos Toxinas Enzimas
Transformación	Fragmento de DNA Célula receptora competente	Indirecto	Cápsula Utilizado en clonajes Resistencia a anbibioticos
Transducción	El donnte es una célula lisada El mediador es un bacteriófago Célula receptora competente	Indirecto	Toxinas Fermentación de azúcares Resistencia a antibióticos

* Directo: significa que el donante y el receptor están en contacto durante la transferencia; Indirecto: significa que no están en contacto.

La conjugación se da principalmente en bacterias gram negativas y la célula donante posee el factor F que le permite la síntesis de un «pilus sexual» o «pilus conjugativo». La célula receptora ha de poseer un centro de reconocimiento en su superficie y carecer de factor F (F-). La conjugación es un proceso muy conservativo ya que la bacteria donadora generalmente retiene una copia del material genético que transfiere y por otro lado tiene una gran importancia biomédica ya que los plásmidos de resistencia a antibióticos se suelen transferir por este mecanismo. Hasta hace poco tiempo se pensaba que la conjugación se producía exclusivamente entre especies muy relacionadas y que existía una barrera entre bacterias gram positivas y gram negativas. Sin embargo, Trieu-Cuot y cols. (1988) fueron capaces de construir

un vector conjugativo multifuncional que permitía la replicación en ambos grupos bacterianos. La conjugación es el mecanismo más estudiado de transferencia genética en el entorno acuático (Young, 1993). En las aguas residuales, o en muestras contaminadas con ellas, se ha determinado entre un 10% a un 75% de bacterias gram negativas con plásmidos-R (que codifican para resistencia a antibióticos) (Saye Miller, 1989). Una fracción importante de los plásmidos-R (25-40%) son autotransferibles en conjugaciones realizadas en el laboratorio y algunos autores han demostrado la transferencia interespecie e intergénero de plásmidos-R en zonas de tratamiento de aguas residuales, sugiriendo la posibilidad de que plásmidos con amplio espectro de huéspedes se encuentren en las zonas de tratamiento de aguas residuales (Alcaide Garau, 1984).

La transformación o captación no específica de fragmentos pequeños de DNA presentes en el medio se facilita por la aparición de pequeños poros en la pared celular y una vez que el fragmento ha atravesado la pared es transportado por la membrana celular al citoplasma e insertado dentro del cromosoma bacteriano. Este proceso ocurre de forma natural en *streptococcus*, *Haemophilus* y en *Neisseria*, y es un método de transferencia de genes que codifican la cápsula bacteriana, resistencias a antibióticos y bacteriocinas. Se piensa que la transferencia por transformación debe ocurrir en la naturaleza con cierta frecuencia ya que la mayor parte de los géneros bacterianos pueden hacerse permeables bajo determinadas condiciones.

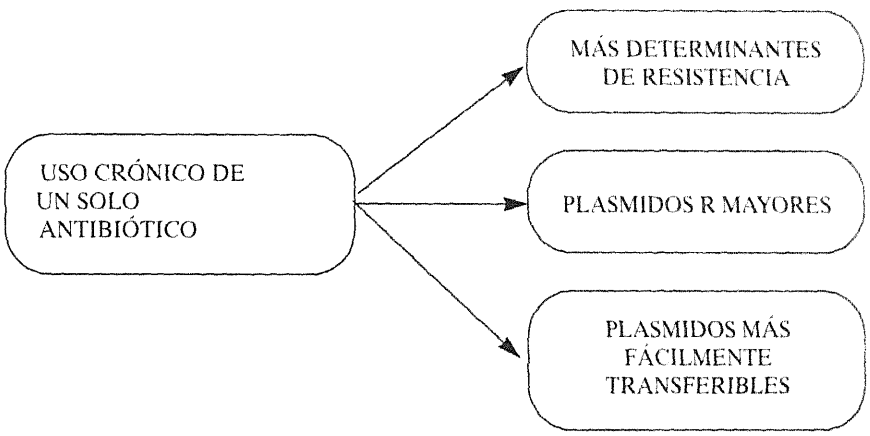
La transducción es mediada por bacteriófagos que juegan el papel de transportadores de DNA de una célula donante a otra receptora y aunque ocurre de forma natural en numerosos tipos de bacterias, tiene la limitación de que sólo se puede dar entre bacterias de la misma especie, ya que los bacteriófagos son altamente específicos a la hora de infectar sus células huésped.

