

LA FARMACORRESISTENCIA MICROBIANA: UNA NUEVA PERSPECTIVA

THE MICROBIAL PHARMACORRESISTENCE: A VIEW FROM ANOTHER PERSPECTIVE

Radax Johann Franz^{1*}, Sparer-Larriva Pedro Agustín¹

¹ Docente de la Facultad de Medicina, Universidad del Azuay, Cuenca-Ecuador.
jradax@uazuay.edu.ec

Resumen

Esta revisión literaria analiza si el abuso de los antibióticos y el desarrollo resultante de resistencias microbianas constituyen la realidad de nuestro presente o si vivimos en el mundo “feliz” presentado en los comerciales. Se realizó una búsqueda inicial por clústeres en el internet y subsiguientes búsquedas adicionales según el principio de bola de nieve. El uso de los antibióticos ha aumentado en las últimas décadas. En los EEUU el 80 % de estas sustancias se destina a la agricultura y ganadería, especialmente para fines profilácticos y como promotores de crecimiento. Mediante ejemplos se comprueba que no existe una separación real entre los antibióticos para el uso veterinario y aquellos para el uso humano. Varios estudios internacionales (Europa, Norteamérica, Brasil) determinaron la presencia de bacterias multirresistentes en animales de granja y personas expuestas. Una prohibición en la Unión Europea del uso de antibióticos para la profilaxis y la promoción del crecimiento en la ganadería no surtió efectos satisfactorios. Se informa el problema de los antibióticos en productos alimenticios y en el suelo y los resultados de estudios locales sobre la contaminación de alimentos con antibióticos y gérmenes resistentes. Las grandes farmacéuticas abandonan el desarrollo de nuevos antibióticos por no constituir un modelo económico atractivo. Se critica el uso indiscriminado de “antibióticos de reserva” en la producción ganadera. El uso de los antibióticos en la odontología es sometido a una evaluación. Se presenta la lista de recomendaciones emitida por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y se amplía la lista por varios puntos para adaptarla a la realidad del Ecuador. Se advierte de que se está agotando el tiempo que queda para actuar.

Palabras clave: Antibióticos, Farmacorresistencia Microbiana, Producción de Alimentos.

Abstract

The present literary review analyzes whether the abuse of antibiotics and the resulting development of microbial resistances constitutes the reality of our present times or if we live in the "happy" world advertising and commercials would make us believe. An initial internet cluster search was made and, based on the results obtained, additional subsequent searches were performed according to the snowball principle. The use of antibiotics has increased in recent decades. In the USA, 80% of these substances are used for agriculture and animal production, especially for prophylactic purposes and as growth promoters. Using a few examples, it can be verified that there is no true separation between antibiotics for veterinary use and those for human use. In several international studies (Europe, North America, Brazil), multiresistant bacteria have been found in both in farm animals and exposed persons. The European Union's prohibition of antibiotics for prophylactic purposes and growth promotion in animal husbandry did not bring about satisfactory results. The problem of antibiotics in food products and the soil is described. Results of local studies on food contamination with antibiotics and resistant germs are reported. The big pharmaceutical companies are abandoning the development of new antibiotics for not being sufficiently attractive economic models. The indiscriminate use of "reserve antibiotics" in animal production is criticized. Antibiotic use in dentistry is evaluated. The list of recommendations issued by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) is presented and that list is further enhanced by several points in order to adapt it to Ecuador's reality. A stern warning is issued that we are running out of time to act.

Key words: Antibiotics, Drug Resistance, Microbial, Food Production.

1 INTRODUCCIÓN

Vivimos en el mundo post-fáctico, de la política post-fáctica y la comunicación post-fáctica. Según el filósofo

y sociólogo alemán Habermas, la comunicación de la Ilustración exige un discurso basado en argumentos reales, es decir, en hechos verificables: la validez como parte

de la discursividad.¹ En contraste, en la llamada disputa post-fáctica se niega los hechos, se distrae de ellos o se los diluye. Lo que cuenta es que el grupo diana de la política o comunicación tenga, en su mundo emocional, una cercanía con los contenidos ofrecidos. Un ejemplo fehaciente es el discurso de Rudy Giuliani cuando afirmó, en 2016, que “[d]icho sea de paso, en aquellos ocho años antes de que Obama llegara, no sufrimos ningún ataque terrorista islámico exitoso en los Estados Unidos. Ellos comenzaron con la toma del poder por Clinton y Obama.” Giuliani fue Alcalde de Nueva York cuando sucedió el mayor ataque terrorista en los EEUU el 11 de septiembre de 2001, bajo la presidencia de George W. Bush, antes del gobierno de Obama y Clinton. Pero Giuliani, con esta enorme laguna de memoria, se salió con las suyas.^{2,3}

