

comisión del codex alimentarius



ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES
UNIDAS PARA LA AGRICULTURA
Y LA ALIMENTACIÓN

ORGANIZACIÓN
MUNDIAL
DE LA SALUD



OFICINA CONJUNTA: Viale delle Terme di Caracalla 00100 ROMA Tel: 39 06 57051 www.codexalimentarius.net Email: codex@fao.org Facsimile: 39 06 5705 4593

Tema 10 del programa

**CX/RVDF 01/10
Julio de 2001**

PROGRAMA CONJUNTO FAO/OMS SOBRE NORMAS ALIMENTARIAS

COMITÉ DEL CODEX SOBRE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN LOS ALIMENTOS

**Decimotercera Reunión, 4 - 7 de Diciembre de 2001
Charleston, Carolina del Sur, EE.UU.**

DOCUMENTO DE DEBATE SOBRE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA Y EL EMPLEO DE ANTIMICROBIANOS EN LA PRODUCCIÓN ANIMAL

INTRODUCCIÓN

1. La relación del empleo de antimicrobianos en animales producidos para el consumo y la aparición de bacterias resistentes en la cadena alimenticia son una preocupación y han sido el tema de numerosas consultas nacionales e internacionales (^{1,2,3,4}). Los asuntos acerca de las bacterias resistentes a los antimicrobianos⁵ en animales se discuten internacionalmente por veterinarios, microbiólogos y epidemiólogos principalmente a través de la OIE (Oficina Internacional de Epizootias), la OMS (Organización Mundial de la Salud), la FAO (Organización para la Agricultura y la Alimentación, por sus siglas en inglés), la VICH (Cooperación Internacional Veterinaria en Armonización), el Comité del CODEX sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos (CCRVDF), el Comité del CODEX sobre Higiene de los Alimentos (CCFH) y el Equipo Operativo Especial Intergubernamental CODEX sobre el Alimento de los Animales (ITFAF). La OMS también ha considerado los aspectos que relacionan el impacto médico en humanos debido al uso de

¹ Conferencia de la UE "The Microbial Threat" ("La Amenaza Microbiana") Taller no. 3. 1998 - Septiembre 08.
<http://www.microbial.threat.dk>

² The Medical Impact of the Use of Antimicrobials in Food Animals (El Impacto médico del uso de antimicrobianos en animales de consumo.) Informe de una reunión de la OMS. Berlín, Alemania, 13-17 de octubre de 1997:
http://www.who.int/emc-documents/antimicrobial_resistance/whoemczoo974c.html

³ Use of Quinolones in Food Animals and Potential Impact on Human Health (Empleo de quinolonas en animales de consumo y el impacto potencial en la salud humana.) Ginebra, Suiza, 2 - 5 de junio de 1998: <http://www.who.int/emc-documents/zoonoses/whoemczdi9810c.html>

⁴ Oficina Internacional de Epizootias, Comunicado de Prensa del 21 de diciembre de 2000; Guidelines for the Control of Antimicrobial Resistance (Pautas para el control de la resistencia antimicrobiana.)
http://www.oie.int/eng/press/a_001221.html

⁵ Los agentes antimicrobianos se refieren a sustancias medio sintéticas o sintéticas que ocurren naturalmente, que exhiben actividad antimicrobiana (destruyen o inhiben el crecimiento de otros microorganismos). El término antimicrobiano (s) comprende antibióticos, que se refiere a sustancias producidas por microorganismos o derivadas de ellos.

antimicrobianos en animales. Un gráfico de las actividades en curso de estas organizaciones internacionales clave se proporciona en el Apéndice A.

2. La 12ª Reunión (Marzo de 2000) del CCRVDF concordó que Estados Unidos, con la ayuda de un grupo de redacción (Australia, Brasil, Canadá, Costa Rica, Dinamarca, Finlandia, Alemania, Tailandia, el Reino Unido, la OIE, la OMS, la Comunidad Europea, la Federación Internacional para la Salud Animal (IFAH), los Consumidores Internacionales) prepararía un documento de debate para ser considerado en la próxima reunión, teniendo en cuenta el trabajo de otras organizaciones internacionales y comités del CODEX en esta área. El documento consideraría todos los aspectos de la resistencia antimicrobiana pertinente al trabajo del CCRVDF e identificaría áreas específicas para acciones adicionales, cuando éstas sean requeridas. El CCRVDF concordó también que el grupo de redacción consideraría el desarrollo de un código de prácticas para la contención de la resistencia antimicrobiana en el documento de debate.⁶ Este documento de debate proporciona una vista general de los asuntos relacionados a la resistencia antimicrobiana pertinentes al trabajo del CCRVDF. Además, el documento propone un borrador del Código de Prácticas para la Contención de la Resistencia Antimicrobiana. El código de prácticas propuesto tiene como punto de partida la Pauta de la OIE para el Uso Responsable y Prudente de Agentes Antimicrobianos en la Medicina Veterinaria⁷. El objetivo primario de la pauta de la OIE era definir las responsabilidades de las autoridades y partes interesadas con respecto al uso de antimicrobianos en animales destinados para el consumo humano. Los esfuerzos continuos de todas las organizaciones internacionales implicadas serán necesarios para enfrentar expeditiva y eficazmente el problema de la resistencia antimicrobiana.

ÁMBITO

3. Este documento considera la resistencia antimicrobiana en el contexto de las responsabilidades internacionales del CCRVDF. El documento propone también un borrador del Código de Prácticas para Aminorar y Contener la Resistencia Antimicrobiana de posible importancia a la salud humana que se puede transferir por medio de los alimentos. La futura contención de la resistencia antimicrobiana requerirá un enfoque multidimensional coordinado entre los comités pertinentes del CODEX (CCFH, CCRVDF, el Equipo Operativo Especial Intergubernamental del CODEX sobre el Alimento de los Animales y el Comité del CODEX sobre Residuos de Plaguicidas (CCPR)). El documento también resalta áreas posibles para acciones adicionales por parte del CCRVDF relacionadas a la resistencia antimicrobiana.

ANTECEDENTES

El Problema de la Resistencia Antimicrobiana⁸

4. Los agentes antimicrobianos se emplean extensamente en la medicina humana y veterinaria para el tratamiento de enfermedades contagiosas y también para promover el crecimiento en los animales. Sin estos medicamentos muchas enfermedades infecciosas no se podrían tratar. En los últimos años la eficacia de la terapia antimicrobiana humana ha sido retardada por la aparición de diferentes patógenos bacterianos resistentes, como *Enterococci* resistentes a la vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina y *Mycobacterium tuberculosis* multiresistentes. El impacto primario de la resistencia a los antimicrobianos es el fallo de la terapia empírica de infecciones bacterianas. Esto puede llevar a un aumento en la morbilidad y la

⁶ ALINORM 01/31, párrafos 33-38.