La genética de la resistencia a antibióticos es una cuestión de tremenda importancia. Con mucha frecuencia los genes de resistencia se encuentran en plásmidos R, lo cual favorece su transferencia. Asimismo, los plásmidos poseen la capacidad de adquirir transposones, los cuales pueden saltar de un locus cromosomal a otro, del cromosoma a un plásmido o de un plásmido al cromosoma.

En ocasiones las bacterias son portadoras de múltiples resistencias a antibióticos, lo cual supone un gran problema sanitario. Cada vez existen más evidencias de que el uso continuado de un único antibiótico puede seleccionar bacterias resistentes a otros antibióticos con estructura diferente. En muchos casos se ha demostrado que la resistencia a un antibiótico se encuentra localizada en un plásmido pequeño y no conjugativo, mientras que la resistencia múltiple se encuentra en plásmidos mayores y más fácilmente transferibles (Levy, 1987). En este sentido son numerosos los trabajos que demuestran que el uso continuado de un antibiótico favorece la aparición de resistencias múltiples. Así por ejemplo, el uso continuado de la tilosina, un macrólido utilizado como aditivo en piensos de cerdos, produce una flora intestinal de estreptococos resistentes (Christie y Dunny, 1984). En pacientes tratados durante semanas o meses con tetraciclina también se ha constatado la presencia de estafilococos de la piel con múltiples resistencias (Kloos, 1986). La razón de que aparezcan

resistencias múltiples con el uso de un único antibiótico no está clara. En el estudio de Christie y Dunny mencionado anteriormente, los plásmidos de múltiple resistencia no eran diferentes de los plásmidos de estreptococos de los animales controles que no recibían antibióticos, excepto por la presencia de los determinantes de resistencia. Todos estos resultados parecen indicar que ciertos plásmidos, adaptados a las cepas bacterianas presentes en la flora intestinal, de la piel y ambiental, adquieren los determinantes génicos de resistencia a antibióticos del pool medioambiental que les rodea. Al administrar un antibiótico, se produce gradualmente la adquisición de distintos determinantes de resistencia y se crean plásmidos de múltiple resistencia que a su vez son fácilmente transferibles (Figura 1).

Figura 1: Efectos del uso crónico de un solo antibiótico en la flora microbiana.



RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN CEPAS DE *Enterococcus* DE AGUAS RESIDUALES DE LOGROÑO

El antibiótico glicopeptídico vancomicina se ha utilizado durante más de 30 años, y especialmente durante la última década, en el tratamiento de infecciones graves en el hombre provocadas por microorganismos gram positivos como *Enterococcus* y *Staphylococcus*. En 1988 se detectó por primera vez en Francia e Inglaterra la resistencia a vancomicina en *Enterococcus* (Leclercq y cols., 1988). A partir de esta fecha se han descrito en la literatura cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina en diferentes países europeos y en USA y algunas también en España, pero siempre restringidos a aislamientos clínicos (generalmente en pacientes que habían recibido un tratamiento previo con dicho antibiótico).

Debido a los escasísimos datos epidemiológicos de la resistencia a antibióticos glicopeptídicos en *Enterococcus*, nos propusimos analizar la frecuencia de aislamiento de cepas de *Enterococcus* con resistencia a este antibiótico en cepas ambientales pro-

cedentes de las aguas residuales del colector de la ciudad de Logroño. Se tomaron 17 muestras de aguas residuales, con una frecuencia semanal. Las muestras se sembraron en medios selectivos para *Enterococcus* (m-Enterococcus agar) suplementado con 4 mg/ml de vancomicina para seleccionar las cepas con resistencia a dicho glicopéptido. Es de destacar el inesperado alto porcentaje de cepas de *Enterococcus* con altos niveles de resistencia a vancomicina en las muestras de aguas residuales, muy superior al detectado en cepas de *Enterococcus* aislados de muestras clínicas humanas y que representaba aproximadamente un 0.4% de la población enterocócica total aislada (Torres y cols., 1994). Las cepas con resistencia de alto nivel a vancomicina fueron categorizadas genotipicamente como *vanA* y se determinó el nivel de sensibilidad (concentraciones mínimas inhibitorias en µg/ml) a diferentes antibióticos (Tabla 3). El elevado índice de aislamientos de cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina de aguas residuales nos induce a pensar en la diseminación de este mecanismo de resistencia fuera del ámbito hospitalario, y en la posibilidad de que estas cepas se hayan seleccionado por el uso de antibióticos relacionados estructuralmente con la vancomicina como es el caso de la avoparcina como aditivo en animales de granja. Otros autores han llamado también la atención sobre esta cuestión y sobre la necesidad de evaluar adecuadamente la utilización de antibióticos tanto en el ámbito humano como animal (Knudtson y Hartman, 1993; Klare y cols., 1995).