Ya no cuentan los hechos sino la percepción. Algo muy parecido está acaeciendo en el tema de la resistencia microbiana a los antibióticos. Por un lado escuchamos que sí existe el problema y su causa es el mal manejo de los antibióticos por parte del personal de salud (médicos, odontólogos, personal de enfermería, etc.) y por la automedicación del público general con criterios poco calificados. Por otro lado se nos pinta un mundo feliz en los supermercados. En los cartones de los cereales figuran imágenes de granjas donde crece el maíz dorado, donde corren y brincan becerros y cerdos alegres, libres como el viento. En los recipientes de la leche aparecen vacas en prados alpinos, pastando en potreros de hierbas aromáticas que dan ese toque de calidad a la leche, un toque especial del que la pasteurizadora se jacta en el envase. ¿Es esta visión una quimera post-fáctica o corresponde a hechos verificables? Analizar esto es el tema de la presente revisión literaria.

2 METODOLOGÍA

Realizamos una búsqueda inicial de internet por clústeres de contenido en la plataforma Carrot2 (<http://search.carrot2.org/stable/search>), empleando los términos de pesquisa “Resistencia antibióticos ganadería agricultura” y usando el motor de búsqueda eTools WebSearch (Suiza)⁴ y el algoritmo de clasificación Lingo,⁵ con 30 resultados. Los demás motores de búsqueda implementados (Wiki, PubMed y Poznan University of Technology search with eTools [PUT; Polonia]) no arrojaron resultados aptos para ser clasificados en clústeres (eTools WebSearch, PUT) o un número demasiado pequeño (Wiki). Una segunda búsqueda con los términos ingleses “resistance antibiotics livestock agricultura” arrojó resultados útiles mediante todos los motores de búsqueda y seleccionamos aquellos de PubMed (150 resultados). Los resultados graficados en formato “FoamTree”⁶ (árbol de espuma) sirvieron para seleccionar los clústeres relevantes para nuestra revisión y, partiendo de allí, se siguió la pista

bibliográfica de referencias según el principio de bola de nieve (Figura 1 y 2).



Fig. 1. FoamTree de la búsqueda No.1

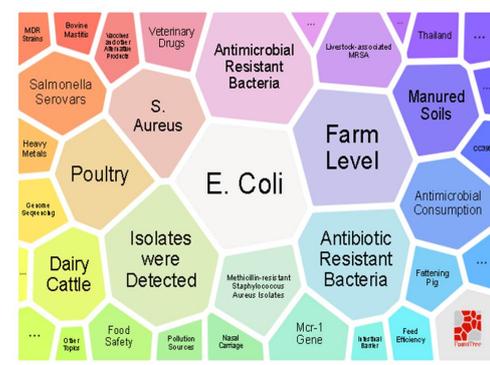


Fig. 2. FoamTree de la búsqueda No.2

3 ESTADO DEL ARTE

“¡Un pollo en cada olla!”, así resonaba el lema que circulaba en los años 40, después de la Segunda Guerra Mundial en los EEUU. Y justo a tiempo llegaron los estudios que comprobaban que los antibióticos hacían crecer a los animales con más rapidez.⁷ Hace 15 años o más, los investigadores todavía podían decir que el 50 % de los antibióticos se destinaba a la medicina veterinaria o la ganadería.⁸ Pero estos números, si es que eran verdaderos entonces, ahora ya no lo son. El uso de los antibióticos siguió una curva geométrica, y entre 1985 y 2001, en los EEUU, se incrementó un 50 % (en el uso no terapéutico).⁹

En la actualidad, según la FDA, en los EEUU se destina el 80 % de los antibióticos a los animales de granja (y la piscicultura, para no olvidarla).^{10,11} Esto, sin embargo, se practica en gran medida no para curarlos de enfermedades, sino en forma profiláctica, a dosis reducidas – para contrarrestar los efectos negativos de una ganadería al

estilo industrial que no toma en cuenta las necesidades de los animales. En consecuencia da origen a una selección de los gérmenes más resistentes.

El otro uso muy común es el abuso de estos fármacos como promotores de crecimiento para abaratar costos e inundar un mercado ya saturado de alimentos baratos en los países del primer mundo, contribuyendo de paso a agudizar aún más el problema del desarrollo de las resistencias bacterianas. Se estima que entre 2010 y 2030 el consumo global de antimicrobianos subirá por dos terceras partes, de aproximadamente 63.000 toneladas a alrededor de 105.000 toneladas.¹²

A estos hechos verificables se opone la siguiente declaración: "De acuerdo al Dr. Richard Raymond, anterior Subsecretario para la Seguridad Alimentaria en el Departamento de Agricultura (USDA) de los EEUU, menos del uno por ciento (0.3 %) de los antibióticos de uso veterinario pertenece a la misma clase de antibióticos también usados en la medicina humana, y se las usa exclusivamente para el tratamiento de las enfermedades."¹³