⁷ La pauta de la Oficina Internacional de Epizootias para el empleo Responsable y Prudente de Agentes Antimicrobianos en Medicina Veterinaria, Oficina Internacional de Epizootias Grupo especial en resistencia Antimicrobiana.

⁸ La información antecedente para este documento se adaptó del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias del Comité Codex sobre la salud de alimentos, 32ª Reunión, Washington, DC, 29 de noviembre - 4 de diciembre, Discussion Paper on Antimicrobial Resistant Bacteria in Food (Documento de debate sobre bacterias resistentes a antimicrobianos en los alimentos.) Escrito por la delegación de Dinamarca con la ayuda de Brasil, Canadá, Francia, Finlandia, Hungría, Islandia, los Países Bajos, Noruega Suecia, el Reino Unido y Estados Unidos.

mortalidad, y por lo tanto al sufrimiento prolongado de los pacientes infectados y al aumento subsiguiente en costos para el sector de la salud pública.

5. Las bacterias resistentes representan un problema tanto en la comunidad como en los hospitales. Las infecciones nosocomiales representan un problema especial. En centros de cuidado crítico y crónico, la transmisión de bacterias de paciente a paciente puede ser alta y los brotes de bacterias resistentes, transferidas entre humanos, pueden ocurrir. Factores que predisponen esta transmisión incluyen la severidad de la enfermedad subyacente, el tiempo de estadía en el centro de cuidado y la intensidad y duración de la exposición a los antimicrobianos. Las infecciones nosocomiales con bacterias resistentes pueden tener severos resultados, inclusive fallos de tratamiento y muertes. En hospitales, la resistencia múltiple en *Staphylococci*, *Enterococci*, *Pseudomonas* y en varias *Enterobacteriaceae*, por ejemplo, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* es la causa de graves problemas. La propagación entre humanos de bacterias patógenas resistentes también es un problema en la comunidad e incluye patógenos bacterianos como *Pneumococci*, *Staphylococci*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus gonococci*, *Haemophilus meningococci* y *Mycobacterium tuberculosis*.

6. La resistencia antimicrobiana en bacterias comensales y otras no patógenas puede afectar también la salud humana. Es conocimiento común que los organismos comensales resistentes a veces causan infecciones oportunistas, por ejemplo durante cirugía, donde pacientes inmunocomprometidos son tratados con un agente antimicrobiano. El conocimiento con respecto a la transferencia de genes resistentes a los antimicrobianos en ambientes naturales como matrices de alimento y el tracto digestivo es relativamente limitado y es difícil estimar el significado de este problema para la salud humana. Sin embargo, la transferencia de genes resistentes entre géneros diferentes se ha documentado en el tracto gastrointestinal de animales y humanos.

7. Los animales sirven como depósitos para los patógenos portados por los alimentos, inclusive *Salmonella* y *Campylobacter*. Patógenos portados por alimentos, resistentes a antibióticos, pueden estar presentes dentro de animales, o en ellos, como resultado del uso de medicamentos en animales. Estos patógenos resistentes portados por los alimentos pueden contaminar una res al momento de sacrificio y pueden ser transmitidos a los humanos por el consumo y el manejo de alimentos contaminados. Cuando estas bacterias resistentes causan una enfermedad que necesita tratamiento, la terapia médica puede ser comprometida si las bacterias patógenas son resistentes al medicamento(s) empleado(s) para el tratamiento. En países industrializados, los patógenos portados por los alimentos, *Salmonella* y *Campylobacter*, se transfieren rara vez de persona a persona. En estos países, los datos epidemiológicos han demostrado que una fuente significativa de infecciones portadas por los alimentos resistentes a los antibióticos en humanos es la adquisición de bacterias resistentes originarias de animales que se transfieren en el alimento. (⁹, ¹⁰, ¹¹)

8. El uso de antimicrobianos para promover el crecimiento en los animales producidos para el consumo humano representa un problema especial cuando incluye las clases de antimicrobianos que se usan o que probablemente se emplearán para el tratamiento de humanos o animales, o que se conocen para seleccionar la resistencia cruzada a los antimicrobianos usados en la medicina humana. Ejemplos de la resistencia cruzada entre diferentes clases de antimicrobianos que se emplean tanto para la promoción del crecimiento como para el

⁹ Threlfall E, Frost J, Ward L, y Rowe B. Increasing spectrum of resistance in multi resistant *Salmonella typhimurium* (Aumento del espectro de resistencia en *Salmonella typhimurium* multiresistente) Lancet 347:1053-1054, 1996.

¹⁰ Harris N, Weiss N, Nolan C. The role of poultry and meats in the etiology of *Campylobacter jejuni/coli enteritis* (El papel de las aves de corral y carnes en la etiología de *Campylobacter jejuni/coli enteritis*) de Am J Pub Health 76(4):407-411, 1986.

¹¹ Tauxe RV. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* infections in the United States and other industrial nations (Epidemiología de infecciones *Campylobacter jejuni* en Estados Unidos y otras naciones industrializadas) En: Nachamkin I, Blaser MJ, Tompkins LS, Eds. *Campylobacter jejuni*: Current and Future Trends. American Society for Microbiology, Washington, DC, pgs. 9-12, 1992.

tratamiento humano incluyen tilosina / eritromicina (macrólidos), virginiamicina /pristinamicina (estreptograminas) y avoparcina / vancomicina (glucopéptidos) y avilamicina / everninomicina.

Susceptibilidad Antimicrobiana y Transferencia de la Resistencia

9. La definición clínica de un microorganismo resistente comparada contra la de uno sensible se asocia con la habilidad de un medicamento para ser efectivo en el tratamiento de una infección específica. La susceptibilidad de una bacteria a un antimicrobiano es una característica cuantitativa, generalmente expresada como la concentración mínima inhibidora (MIC), que denota la concentración más baja del antimicrobiano específico que inhibe el crecimiento de las bacterias probadas bajo condiciones estandarizadas en el laboratorio. Diferentes grupos de expertos han sugerido puntos límite para clasificar diferentes bacterias patogénicas como resistentes o susceptibles. Estos puntos límite ayudan a los médicos y a los veterinarios a elegir los antimicrobianos. Muchos antimicrobianos se derivan de microorganismos, y por lo tanto, resistencia a estos antimicrobianos es un fenómeno que ocurre naturalmente. Los microorganismos que carecen inicialmente de un sitio de acoplamiento para un medicamento antimicrobiano se describen como naturalmente o intrínsecamente resistentes.