Tabla 3: Concentración mínima inhibitoria (µg/ml) a diferentes antibióticos en 5 cepas de Enterococcus resistentes a glicopéptidos aislados de aguas residuales.

Antibióticos	*E. faecium AR1*	*E. faecium AR7*	*E. durans AR23*	*E. faecium G9*	*E. faecium G10*
Vancomicina	2000	≥ 512	2000	2000	2000
Teicoplanina	> 4000	> 4000	512	512	1000
Penicilina	400	400	8	32	2-4
Ciprofloxacina	4	4	1	8	8
Imipenem	> 128	> 128	8	64	8
Rifampicina	64	64	64	8	64
Tobramicina	64	128	64	256	256
Gentamicina	16	16	16	128	64
Amikacina	≤ 125	≤ 125	≤ 125	ND*	ND
Ampicilina	128	128	2	ND	ND
Estreptomicina	> 4000	> 4000	32	> 4000	≤ 1000
Kanamicina	> 4000	> 4000	≥ 32	> 4000	≤ 1000
Eritromicina	> 4	> 4	> 4	ND	ND
Tetraciclina	> 8	> 8	> 8	ND	ND

* ND: No determinado.

CONSIDERACIONES FINALES

¿Cuál ha sido la presión medioambiental que ha originado el gran desarrollo de resistencias? La razón es clara. Se han utilizado indiscriminadamente mucha cantidad

y variedad de antibióticos, los cuales se han introducido en el ambiente por parte del hombre, animales o plantas. Además, la utilización de antibióticos en plantas y animales no ha recibido la misma supervisión que en el caso de humanos. ¿Existe algún atisbo para el optimismo? Como podría sospecharse, los plásmidos de resistencia constituyen un gasto energético para la bacteria, por lo que, en ausencia de presión selectiva, se pierden generalmente, aunque a frecuencias diferentes en diferentes organismos. Un ambiente en el que se eliminan los antibióticos da lugar a un retorno a los microorganismos sensibles y, en muchos casos, a organismos no patógenos. Esto se ha demostrado experimentalmente en unidades hospitalarias de quemados y en otras áreas hospitalarias. Por tanto, una reducción en el uso de antibióticos en diferentes áreas debería reestablecer en el tiempo las bacterias sensibles a antibióticos como la porción más importante de la ecología bacteriana medioambiental.

BIBLIOGRAFÍA

Alcaide, E., Garay, E. (1984). R-plasmid transfer in *Salmonella* spp. isolated from wastewater and sewage contaminated surface waters. *Appl. Environm. Microbiol.* 48: 435-438.

Baquero, F., Baraibar, R., Campos, J. et al. (1994). Resistencia microbiana: ¿Qué hacer?. Informe técnico. Ministerio Sanidad y Consumo.

Bates, J., Jordens, J.Z., Griffiths, D.T. (1994). Farm animals as a putative reservoir for vancomycin resistant enterococcal infection in man. *J.Antimicrob. Chemother.* 34: 507-516.

Bennett, J.V. (1980). Antibiotic use in anmals and human salmonellosis. *J. Infect. Dis.* 142: 631-633.

Calderón Pascual, V. (1992). Control microbiológico de antibióticos en carne mediante la utilización de técnicas microbiológicas. *Alimentaria*, 31-35.

Christie, P.J., Dunny, G.M. (1984). Antibiotic selection pressure resulting in multiple antibiotic resistance and localization of resistant determinants to conjugative plasmids in streptococci. *J. Infect. Dis* 149: 74-82.

Davies, J. (1994). Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science.*, 264: 375381.

Dupont, H.L., Steele, J.H. (1987). Use of antimicrobial agents in animal feeds: implications for human health. *Rev. Infect. Dis.* 9: 447-460.