Tenemos que someter esta nota a una inspección muy cuidadosa y profunda. ¿Realmente existen esos antibióticos para el uso exclusivo en la medicina veterinaria y producción animal? Es cierto, existen. Escribamos unos pocos ejemplos. La tilosina es un antibiótico producido por *Streptomyces fradiae*. Perteneció al grupo de los macrólidos y es usado exclusivamente en animales. El modo de acción de los macrólidos es similar entre los integrantes del grupo. Consiste en la inhibición de la síntesis proteica a través de la unión reversible a la subunidad 50 S ribosomal.^{14,15}

Existen otros antibióticos del grupo macrólido: Azitromicina, claritromicina, eritromicina, espiromicina, oleandomicina, para citar unos pocos. Estos se usan en la medicina humana, y cuando se desarrolla resistencia a la tilosina, también hay problemas con estos antibióticos, pues usan el mismo mecanismo de inhibición que entonces ya no funciona. Es decir, se desarrolla una resistencia cruzada dentro del mismo grupo de sustancias.

Muy parecido es el caso de la tiamulina. Este antibiótico es producido por *Clitopilus passeckerianus* y pertenece al grupo de las pleuromutilinas y, de la misma forma, su uso se restringe a la medicina veterinaria y la producción ganadera. Inhibe la síntesis proteica en bacterias por interferir con la peptidil transferasa en la subunidad 50 S de los ribosomas.^{16,17} En otras palabras, su efecto es muy parecido, o idéntico, al de los macrólidos. Y por lo tanto, también se desarrollan resistencias cruzadas entre los dos grupos de antimicrobianos.

La monensina A es otro ejemplo de un antibiótico usado en la medicina veterinaria. Es producida por *Streptomyces cinnamomensis* y pertenece al grupo de los antibióticos poliéteres. Su mecanismo de acción es diferente de aquel de los macrólidos y pleuromutilinas: bloquea el transporte intracelular de proteínas. Es usado predominantemente como coccidiostático (junto con lasalocid sódico y salinomina, representantes de los antibióticos ionóforos). Actualmente, la monensina A es estudiada extensamente por su gama de efectos antimicrobianos, entre ellos una actividad antipalúdica. Se intenta desarrollar derivados menos tóxicos para el uso humano.¹⁸

Bajo la marca Kexxtone la compañía Elanco (Lilly) introdujo el fármaco con la indicación de prevenir la acetonemia (cetosis) en las vacas lecheras, pues ejerce una selección en favor de ciertas bacterias que producen ácido propiónico, la materia prima para la fabricación de la glucosa en los rumiantes. La justificación de este uso del medicamento es disputada, pues la cetosis es la consecuencia de una producción lechera demasiado intensiva donde la demanda calórica sobrepasa la capacidad de ingesta de las vacas que, en consecuencia, quemar grasa mediante la betaoxidación de los ácidos grasos y acumulan el cuerpo cetónico en la sangre (acetona, ácido beta-oxibutírico y acetoacetato, un coctel hepatotóxico y neurotóxico).^{19,20}

El uso desenfrenado de los antibióticos, por supuesto, es un dolor de cabeza para las autoridades que tienen que vigilarla seguridad de los alimentos, y para los epidemiólogos. Así, alrededor del año 2010, se realizó un gran estudio en Europa en los estados de Dinamarca, Bélgica y los Países Bajos, donde se controlaba los establos de cerdos para la presencia del *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA). Se determinó que de entre los granjeros en contacto directo con los cerdos, el 87 % eran portadores del microbio, y en una cantidad mucho menor entre los demás integrantes de sus familias. Quedó comprobado, entonces, que era el contacto directo el factor más importante en la transmisión.²¹

En vista de estos resultados no sorprende que también los veterinarios que laboran en las granjas pertenecen al grupo en riesgo por su exposición.²² En Portugal se encontró que la prevalencia de MRSA en los cerdos alcanzaba el 99 %, y el contagio humano reflejaba valores parecidos a aquellos hallados en los estudios mencionados con anterioridad.²³ La presencia de MRSA en la población porcina no se restringe a Europa y Norteamérica. Fue en el Brasil donde se detectó una variante de MRSA con resistencia intermedia a la vancomicina en un cerdo con epidermitis exudativa.²⁴ Sorprendentemente, las cepas de MRSA detectadas parecen ser de origen humano.²⁵

En 2006, finalmente, nubes negras parecían cernirse sobre la ganadería y avicultura industrializada. Europa amenazaba con una prohibición general del uso de antibióticos para fines profilácticos y de promoción del crecimiento. Incluso años después continuaba la discusión si el uso de los antibióticos en la producción animal realmente podía causar problemas para la salud humana.²⁶