10. Los microorganismos pueden adquirir resistencia antimicrobiana: Cambios en el ADN (mutaciones) o adquisición de ADN ajeno pueden cambiar la susceptibilidad de un microorganismo a un agente antimicrobiano.

11. Las mutaciones, las cuales ocurren naturalmente en el genoma, son un mecanismo para adquirir resistencia en un microorganismo. Otra manera importante de obtener resistencia es la adquisición de resistencia mediada por ADN ajeno. La naturaleza ha desarrollado sistemas diferentes para la transferencia de genes entre bacterias (conjugación, transformación, transducción y transposición) y estos mecanismos han comprobado ser efectivos en promover genes de resistencia. De este modo, varias bacterias comparten diferentes genes de resistencia. Los elementos genéticos móviles a menudo llevan varios genes de resistencia, y por consiguiente, la toma de un solo elemento genético móvil puede conferir resistencia contra varios antimicrobianos al mismo tiempo. Las bacterias de resistencia múltiple representan un problema especial debido a que el uso de un antimicrobiano puede seleccionar varios genes de resistencia, un fenómeno descrito como co-selección de resistencia.

12. Las bacterias se proliferan por división y esto significa que pueden heredar la resistencia de sus antepasados. En ambientes con antibióticos, las bacterias resistentes se pueden difundir muy rápidamente a causa de su ventaja selectiva. Se acepta generalmente que todos los antimicrobianos seleccionan bacterias que son resistentes, y además se ha establecido que existe una asociación, aunque compleja, entre el uso de antimicrobianos y la incidencia de bacterias resistentes. Actualmente, el uso prudente de antibióticos parece ser la herramienta principal para preservar la eficacia de los antimicrobianos.

Actividades hasta la Fecha

13. Poco después de que los productores de ganado comenzaran a usar antimicrobianos en animales producidos para el consumo, los científicos comenzaron a estudiar los posibles efectos del uso de antibióticos a largo plazo. Lo siguiente es un repaso de los estudios e informes clave hasta la fecha.

1960, Comité Netherthrope

14. Se formó en el Reino Unido para considerar las posibles implicaciones en la salud humana del uso de antibióticos en dosis no terapéuticas en animales destinados al consumo humano, y concluyó que no había pruebas de peligro a la salud humana asociadas con su uso.

1969, Comité Swann

15. También formado en el Reino Unido, el comité informó que no había peligro ni para los humanos ni para los animales del uso de antibióticos en aves caseras ni cerdos. Sin embargo, relacionó un brote de salmonelosis en humanos al uso terapéutico de antibióticos en becerros enfermos. El comité recomendó que:

- Los antibióticos usados en animales se deben dividir en las clases “alimento” o “terapéutico”.
- Los antibióticos de clase “alimento” no deben incluir medicamentos que se empleen terapéuticamente en humanos o animales.
- Antibióticos “terapéuticos” deben estar disponibles sólo con receta médica..

1970, Equipo Operativo de la Administración de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (FDA)

16. El informe del grupo operativo, “El Uso de Antibióticos en la Alimentación de Animales”, concluyó que:

- El uso de cantidades no terapéuticas de antimicrobianos favoreció la selección y el desarrollo de bacterias resistentes.
- Animales que reciben tratamiento antimicrobiano pueden servir como depósitos de patógenos resistentes a antibióticos y pueden causar enfermedades humanas.
- La preponderancia de bacterias con resistencia múltiple en animales ha aumentado debido al uso de antimicrobianos.
- Bacterias resistentes se encuentran en la carne y en sus productos derivados.
- Ha habido un aumento en la preponderancia de bacterias resistentes a los antimicrobianos en el hombre.

1988, Reseña del Instituto de Medicina de Estados Unidos

17. En 1988, el Instituto de Medicina (IOM) repasó toda la información disponible acerca de la resistencia a los antibióticos. Se convocó a un Comité de expertos para determinar los riesgos a la salud humana asociados con la práctica de alimentar penicilina y tetraciclinas, a niveles no terapéuticos, a los animales para promover el crecimiento, la eficiencia de los alimentos y la prevención de enfermedades. En el informe, "Riesgos a la Salud Humana por el Uso No Terapéutico de Penicilina o Tetraciclinas en el Alimento Animal", el Comité desarrolló un modelo de análisis de riesgos empleando datos sólo en las infecciones de Salmonela que resultaron en muertes humanas. El Comité encontró una cantidad considerable de pruebas indirectas implicando el uso no terapéutico y terapéutico de antimicrobianos como un posible peligro a la salud humana, pero no encontró datos que demostraran que el uso no terapéutico de penicilina o tetraciclina causara directamente que un humano muriera de salmonelosis. El Comité recomendó enérgicamente estudios adicionales del asunto.

1995, Informe de la ASM

18. La Sociedad Americana de Microbiología (ASM), que incluye a miembros que se especializan en microbiología médica y animal, publicó un informe en 1995 que citó graves inquietudes acerca del uso tanto humano como animal de antibióticos y el aumento en la resistencia antimicrobiana. El informe recomendó un aumento significativo en la vigilancia de la resistencia en EE.UU., más educación acerca del uso y riesgos de antimicrobianos, y más investigación básica diseñada para desarrollar antimicrobianos y vacunas nuevas y medidas de prevención de enfermedades. El informe criticó el abuso de antibacterianos en la medicina humana, pero indicó también el gran uso en la producción de alimentos, que se atribuyó en parte a la consolidación de fincas a centros con números grandes de animales encerrados. El informe dejó claro que el problema de la resistencia a antibióticos es global.

1997, Reunión de la OMS

19. En 1997, la Organización Mundial de la Salud (OMS) celebró una reunión de peritos en Berlín, Alemania, para revisar el asunto de si el uso de antimicrobianos en animales conduce a la resistencia

antimicrobiana en humanos o no. Los peritos procuraron definir los problemas médicos potenciales que podrían surgir del uso de antimicrobianos en animales destinados al consumo humano y hacer recomendaciones para enfrentar el asunto. El grupo de peritos hizo recomendaciones en contra del uso de antimicrobianos para promover el crecimiento si esos antimicrobianos se usan también en la medicina humana o pueden inducir la resistencia cruzada a antimicrobianos usados para la terapia médica humana. El grupo también recomendó que se realicen investigaciones en promotores de crecimiento que no sean antimicrobianos e instó que el riesgo a la salud humana del uso de antimicrobianos en animales destinados al consumo humano se evalúe correctamente. El grupo pidió una mejor vigilancia de la resistencia entre aislados de bacterias entéricas de animales destinados al consumo humano y alimentos de origen animal. Además, el grupo recomendó manejar el riesgo al nivel del productor por medio del uso prudente de antimicrobianos.