Klare, I., Heier, H., Claus, H., Reissbrodt, R., Witte, W. (1995). VanA-mediated high-level glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from animal husbandry. *FEMS Microbiol. Letters*, 125: 165-172.

Kloos, W. (1986). Community structure of coagulase negative staphylococci in humans. pp. 132-138. In D. Schlessinger (ed.), Microbiology-86. American Society for Microbiology, Washington, D.C.

Knudtson, L.M., and Hartman, P.A. (1993). Antibiotic resistance among enterococcal isolates from environmental and clinical sources. *J. Food Protect.* 56: 489-492.

Lafarga, M.A., Marcén, J.J., Alejandre, M.C., Ezquerra, J., Castillo, J. (1990). Resistencia antibiótica en cepas de *Salmonella* spp. aisladas de aguas residuales de Zaragoza. *Rev. Esp. Quimioterap.* 3: 241-248.

Leclercq, R., Derlot, E., Duval, J., Courvalin, P. (1988). Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *New Engl. J. Med.* 319: 157-161.

Levy, S.B. (1984a). Antibiotics in the environment. *The Antimicrobic Newsletter*, l: 11-14.

Levy, S.B. (1984b). Playing antibiotic pool: time to tally the score. *New England J. Med.* 311: 663-664.

Levy, S.B. (1987). Antibiotic use for growth promotion in animals: ecologic and public health consequences. *J. Food Prot.* (50), 616-620.

Linton, A.H. (1986). Flow of resistance genes in the environment and from animal to men. *J. Antimicrob.Chemother.* 18, Suppl.C: 189-197.

Maddox, J. (1995). When to help farm animals grow faster. *Nature* 377: 381.

Orden del 26 Noviembre 1991, por la que se modifica el Anexo de la del 23 Marzo 1988, relativa a los aditivos en la alimentación de los animales. BOE nº 296, 11-12-91.

Pérez-Gorricho, B., Baquero, F. (1988). Antibióticos como aditivos de piensos. *Rev. Esp. Quimioterap.* l: 98-99.

Pérez-Trallero, E., Zigorraga, C. (1995). Resistance to antimicrobial agents as a public health problem: importance of the use of antibiotics in animals. Int. 3. *Antimicrob. Agents* 6: 59-63.

Real Decreto 1262/1989, de 20 Octubre, por la que se aprueba el Plan Nacional de Investigación de Residuos en los animales y en las carnes frescas. BOE nº 257, 26-12-1989.

Real Decreto 109/1995, de 27 Enero, sobre medicamentos veterinarios. BOE nº 53, 3-3-1995.

Real Decreto 157/1995, de 3 Febrero, sobre piensos medicamentosos.

Real Decreto 1329/1995, de 28 Julio, por la que se fijan las líneas directrices para la evaluación de los aditivos en la alimentación animal. BOE 198, 19-8-95.

Reglamento 2377/1990 del Consejo de la CEE del 26 Junio, por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de limites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal.

Saye, D.J., Miller, R.V. (1989). The aquatic environment consideration of horizontal gene transmission in a diversified habitat. In *Gene transfer in the environment* (Levy, S.B Miller, R.V. Eds.) pp. 223-259. McGraw Hill, New York.

Shanahan, P.M.A., Thomson, C.J., and Amyes, S.G.B. (1994). The global impact of antibiotic-resistant bacteria: their sources and reservoirs. *Rev. Med. Microbiol.* 5: 174-182.

Smither, R., and Vaugham, D. (1978). An improved electrophoretic method for identifying antibiotics with special reference to animal tissues and animal feeding stuffs. *J. Appl. Bacteriol.* 44: 421-429.

Sociedad Americana de Microbiología. (1995). Report of the ASM task force on antibiotic resistance. Supplement to *Antimicrob. Agent Chemother.*

Torres, C., Reguera, J.A., Sanmartin, M.J., Pérez-Díaz, J.C., Baquero, F. (1994). vanA-mediated vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. in sewage. *J. Antimicrob. Chemother.* 33: 553-561.

Trieu-Cuot, P., Carlier, C., Courvalin, P. (1988). *J. Bacteriol.* 170: 4388.

Williams, P.E.V. (1995). Animal production and european pollution problems. *Animal Feed Sci. Technol.* 53: 135-144.

Young, H.K. (1993). Antimicrobial resistance spread in aquatic environments. *J. Antimicrob. Chemother.* 31: 627-635.