Pero la llamada prohibición general fue una medida implementada con poco entusiasmo e incluso menos control. La revista alemana *Pharmazeutische Zeitung* online informa que en el año 2011 los veterinarios alemanes prescribieron 1706 toneladas de antibióticos. Lo que preocupa incluso más que esta enorme cantidad, es el hecho de que las tetraciclinas y las aminopenicilinas sumen dos tercios de los antibióticos empleados. Ambos grupos de sustancias se recetan extensamente para el uso humano. En la publicación se menciona además que el empleo de las fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera y cuarta generación era escaso. Sin embargo, la misma revista indica un número de 8 toneladas para el primer grupo y 3.5 para el segundo. Ciertamente, esta cantidad no parece gigante considerando el tamaño de Alemania.

No obstante, el conocimiento de que se destinen toneladas de antibióticos, relativamente modernos y para el uso humano, a fines de la producción animal, no deja de preocupar. El artículo menciona que en Alemania en el año 2014 hubo una reducción en el uso de antibióticos: se emplearon 1.238 toneladas; constituía un número que no cumplía con las expectativas de las autoridades.²⁷ Tan solo con esta información, la aseveración del anterior Subsecretario para la Seguridad Alimentaria en el Departamento de Agricultura (USDA) de los EEUU, de que “menos del uno por ciento (0.3 %) de los antibióticos de uso veterinario pertenece a la misma clase de antibióticos también usados en la medicina humana, y se las usa exclusivamente para el tratamiento de las enfermedades”,¹³ queda desvirtuada, para no decir desenmascarada como un bulo con la finalidad de asegurar la continuación de las ventas de antibióticos y echarle tierra en los ojos al público desprevenido.

Existen varias maneras en las que el uso de antibióticos en la producción animal nos puede afectar. Por supuesto, los residuos de antibióticos en la carne, la leche, los huevos, etc. pueden exponernos directamente a los fármacos y causar alteraciones en nuestro microbioma intestinal. El contacto con bacterias resistentes que nos llegan con la carne, la leche y los huevos, etc. puede ponernos en peligro, tampoco existe duda de esto.²⁸

Se han detectado mecanismos de transferencia horizontal (también llamada lateral) de genes de resistencia, es decir,

la transmisión de material genético de un individuo a otro, cruzando las fronteras de especies, géneros y filos. Todos estos mecanismos se relacionan con el mobiloma, la suma de los elementos genéticos móviles de una célula. Entre estos figuran:

- Transposones de varios tipos (“genes saltarines”)
- Plásmidos conjugativos y no conjugativos
- Bacteriófagos de varios tipos
- Parásitos moleculares auto-empalmables o Intrones (grupos I y II) o Inteínas o Endonucleasas homing (buscadoras de objetivos)²⁹

Los genes responsables del desarrollo de resistencias a los antibióticos con frecuencia se encuentran agrupados en “casetas móviles de genes”, listas para ser transferidas horizontalmente mediante integrones. Esto es el caso en *Vibrio cholerae*. En *Staphylococcus aureus* los genes responsables de la resistencia a meticilina se encuentran en el mismo dominio que es móvil y transmisible. Al parecer, el estafilococo mismo lo adquirió por transferencia horizontal.³⁰

La transferencia genética horizontal es común en la microflora oral. Los mecanismos descritos son la conjugación (mediante plásmidos y transposones conjugativos), transducción (mediante bacteriófagos) y la transformación (mediante la incorporación de material genético libre, residuo de la lisis celular, en la matriz extracelular).³¹ Son capaces de transmitir ADN de una sola hebra (ssDNA) y necesitan pasos adicionales para su integración en el genoma anfitrión. Sin embargo, recientemente se han descubierto nuevos modos que permiten la transferencia de ADN de doble hebra (dsDNA), presentando nuevos retos en la búsqueda de contramedidas eficientes.³²

Existe todavía otra forma, no tan directa, en la cual el mal uso de los antibióticos a gran escala nos logra alcanzar. En un estudio reciente llevado a cabo en Hong Kong, se investigó la capacidad de los antibióticos de penetrar en el suelo cuando son transportados mediante el estiércol o aguas negras a los campos. Se examinó el comportamiento de la tetraciclina, la sulfametazina, el norfloxacino, la eritromicina y el cloranfenicol. En el modelo se aplicaba diferentes situaciones de pluviosidad para estudiar los efectos de la lluvia ácida y de aguaceros torrenciales. La lluvia ácida favorecía la acumulación de los antibióticos en la superficie. Por otro lado, las lluvias fuertes promovieron el lavado de los fármacos hacia las capas más profundas de la tierra. La sulfametazina y la eritromicina tienden a adentrarse en los suelos profundos, y el norfloxacino y la tetraciclina más bien permanecen en las capas superficiales.³³