1998, Estudio de la OIE

20. El papel del comercio internacional de animales, sus productos derivados y sus alimentos en la velocidad de propagación de resistencia a antibióticos transferible y de los posibles métodos de control de propagación de factores de resistencia de agentes contagiosos.

21. Los resultados de una investigación anterior realizada por la OIE acerca de las actividades y capacidades existentes en la detección y el control de la resistencia a antibióticos de los 50 países europeos se presentaron en 1998. Dichos resultados mostraron que se deben hacer esfuerzos adicionales para desarrollar programas oficiales de vigilancia y seguimiento de la resistencia antimicrobiana y para mejorar la armonización de metodologías de laboratorio, que a su vez mejorarán la fiabilidad y comparabilidad de datos de resistencia generados. El estudio reveló también que no siempre se usó un análisis de riesgos cuando las medidas sanitarias se consideraron por países. ⁽¹²⁾

1998, Reunión de la OMS

22. La OMS celebró otra reunión en junio de 1998, esta vez en Ginebra, Suiza, para tratar específicamente el uso de quinolonas en animales destinados al consumo humano. Los participantes concordaron que el uso de antimicrobianos causará que se desarrolle una resistencia y que existe un peligro potencial a la salud humana de organismos resistentes a *Salmonella*, *E. coli*, y *Campylobacter* transferidos a humanos por medio del suministro de alimentos. Los peritos también concluyeron que se necesita más información para evaluar con exactitud el riesgo asociado con el uso de estos productos en animales, pero apoyó el uso de quinolonas para tratar animales enfermos cuando sea necesario.

1999, Informes del Comité de Expertos de la Unión Europea

23. El Comité Científico de Iniciativas de la Comisión Europea publicó un informe sobre la resistencia antimicrobiana en mayo de 1999. El Comité concluyó que se deben adoptar medidas inmediatamente para reducir el uso general de antimicrobianos en una manera equilibrada en todas las áreas. Se hicieron cuatro recomendaciones primarias: 1) los antimicrobianos se deben usar prudentemente, 2) las infecciones se deben prevenir y los organismos resistentes se deben contener, 3) se deben emprender investigaciones acerca de nuevas modalidades de prevención y tratamiento de infecciones y 4) los efectos de las intervenciones se deben controlar y evaluar. Basados en el trabajo en curso de este Comité y en otra información disponible, los ministros de agricultura en la UE votaron en diciembre de 1998 la prohibición de cuatro antibióticos que se usan extensamente a niveles no terapéuticos para promover el crecimiento animal. La prohibición de usar bacitracina de zinc, espiramicina, tilosina y virginamicina en el alimento animal entró en vigencia para los quince estados miembro de la UE el 1° de julio de 1999.

¹² Informes exhaustivos acerca de los artículos técnicos presentados ante el Comité Internacional o ante Comisiones Regionales (1988). Oficina Internacional de Epizootias.

24. El Comité para Productos Medicinales Veterinarios (CVMP) recomendó en su informe en julio de 1999 que se deben crear modelos para evaluar los riesgos de resistencia a antibióticos que ocurren en animales y su potencial transferencia al hombre. El CVMP recomendó también una evaluación, previa a la venta, del potencial de antimicrobianos de causar el desarrollo de la resistencia, el desarrollo de estrategias para mantener la eficacia de productos veterinarios mientras se reduce el riesgo potencial a la salud pública y el desarrollo de políticas de uso prudentes. Con base en este informe, el plan estratégico para redactar pautas se adoptó en el CVMP en enero de 2000.

1999, Conferencia Internacional de la OIE acerca de la Resistencia Antimicrobiana

25. La Oficina Internacional de Epizootias (OIE) celebró una conferencia internacional en marzo de 1999 sobre la resistencia antimicrobiana para promover el intercambio entre las partes interesadas y el personal directivo en los campos de medicina humana y animal. La conferencia enfatizó la necesidad de seguir los procedimientos del análisis de riesgos y aplicar los principios científicos al manejar la resistencia antimicrobiana. La conferencia sirvió como un foro para que los países rindieran un informe sobre las actividades y capacidades reguladoras actuales en la detección y cuantificación de la resistencia antimicrobiana. Se planea una segunda conferencia en octubre de 2001 para revisar el progreso logrado en la comprensión del desarrollo de la resistencia antimicrobiana en humanos y en animales, los problemas encontrados en ambas medicinas, humana y veterinaria, y las medidas tomadas por autoridades reguladoras y otros para la contención de la resistencia antimicrobiana.

1999, Informe del Comité Conjunto Consultivo de Expertos Técnicos sobre la Resistencia a los Antibióticos (JETACAR)

26. En 1998, los Ministros de Servicios de Salud y Familia y de Industrias y Energía Primarias de Australia designaron y encomendaron al JETACAR a examinar el asunto de la resistencia antimicrobiana desde un punto de vista científico. El Comité se componía de peritos en salud pública, medicina humana y veterinaria, biología molecular e industrias primarias. El Comité revisó la evidencia científica de la relación entre el uso de antibióticos en animales destinados al consumo humano, la aparición y la selección de bacterias resistentes a antibióticos y su propagación a humanos, e hizo recomendaciones para la administración futura apropiada del uso de antibióticos en animales destinados al consumo humano. Se invitó a las partes interesadas clave a proporcionar aportes en forma de datos científicos durante las deliberaciones del Comité, y también al informe en borrador, que se publicó en marzo de 1999. El informe final se publicó en septiembre de 1999. El JETACAR concluyó que existe un peligro a la seguridad de los alimentos y a la salud humana por el uso de antibióticos en animales destinados al consumo humano, lo cual se debe comparar contra el valor de los antibióticos a la medicina veterinaria, a la productividad de los alimentos y al bienestar animal.