No necesitamos viajar lejos para dar con las consecuencias de nuestro mal uso de los antimicrobianos: “*El uso de antibióticos y agentes promotores de crecimiento son necesarios durante la producción de pollos para consumo humano. Sin embargo, su aplicación es indiscriminada. Del total de la muestra de pollo faenado de expendio en el*

mercado mayorista de la ciudad de Cuenca un 94 % y 100 % fueron positivas [...].”³⁴

“Se encontró que la mayoría de las bacterias presentan resistencia a eritromicina, ácido nalidíxico, ampicilina y trimetoprim sulfametoxazol. Además cerca del 90 % de las bacterias aisladas presentan resistencia a cloranfenicol, ciprofloxacina, colistina, enrofloxacina, amoxicilina y nitrofurantoina, el 75 % presentaron resistencia a norfloxacina. Con respecto al antibiótico ceftazidina el 35 % de las bacterias presentaron resistencia. *C. sakazakii* presentó resistencia a 11 antibióticos, excepto ciprofloxacina a la que resulta sensible. En cuanto a *Campylobacter*, presenta resistencia a eritromicina, ácido nalidíxico, sulfametoxazol de trimetoprima y colistina. Frente al resto de antibióticos presenta sensibilidad intermedia y total.”³⁵

En vista de la crisis de resistencia de muchas bacterias a los antibióticos, el día 27 de febrero de 2017 la Organización Mundial de la Salud publicó la primera “Lista de prioridades mundiales de bacterias resistentes a los antibióticos para orientar la investigación, el descubrimiento y el desarrollo de nuevos antibióticos”.³⁶ Y como agravante, muchas empresas farmacéuticas, como Lilly y Roche, abandonan el campo de los antibióticos para dedicarse a fármacos para el tratamiento de las enfermedades crónicas.³⁷ Las resistencias microbianas a los antibióticos no solo se desarrollan a bajas dosis (aunque en este caso el desarrollo es más rápido). Incluso las más altas concentraciones antibióticas pueden producir resistencias.³⁸ Se demora 10 años para desarrollar un antibiótico hasta lograr su mercadeo y, en el peor escenario posible, transcurren tan solo 11 horas para que una bacteria desarrolle una sólida resistencia,³⁹ debido, entre otro, a los mecanismos de transferencia genética horizontal.⁴⁰

Aparte del uso indiscriminado general de los antibióticos en la producción animal, preocupa el uso de “antibióticos de reserva”, como la colistina, reservados en los hospitales para el tratamiento de los casos multiresistentes. Pero ya vemos patrones de resistencia a este antibiótico por su uso en la producción avícola. Afortunadamente, las autoridades ecuatorianas tomaron una medida acertada en 2018: prohibieron el uso de la colistina en la producción animal.⁴¹ Sin embargo, prohibiciones sin controles carecen de efecto. Queda por verse cómo se implementará esta medida en la práctica.

Por ahora, la separación de los antibióticos para el uso humano de aquellos para el uso veterinario sigue siendo una ilusión, un “sueño de pipa” como Samuel Taylor Coleridge acuñó el término en su *Kubla Khan*.⁴² Existe incluso apoyo para la hipótesis de que la gestión pobre y la corrupción contribuyen al nivel de resistencia antibiótica y que estos dos componentes se correlacionen mejor con la tasa de resistencia que el mismo uso de los antibióticos.⁴³

¿Cómo se presenta la buena práctica del uso de los antibióticos en la odontología específicamente? Una revisión de la situación en Inglaterra de los años 2007-2016 revela que, si bien el uso odontológico de los antibióticos se redujo aparentemente en un 18 %, comparado con un 10 % de reducción en el total de los antibióticos, sigue existiendo la prescripción no apropiada en muchas ocasiones. Además, hay que considerar los números con cautela porque sólo incluyen el sector público y no el sector odontólogo privado.⁴⁴ En los Estados Unidos, entre 2009 y 2015, el 80 % de las prescripciones antibióticas realizadas por los odontólogos fueron innecesarias.⁴⁵ Una revisión de alcance (scoping review), realizada en el Reino Unido en 2018, arrojó incoherencias y variabilidad en la prescripción de antibióticos por los odontólogos. En dicho trabajo se cuestiona la utilidad de los antibióticos para razones profilácticas en muchos procedimientos y se emite un llamamiento para la elaboración de guías de buena práctica en el uso de los antimicrobianos.⁴⁶

En la medicina, lamentablemente, la situación no es mejor: es desconcertante observar que el uso indebido de antibióticos en la práctica médica constituye parte de la problemática más amplia de la medicina defensiva.⁴⁷ En efecto, en otra investigación británica que indagó sobre el conocimiento de los estudiantes de las diversas ramas de salud (medicina, odontología, enfermería, medicina veterinaria, etc.) se concluye que, si bien los estudiantes son conscientes del problema del desarrollo de la resistencia microbiana a los antibióticos y del carácter no ético de la sobremedicación con estas sustancias, menos de la mitad está familiarizada con el término de “Antimicrobial (Antibiotic) Stewardship program” (programa de vigilancia del buen uso de los antibióticos).⁴⁸

4 COMENTARIOS Y RECOMENDACIONES FINALES

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (Infectious Diseases Society of America; IDSA) ha emitido las siguientes recomendaciones para frenar el desarrollo de las resistencias microbianas a los antibióticos:

- Adoptar incentivos económicos y apoyar otros mecanismos de colaboración para abordar el fracaso del mercado de los antibióticos
- Proveer nuevos enfoques regulatorios para facilitar el desarrollo y la aprobación de los antimicrobianos
- Coordinar mejor los esfuerzos de las agencias estatales relevantes
- Mejorar los sistemas de vigilancia de resistencia a los antimicrobianos
- Fortalecer las actividades para prevenir y controlar la resistencia a los antimicrobianos

- Realizar inversiones significativas en la investigación enfocada en los antimicrobianos
- Invertir más en la investigación y el desarrollo de diagnósticos rápidos y su integración en la práctica clínica
- Eliminar el uso de antibióticos no juicioso en animales, plantas y ambientes marinos

Probablemente sea necesario implementar todos estos puntos para lograr un efecto notable. Para nuestro ambiente sumaría los siguientes:

- Separar definitivamente los antibióticos para uso humano de aquellos para uso veterinario, incluso separar los grupos de antibióticos para evitar la aparición de resistencias cruzadas.
- Desarrollar nuevos antibióticos, por parte de las instituciones del estado, si la industria privada se rehúsa.
- Recuperar la actividad antibiótica de sustancias por medio de la suspensión temporal de su uso o por modificaciones estructurales
- Mejorar la gestión en la producción animal
- Luchar contra la corrupción a todo nivel

Ciertamente, la disponibilidad de antibióticos efectivos no es un asunto de “estilo de vida”. Estamos frente al prospecto real de tener que enfrentar una situación que nos catapulte atrás en la línea de tiempo a las condiciones prevalentes durante la era pre-antibiótica. El estancamiento en el desarrollo antibiótico, por falta de incentivos pecuniarios, el “pipeline vacío” en la cadena de producción nos tienen que dejar muy preocupados. Por otro lado, la situación se agrava por la proliferación incontrolada de bacterias multiresistentes y de alta virulencia. En definitiva, se acabó el tiempo de debates: ha llegado el momento para actuar.

7

Referencias

- Habermas J. Strukturwandel der Öffentlichkeit. Untersuchungen zu einer Kategorie der bürgerlichen Gesellschaft. Luchterhand, Neuwied am Rhein 1962 bis 1987. Frankfurt: Suhrkamp; 1995.
- Horsley S. Giuliani Claims U.S. Had No Terrorist Attacks Pre-Obama [Internet]. NPR - National Public Radio. 2016 [citado 7 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.npr.org/2016/08/16/490200895/rudy-giuliani-claims-no-terror-attacks-in-u-s-pre-obama>
- Von Kittlitz A. Lügen: Die Erde ist eine Scheibe. ZEIT ONLINE [Internet]. 28 de agosto de 2016 [citado 7 de mayo de 2019]; Disponible en: <https://www.zeit.de/2016/36/luegen-politik-donald-trump-rudy-giuliani-thomas-de-maiziere-gefuehlte-wahrheit/komplettansicht>
- eTools. Welcome to eTools.ch, the transparent Metasearch Engine from Switzerland [Internet]. eTools.ch - The Transparent Metasearch Engine from Switzerland. 2019 [citado 7 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.etoools.ch/>
- Carrot Search. Carrot2 - Open Source Search Results Clustering Engine [Internet]. [citado 7 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://project.carrot2.org/algorithms.html>
- Carrot Search. FoamTree: addictively interactive Voronoi treemap [Internet]. 2019 [citado 7 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://carrotsearch.com/foamtree/>
- Boyd W. Making Meat: Science, Technology, and American Poultry Production. Technology and Culture. 2001;42(4):631-64.
- Teuber M. Veterinary use and antibiotic resistance. Current Opinion in Microbiology. 2001;4(5):493-9.
- Gerber P, Opio C, Steinfeld H. Poultry production and the environment-A review. Fao. Roma; 2007.
- FDA. 2009 Summary Report On Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals. Washington, D.C.; 2009.
- Millanao B, Barrientos H, Gómez C, Tomova A, Buschmann A, Dölz H y col. Uso inadecuado y excesivo de antibióticos: Salud pública y salmonicultura en Chile. Revista médica de Chile [Internet]. enero de 2011 [citado 7 de mayo de 2019];139(1):107-18.
- Van Boeckel T, Brower C, Gilbert M, Grenfell B, Levin S, Robinson T y col. Global trends in antimicrobial use in food animals. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2015;112(18):5649-54.
- FACTS Network. Setting the Story Straight on “Human Antibiotics” in Animals: Expert Q&A [Internet]. 2016 [citado 21 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.foodinsight.org/human-animal-antibiotics-food-safety>
- Universidad de Chile - Facultad de Ciencias Veterinarias y pecuarias. Farmacología de los antibióticos macrolidos: Avances y perspectivas [Características microbiológicas] [Internet]. Monografías de Medicina Veterinaria. 1999 [citado 23 de diciembre de 2017].
- Elanco Animal Health. TYLAN Soluble - Tylosin tartrate Soluble powder Swine. 2008.
- Long K, Hansen L, Jakobsen L, Vester B. Interaction of pleuromutilin derivatives with the ribosomal peptidyl transferase center. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2006;50(4):1458-62.
- Phoenix Scientific Inc. Tiamulin Soluble Antibiotic. 2005.
- Łowicki D, Huczyński A. Structure and antimicrobial properties of monensin a and its derivatives: Summary of the achievements. BioMed Research International. 2013;2013(Article ID 742149):14.
- Baars C, Berndt C. Gesunde Kühe - gedopt mit Antibiotika - Wirtschaft - Süddeutsche.de [Internet]. Süddeutsche Zeitung. 2015 [citado 21 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.sueddeutsche.de/wirtschaft/landwirtschaft-gesunde-kuehe-gedopt-mit-antibiotika-1.2591404>
- European Medicines Agency. Kexxtone, Monensin. Vol. 44. London; 2013.
- Garcia-Graells C, van Cleef BAGL, Larsen J, Denis O, Skov