27. La Respuesta del Gobierno de la Confederación al informe del JETACAR se publicó en agosto de 2000 por los Departamentos australianos de Salud y Cuidados de la Vejez y de Agricultura, Pesca y Silvicultura. En su respuesta, el Gobierno de la Confederación reconoce la amenaza de organismos resistentes a antibióticos a la salud humana y apoya enteramente la intención de las recomendaciones del JETACAR. La respuesta del Gobierno enfatiza la necesidad de un enfoque coordinado y equilibrado para el mejor manejo del uso de antibióticos en humanos y en animales destinados al consumo humano. El Gobierno de la Confederación concordó en establecer dos grupos para llevar a cabo el plan, un Grupo Asesor de Expertos en Antibióticos bajo los auspicios del Consejo de Salud Nacional e Investigación Médica y un Grupo de Ejecución Interdepartamental del JETACAR para supervisar y coordinar la respuesta continua del Gobierno al JETACAR.

2000, Principios Globales de la OMS para la Contención de la Resistencia Antimicrobiana en Animales Destinados al Consumo Humano

28. La OMS realizó una consulta experta en junio de 2000 con la participación de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y la Oficina Internacional de Epizootias para desarrollar los principios globales para contener la resistencia antimicrobiana en animales destinados al consumo humano.

El propósito de la consulta de expertos y el desarrollo de principios globales es aminorar el impacto negativo en la salud pública del uso de agentes antimicrobianos en animales destinados al consumo humano, mientras al mismo tiempo se aseguran de su uso seguro y efectivo en la medicina veterinaria. Los Principios proveen un marco de recomendaciones para reducir el abuso y el uso inadecuado de antimicrobianos en animales destinados al consumo humano para la protección de la salud humana. Los Principios forman parte de una estrategia global exhaustiva de la OMS para contener la resistencia antimicrobiana. Los Principios fortalecen y aprueban recomendaciones anteriores de la OMS tales como la necesidad de acabar con el uso de promotores de crecimiento antimicrobianos en espera de las evaluaciones exhaustivas sobre la seguridad de la salud humana y la necesidad de establecer sistemas de vigilancia en el consumo de antimicrobianos.

2000, Grupo de Expertos de la OIE sobre la Resistencia Antimicrobiana

29. A petición del Comité Internacional de la OIE, en enero de 2000 se estableció un Grupo de Peritos de la OIE sobre Resistencia Antimicrobiana. Con la participación de la FAO y de la OMS, el Grupo de Peritos de la OIE elaboró las siguientes cinco pautas sobre la resistencia antimicrobiana:

1. Metodología de la evaluación de riesgos para el impacto potencial en la salud pública de bacterias resistentes a antimicrobianos de origen animal;
2. Empleo prudente y responsable de los agentes antimicrobianos en la medicina veterinaria;
3. Control de las cantidades de antimicrobianos utilizados en la cría de animales;
4. Armonización de los programas nacionales de control y vigilancia de la resistencia antimicrobiana en animales y en sus alimentos derivados;
5. Estandarización y armonización de las metodologías de laboratorio empleadas para la detección y cuantificación de la resistencia antimicrobiana.

CÓDIGO DE PRÁCTICAS PROPUESTAS PARA AMINORAR Y CONTENER LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

30. El propuesto Código de Prácticas para Aminorar y Contener la Resistencia Antimicrobiana (Vea Apéndice B) utiliza como punto de partida la Pauta de la OIE sobre el Uso Responsable y Prudente de Agentes Antimicrobianos en la Medicina Veterinaria. Varios códigos de práctica relacionados con el uso de antimicrobianos y las condiciones se tomaron en consideración al elaborar la pauta de la OIE. El objetivo primario de la Pauta de la OIE es definir las responsabilidades de las autoridades y partes interesadas con respecto al uso de antimicrobianos en animales destinados al consumo humano. La Pauta define las responsabilidades respectivas de las autoridades y de los grupos implicados en el registro, la producción, el control, la distribución y el uso de antimicrobianos en animales destinados al consumo humano, inclusive las autoridades competentes nacionales, la industria veterinaria de fármacos, los veterinarios, los farmacéuticos y los productores de ganado.

ÁREAS ESPECÍFICAS PARA MÁS MEDIDAS

31. La naturaleza multidimensional de la resistencia antimicrobiana continuará requiriendo un enfoque coordinado entre todas las organizaciones internacionales pertinentes para desarrollar normas efectivas de la evaluación de riesgos basadas en la ciencia. El CCRVDF necesita trabajar de cerca con otros organismos reguladores internacionales pertinentes y que fijan las normas para tener en cuenta varias iniciativas reguladoras y adelantos internacionales y para asegurar que sus resultados sean consistentes con las convenciones y los acuerdos internacionales existentes. Tal cooperación es también importante para aminorar la duplicación de esfuerzos. La coordinación cercana entre el CCFH y el CCRVDF, y potencialmente el CCPR, de acuerdo con sus respectivos plazos de referencia, será también esencial.

32. Dentro de la organización del Codex existen varios grupos que actualmente están considerando las implicaciones en la salud pública del uso de agentes antimicrobianos en animales destinados al consumo

humano. Esfuerzos en curso del Codex han incluido las actividades del CCFH, del ITFAF, del CCRVDF y del JECFA. Los enfoques para entender el significado para la salud pública de la resistencia antimicrobiana dentro de cada uno de estos grupos han tendido a enfocarse en las disciplinas profesionales reflejadas por la membresía tradicional de estos grupos: perfiles microbiológicos de riesgos en el CCFH, seguridad de residuos en el CCRVDF y en el JECFA, y prácticas de alimentación y la elaboración de alimentos animales en el ITFAF.

33. El CCFH, debido a su pericia reconocida en higiene de alimentos en general y en microbiología de alimentos en particular, tiene el deber específico de proponer cualquier medida probable de mejorar la calidad microbiológica de alimentos derivados de animales. Se espera que estas medidas disminuyan la carga de bacterias, sensibles o resistentes a antimicrobianos, en alimentos derivados de animales. El CCFH debe también priorizar patógenos o combinaciones de producto-patógeno, inclusive patógenos resistentes a antimicrobianos, para evaluaciones microbiológicas de riesgos.

34. El CCRVDF debe participar en la reducción del predominio de bacterias resistentes a antimicrobianos en alimentos derivados de animales. El CCRVDF se compone de personas con responsabilidades en la administración de productos medicinales veterinarios en general y en el registro de productos medicinales veterinarios en particular. El CRVDF tiene experiencia con el asunto de la resistencia antimicrobiana al establecer límites máximos de residuos para residuos antimicrobianos y actualmente su trabajo se basa en el enfoque del análisis de riesgos que incluye la fijación de la política de evaluación de riesgos basada en la ciencia. Partiendo de esa base, el CCRVDF debe ser responsable de lo siguiente:

- Redactar una política de evaluación de riesgos acerca de la bacteria animal resistente a antimicrobianos
- Identificar la evaluación de riesgos más importante que se debe llevar a cabo por un grupo de peritos adecuado en conjunción con el CCFH, y
- Considerar el resultado de estas evaluaciones de riesgos para proponer recomendaciones probables de ayudar a los estados miembro del CODEX en sus responsabilidades del manejo de riesgos.

35. De acuerdo con el Borrador del Marco Estratégico de la Comisión del CODEX Alimentarius (CAC),¹³ el CCRVDF debe incluir en sus consideraciones la aplicación más extensa posible del análisis de riesgos basado en principios del CODEX. Hoy en día, el CAC da alta prioridad al establecimiento de principios de trabajo firmes para la aplicación del análisis de riesgos a niveles nacionales e internacionales.

36. El Código de Prácticas para Aminorar y Contener la Resistencia Antimicrobiana (Apéndice B) proporciona una guía adicional para el uso responsable y prudente de antimicrobianos en animales destinados al consumo humano, y tiene como fin usarse en conjunción con el actual "Código Internacional de Prácticas Recomendado para el Control del Uso de Medicamentos Veterinarias CAC/RCP 38." El borrador del Código de Prácticas para Aminorar y Contener la Resistencia Antimicrobiana describe un enfoque multifacético del complejo problema de aminorar la aparición de bacterias resistentes a antimicrobianos y determinantes de resistencia en animales y su subsiguiente propagación a humanos por medio del suministro de alimentos.

¹³ ALINORM 01/6, Comisión CODEX Alimentarius, Vigésimo cuarta reunión, 2-7 de Julio de 2001, Centro Internacional de Conferencias, Ginebra, Suiza, Consideración del Borrador del Marco Estratégico Propuesto Borrador del Plan a Mediano Plazo 2003-2007, párrafos 9-11.

Actividades Internacionales Clave en la Resistencia Antimicrobiana

Organización internacional	Actividades sobre la resistencia
Organización Mundial de la Salud	<ul style="list-style-type: none"> • Contención de la resistencia antimicrobiana en animales destinados al consumo humano • Uso prudente de antimicrobianos en animales destinados al consumo humano • Investigación • Creación de recomendaciones sobre programas de vigilancia, el uso de antimicrobianos en acuicultura, el control del uso de medicamentos en animales destinados al consumo humano • Planificación para enfrentar el impacto en la cría de animales de la eliminación del uso de antimicrobianos para la promoción del crecimiento
Grupo Especial de Expertos en Resistencia Antimicrobiana de la OIE	<ul style="list-style-type: none"> • Técnicas de evaluación de riesgos • Estandarización y armonización de metodologías de laboratorio • Armonización de programas nacionales para el control de resistencia antimicrobiana • Pautas sobre el uso prudente de antibióticos en la cría de animales • Pautas para controlar la cantidad de antibióticos empleados en la cría de animales
Principios del Uso Prudente de la OIE	<ul style="list-style-type: none"> • Potenciar al máximo el efecto terapéutico mientras que se aminora el desarrollo de la resistencia • Los antibióticos son una parte necesaria de una buena estrategia de administración • Las pautas del uso prudente deben tener una aplicación práctica en una escala global • Asumir que la ejecución de las pautas del uso prudente y el compromiso a ellas por los veterinarios quitarán el riesgo de prescribir más de lo necesario

<p>Comité del CODEX sobre la Higiene de Alimentos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Redactó un documento de debate: perfil de riesgos en bacterias resistentes a antimicrobianos en alimentos (el perfil de riesgos incluye una descripción de un problema microbiológico de la seguridad de los alimentos, más un análisis de la situación para determinar el tamaño y la naturaleza del problema y qué acción(es) puede(n) ser necesaria(s), incluyendo una evaluación de riesgos). • Identifica los peligros microbiológicos que causan el problema • Determina la fuente del peligro • Identifica los mecanismos del desarrollo de la resistencia • Identifica los depósitos para bacterias resistentes • Identifica factores que pueden contribuir a la propagación de bacterias resistentes • Determina las clases y la severidad de los efectos adversos y las poblaciones afectadas
<p>Comité del CODEX sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios en los Alimentos</p>	<p>EE.UU. dirige un grupo de redacción para definir el alcance del trabajo para este comité. El grupo de trabajo preparará también un borrador del código de prácticas sobre el uso prudente</p>
<p>Grupo de Estudio Intergubernamental Especial del CODEX sobre el Alimento para Animales</p>	<p>Trata aspectos de alimentos para animales y prácticas de alimentación que son importantes para la seguridad de los alimentos, incluso la resistencia antimicrobiana</p>
<p>Grupo de Trabajo del VICH sobre Resistencia Antimicrobiana</p>	<p>Grupo de trabajo de peritos que redacta guías para estudios sobre la resistencia en animales destinados al consumo humano y sobre el uso prudente de etiquetas en productos antimicrobianos</p>

BORRADOR DEL CÓDIGO PROPUESTO DE PRÁCTICAS PARA AMINORAR Y CONTENER LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

INTRODUCCIÓN

1. Este documento proporciona una guía adicional para el uso responsable y prudente de antimicrobianos en animales destinados al consumo humano, y se debe leer en conjunción con el Código Internacional de Prácticas Recomendado para el Control del Uso de Medicamentos Veterinarios CAC/RCP 38-1993. Sus objetivos son aminorar el desarrollo de la resistencia antimicrobiana que tiene el potencial de tener un impacto adverso en la seguridad de alimentos producidos de tales animales tratados o expuestos, y para asegurar el uso seguro y efectivo de antimicrobianos en la medicina veterinaria. Define las responsabilidades respectivas de las autoridades y grupos implicados en el registro, la producción, el control, la distribución y el uso de antimicrobianos veterinarios tales como las autoridades competentes nacionales, la industria farmacéutica veterinaria, los veterinarios, los farmacéuticos y productores de animales destinados para el consumo humano.
2. La base para el uso prudente de antimicrobianos en animales destinados para el consumo humano se determina principalmente por el resultado del procedimiento de la autorización de venta. Esto incluye la ejecución de las indicaciones de la etiqueta para el uso y cualquier declaración de advertencia que esté presente.
3. Diferentes organizaciones han redactado varios códigos de práctica relacionados con el uso de antimicrobianos y las condiciones del mismo. Estos códigos se tomaron en consideración y algunos elementos se incluyeron en la elaboración de este Código de Prácticas para Aminorar y Contener la Resistencia Antimicrobiana.