- R, Voss A. Dynamic of Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* CC398 in Pig Farm Households: A Pilot Study. *PLoS ONE*. 2013;8(5):6-11.
- 22 Garcia-Graells C, Antoine J, Larsen J, Catry B, Skov R, Denis O. Livestock veterinarians at high risk of acquiring methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398. *Epidemiology and Infection*. 2012;140(3):383-9.
- 23 Conceição T, De Lencastre H, Aires-De-Sousa M. Frequent isolation of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ST398 among healthy pigs in Portugal. *PLoS ONE*. 2017;12(4):1-7.
- 24 Moreno L, Dutra M, Moreno M, Ferreira T, Da Silva G, Matajira C y col. Vancomycin-intermediate livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398/T9538 from swine in Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2016;111(10):659-61.
- 25 Fitzgerald JR. Human Origin for Livestock-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *mBio*. 2012;3(2):2-3.
- 26 Brufau J. Prohibición del uso de antibióticos promotores del crecimiento, valoración de productos alternativos y nueva visión de la aplicación de aditivos en el marco de la Unión Europea. [Internet]. Jornadas Profesionales de Avicultura 2012. 2012 [citado 21 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.avicultura.com/2012/05/09/prohibicion-del-uso-de-antibioticos-promotores-del-crecimiento-valoracion-de-productos-alternativos-y-nueva-vision-de-la-aplicacion-de-aditivos-en-el-marco-de-la-union-europea/>
- 27 Mende A. Veterinärmedizin: Tonnenweise Antibiotika verfüttert. *Pharmazeutische Zeitung online*. 2013;(32):1-2.
- 28 Vásquez-Jaramillo L, Ramírez N, Akineden Ö, Fernández-Silva J. Presencia de Enterobacteriaceae productoras de betalactamasa de espectro extendido (ESBL) en leche de tanque a granel de granjas lecheras bovinas en Antioquia, Colombia. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* [Internet]. 2017 [citado 7 de mayo de 2019];30(2):85-100. Disponible en: [web](#)
- 29 Baars C, Berndt C. Gesunde Kühe - gedopt mit Antibiotika - Wirtschaft - Süddeutsche.de [Internet]. *Süddeutsche Zeitung*. 2015 [citado 21 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.sueddeutsche.de/wirtschaft/landwirtschaft-gesunde-kuehe-gedopt-mit-antibiotika-1.2591404>.
- 30 Didelot X, Falush D. Bacterial Recombination in vivo. En: *Horizontal Gene Transfer in the Evolution of Pathogenesis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2008. (Advances in Molecular and Cellular Microbiology).
- 31 Jiang S, Zeng J, Zhou X, Li Y. Drug Resistance and Gene Transfer Mechanisms in Respiratory/Oral Bacteria. *Journal of Dental Research* [Internet]. septiembre de 2018 [citado 22 de junio de 2019];97(10):1092-9. Disponible en: [web](#)
- 32 Sun D. Pull in and Push Out: Mechanisms of Horizontal Gene Transfer in Bacteria. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 6 de septiembre de 2018 [citado 22 de junio de 2019];9:2154. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.02154/full>
- 33 Pan M, Chu L. Leaching behavior of veterinary antibiotics in animal manure-applied soils. *Sci Total Environ*. 2017;579:466-73.
- 34 Pacheco Coronel J. Acumulación de antibióticos en pollo faenado de expendio en el mercado mayorista de la Ciudad de Cuenca [Tesis de Maestría]. [Cuenca]: Universidad del Azuay; 2017.
- 35 Rosales M, Lazo M, Pacheco J, Dota C. Determinación de antibióticos y calidad microbiológica de la carne de pollos comercializados en la ciudad de Cuenca. Poster presentado en: I Simposio "Investigación de Salud Pública en el Territorio" (Senescyt, INSPI y RISAP); 2017 dic 4; Cuenca.
- 36 Knols B, Smallegange R, Tacconelli E, Magrini N, Kahlmeier G, Singh N. Global Priority List Of Antibiotic-Resistant Bacteria To Guide Research, Discovery, And Development Of New Antibiotics. *The Lancet Infectious Diseases*. 2009;9(9):535-6.
- 37 Clarke T. Drug companies snub antibiotics as pipeline threatens to run dry [Internet]. *Drug Discovery@Nature.com*. 2017 [citado 23 de diciembre de 2017]. p. 1. Disponible en: <http://www.nature.com/drugdisc/news/articles/425225a.html>
- 38 Feng Y, Hodiament C, Hest RM van, Brul S, Schultsz C, Kuile B ter. Development of Antibiotic Resistance during Simulated Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in Chemostats. *PLOS ONE* [Internet]. 12 de febrero de 2016 [citado 7 de mayo de 2019];11(2)
- 39 Hamers L. Scientists watch as bacteria evolve antibiotic resistance [Internet]. *Science News*. 2016 [citado 7 de mayo de 2019]. Disponible en: [web](#)
- 40 Anderson A, Jonas D, Huber I, Karygianni L, Wölber J, Hellwig E y col. Enterococcus faecalis from Food, Clinical Specimens, and Oral Sites: Prevalence of Virulence Factors in Association with Biofilm Formation. *Frontiers in Microbiology* [Internet]. 11 de enero de 2016 [citado 22 de junio de 2019];6:1534. Disponible en: [web](#)
- 41 Ramos M. OPS/OMS Ecuador - AGROCALIDAD prohíbe el uso del antibiótico colistina para uso o consumo animal [Internet]. *Noticias y Eventos*. 2019
- 42 Coleridge S. Kubla Khan [Internet]. *Poetry Foundation*. 2019 [citado 7 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.poetryfoundation.org/poems/43991/kubla-khan>
- 43 Collignon P, Athukorala P, Senanayake S, Khan F. Antimicrobial Resistance: The Major Contribution of Poor Governance and Corruption to This Growing Problem. Conly J, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 18 de marzo de 2015 [citado 15 de marzo de 2019];10(3):e0116746. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0116746>
- 44 Bunce J, Hellyer P. Antibiotic resistance and antibiotic prescribing by dentists in England 2007–2016. *British Dental Journal* [Internet]. julio de 2018 [citado 22 de junio de 2019];225(1):81-4. Disponible en: [web](#)
- 45 Suda K, Calip G, Zhou J, Rowan S, Gross A, Hershov