METAS Y OBJETIVOS

4. Es imprescindible que todos los que estén envueltos en el acto de autorización, fabricación, venta y suministro, prescripción y uso de antimicrobianos en animales destinados para el consumo humano actúen legal y responsablemente y con supremo cuidado para limitar la propagación de bacterias resistentes entre animales y para proteger la salud de los consumidores. Los agentes antimicrobianos son herramientas poderosas para tratar y prevenir /controlar las enfermedades bacterianas en animales. Las pautas para el uso responsable de agentes antimicrobianos en animales destinados para el consumo humano incluyen un conjunto de medidas y recomendaciones prácticas con la intención de prevenir y/o reducir la selección de bacterias resistentes a los antimicrobianos en animales para:
 - Proteger la salud del consumidor al asegurar la seguridad de alimentos de origen animal destinados para el consumo humano.
 - Prevenir o reducir lo máximo que sea posible la transferencia con sus bacterias determinantes de resistencia dentro de poblaciones animales, para mantener la eficacia de agentes antimicrobianos usados en animales destinados para el consumo humano.
 - Prevenir o reducir la transferencia al hombre de bacterias resistentes o determinantes de resistencia de animales, para mantener la eficacia de agentes antimicrobianos usados en la medicina humana.
 - Prevenir la contaminación de alimentos derivados de animales con residuos antimicrobianos que exceden el Límite Máximo de Residuos establecido.
 - Mantener la eficacia de agentes antimicrobianos y asegurar el uso racional de antimicrobianos en animales con el propósito de optimizar tanto su eficacia como la seguridad en los animales.
 - Cumplir con la obligación ética y la necesidad económica de mantener a los animales en buen estado de salud.
5. El uso responsable de antimicrobianos en animales destinados para el consumo humano:

- es controlado por la profesión veterinaria u otros profesionales con la pericia requerida
- forma parte de la buena práctica veterinaria y buena cría de animales y tiene en cuenta las prácticas de prevención de enfermedades tales como el uso de vacunas y mejoras en las condiciones de cría de animales cuando los problemas de enfermedad son evidentes
- se propone limitar el uso de agentes antimicrobianos a sus usos aprobados y deseados. Tiene en cuenta muestras de la finca y pruebas aisladas de animales destinados para el consumo humano durante su producción, cuando sea apropiado, y hace ajustes a la terapia cuando los problemas son evidentes
- se debe basar en los resultados de la vigilancia y el control de la resistencia (cultivos bacterianos y pruebas de sensibilidad antimicrobiana)
- no incluye el uso no terapéutico de antimicrobianos que pertenecen a clases de agentes antimicrobianos empleados (o sometidos para la aprobación) en humanos en la ausencia de una evaluación por las autoridades nacionales apropiadas del potencial de tener un impacto en la resistencia antimicrobiana en la población humana
- va dirigido a todos los profesionales pertinentes, tales como:
 - autoridades administrativas y científicas
 - la industria farmacéutica veterinaria
 - distribuidores y otros que manejan antimicrobianos
 - veterinarios, farmaceutas y productores de ganado

RESPONSABILIDADES DE LAS AUTORIDADES REGULADORAS

6. Las autoridades reguladoras nacionales, que son responsables de otorgar la autorización de venta de los antimicrobianos para el uso en animales destinados para el consumo humano, tienen un papel significativo en especificar los términos de esta autorización y en proporcionar la información apropiada al veterinario por medio del etiquetaje del producto apoyando el uso prudente de antimicrobianos en animales destinados para el consumo humano. Los gobiernos nacionales deben adoptar un enfoque proactivo para reducir la necesidad de antimicrobianos en animales destinados para el consumo humano y su contribución a la resistencia antimicrobiana para asegurar su uso prudente (inclusive reducir el abuso y uso incorrecto) como un elemento de una estrategia nacional para contener la resistencia antimicrobiana.

7. Es responsabilidad de la industria farmacéutica someter los datos solicitados para otorgar la autorización de venta.

8. El uso de un agente antimicrobiano en animales destinados para el consumo humano requiere una autorización de venta otorgada por las autoridades competentes sólo si se cumplen los criterios de seguridad, calidad y eficacia. La revisión de expedientes / aplicaciones de medicamentos debe incluir una evaluación de los riesgos tanto para el animal como para el consumidor que resultan del uso de agentes antimicrobianos en animales destinados para el consumo humano. La evaluación debe enfocarse en cada producto individual antimicrobiano y no se debe generalizar a la clase de antimicrobianos a la que pertenece el principio activo particular. La evaluación de seguridad debe incluir la consideración del impacto potencial del uso propuesto en animales destinados para el consumo humano en la salud humana, inclusive el impacto en la salud humana de la resistencia antimicrobiana que se desarrolla en animales destinados para el consumo humano asociado con el uso de antimicrobianos. Si se sugieren variedades de dosis o duraciones diferentes del tratamiento, las autoridades nacionales deben dar una guía en el etiquetaje aprobado del producto con respecto a las condiciones que aminorarán el desarrollo de la resistencia, cuando esta información se encuentre disponible. Las autoridades pertinentes deben, cuando sea posible, cerciorarse que todos los agentes antimicrobianos usados en animales destinados para el consumo humano sean prescritos por un veterinario u otras personas adecuadamente capacitadas y autorizadas. Ningún antimicrobiano debe ser administrado a los animales a menos que se haya evaluado y haya sido autorizado para tal uso por las autoridades pertinentes. Las autoridades reguladoras deben, cuando sea posible, facilitar el proceso de aprobación de la venta de formulaciones nuevas que contienen

antimicrobianos que se creen tienen el potencial de hacer una contribución importante en el control de la resistencia. La elaboración de pautas internacionalmente aceptadas ayudaría en este respecto.

9. Los países sin los recursos necesarios para ejecutar un procedimiento eficiente del registro de productos medicinales veterinarios y cuyo suministro de productos medicinales veterinarios depende en su mayor parte de importaciones de países extranjeros deben:

- asegurar la eficacia de sus controles administrativos en la importación de estos productos medicinales veterinarios
- asegurar la validez de los procedimientos de registro del país exportador
- desarrollar la cooperación técnica necesaria con las autoridades experimentadas para verificar la calidad de productos medicinales veterinarios importados, así como también la validez de las condiciones de uso recomendadas.