- R y col. Assessment of the Appropriateness of Antibiotic Prescriptions for Infection Prophylaxis Before Dental Procedures, 2011 to 2015. JAMA Network Open [Internet]. 31 de mayo de 2019 [citado 22 de junio de 2019];2(5):e193909. Disponible en: [web](#)
- 46 Stein K, Farmer J, Singhal S, Marra F, Sutherland S, Quiñonez C. The use and misuse of antibiotics in dentistry. The Journal of the American Dental Association [Internet]. octubre de 2018 [citado 22 de junio de 2019];149(10):869-84.e5. Disponible en: [web](#)
- 47 Broom A, Kirby E, Gibson A, Post J, Broom J. Myth, Manners, and Medical Ritual: Defensive Medicine and the Fetish of Antibiotics. Qualitative Health Research [Internet]. noviembre de 2017 [citado 22 de junio de 2019];27(13):1994-2005. Disponible en: [web](#)
- 48 Dyar O, Hills H, Seitz L, Perry A, Ashiru D. Assessing the Knowledge, Attitudes and Behaviors of Human and Animal Health Students towards Antibiotic Use and Resistance: A Pilot Cross-Sectional Study in the UK. Antibiotics [Internet]. 30 de enero de 2018 [citado 22 de junio de 2019];7(1):10. Disponible en: [web](#)

Recibido: 28 de mayo de 2019

Aceptado: 20 de junio de 2019