10. Las autoridades reguladoras de los países importadores podrían solicitar a la industria farmacéutica que proporcione certificados de calidad redactados por la autoridad competente del país exportador. Todos los países deben hacer esfuerzos para combatir activamente el comercio, la distribución y el uso de productos ilegales y falsificados.

11. Se debe realizar una evaluación de riesgos basada en los efectos potenciales en la salud humana de usos de medicamentos antimicrobianos en animales destinados para el consumo humano, incluyendo productos actualmente aprobados. En la evaluación de estos productos, se debe dar prioridad a esos productos que se consideran muy importantes en la medicina humana. La caracterización de riesgos debe incluir el factor de la importancia del medicamento o miembros de la misma clase del medicamento a la medicina humana, la exposición potencial a humanos de bacterias resistentes a los antimicrobianos y sus genes de resistencia de animales destinados para el consumo humano, así como también otros factores científicos apropiados. Aquellos antimicrobianos considerados esenciales para la medicina humana deben ser restringidos y su uso en animales destinados para el consumo humano debe ser justificado por resultados de cultivos y susceptibilidad.

Control de Calidad de Agentes Antimicrobianos

12. Se deben realizar controles de calidad:

- de acuerdo con las provisiones de buenas prácticas de fabricación
- para asegurar que esas especificaciones del análisis de agentes antimicrobianos usados como ingredientes activos cumplan con las provisiones de monografías aprobadas
- para asegurar que la calidad y la concentración (estabilidad) de agentes antimicrobianos en la dosis vendida se mantengan hasta la fecha de vencimiento, establecida según las condiciones de almacenamiento recomendadas
- para asegurar la estabilidad de antimicrobianos cuando se mezclan con comida o agua para beber
- para asegurar que todos los antimicrobianos se fabriquen a la calidad y la pureza apropiadas para garantizar su seguridad y la eficacia.

Control de la Eficacia Terapéutica

13. Se deben generar datos preclínicos para:

- establecer un régimen apropiado de dosis necesario para asegurar la eficacia terapéutica del agente antimicrobiano y limitar la selección de bacterias resistentes a los antimicrobianos. Tales ensayos preclínicos pueden incluir estudios de farmacocinética y farmacodinámica para guiar el desarrollo del régimen de dosis más apropiado.

- La información farmacodinámica importante puede incluir:
 - modo de acción
 - concentraciones inhibitorias mínimas y bactericidas
 - actividad dependiente del tiempo o de la concentración
 - actividad en el lugar de la infección
- La información farmacocinética importante puede incluir:
 - bio-disponibilidad según la vía de administración
 - concentración del antimicrobiano en el lugar de la infección y su distribución en el animal tratado
 - metabolismo que puede conducir a la inactividad de los antimicrobianos
 - vías de excreción
- El uso de combinaciones fijas de agentes antimicrobianos se debe justificar teniendo en cuenta:
 - La farmacodinámica (efectos aditivos o sinérgicos hacia la bacteria que se tiene como objetivo)
 - La farmacocinética (mantenimiento de los niveles de antibióticos asociados responsables de los efectos aditivos o sinérgicos en el lugar de la infección a lo largo del período de tratamiento)
- Se deben generar datos clínicos para confirmar la validez del supuesto régimen terapéutico de indicaciones y dosis establecidas durante la fase preclínica. Los criterios que se deben considerar son:
 - la diversidad de los casos clínicos encontrados cuando se llevan a cabo los ensayos clínicos
 - el cumplimiento con los protocolos de ensayos clínicos con la buena práctica clínica
 - la elegibilidad de los casos clínicos estudiados basados en criterios apropiados de diagnósticos clínicos y bacteriológicos
 - los parámetros para valorar cualitativa y cuantitativamente la eficacia del tratamiento

Evaluación del Potencial de los Antimicrobianos de Seleccionar Bacterias Resistentes

- La habilidad del agente antimicrobiano para escoger bacterias resistentes *in vitro* o *in vivo* se debe evaluar. El diseño de estudios *in vivo* se está desarrollando actualmente.
- En ciertos casos, los ensayos preclínicos deben evaluar no sólo las bacterias de animales previstos para la resistencia, sino también el impacto del uso de antimicrobianos en bacterias portadas en el alimento y/o comensales.
- El patrocinador que solicita la autorización de venta de antimicrobianos para el uso veterinario debe suministrar generalmente los datos pertinentes para evaluar el potencial para escoger la resistencia antimicrobiana en la especie de animal que se tiene como objetivo cuando el producto se usa bajo las condiciones de uso previstas.
- En ciertos casos, datos preclínicos y clínicos se deben usar para evaluar no sólo bacterias patógenas de animales que se tienen como objetivo para la resistencia, sino también el impacto del uso de antimicrobianos en bacteria portada en el alimento y/o bacterias comensales (indicadoras).

14. Sin embargo, se necesita investigación adicional para desarrollar estudios específicos que sean apropiados para evaluar el potencial de medicamentos antimicrobianos para escoger la resistencia. En el ínterin, información adecuada se debe proporcionar para apoyar una evaluación adecuada de la seguridad de los productos antimicrobianos que se están considerando para el registro en animales destinados para el consumo humano. Las autoridades reguladoras deben desarrollar criterios para ejecutar dichas evaluaciones e interpretar sus resultados. El tipo de información incluida en estas evaluaciones puede incluir, entre otras, lo siguiente:

- la concentración del compuesto activo en el intestino del animal al nivel de dosis definido donde residen la mayoría de potenciales patógenos portados por los alimentos
- el nivel de exposición humana a las bacterias resistentes portadas por los alimentos u otras
- el grado de resistencia cruzada dentro de la clase de antimicrobianos y entre clases de antimicrobianos
- el nivel pre-existente de resistencia en los patógenos de interés a la salud humana (determinación de la línea de fondo)

15. El uso no terapéutico de antimicrobianos (por ejemplo, para la promoción del crecimiento) que pertenecen a clases de agentes de antimicrobianos utilizados (o sometidos para su aprobación) en humanos y animales se debe finalizar o retirar progresivamente por falta de evaluaciones basadas en el riesgo.

Establecimiento del Consumo Diario Aceptado (ADIs), de los Límites Máximos de Residuos (LMRs) y Períodos de Abstinencia para Compuestos Antimicrobianos

16. Cuando se establecen los ADIs y LMRs para sustancias antimicrobianas, la evaluación de la seguridad debe incluir también, para esta clase de sustancias, los efectos biológicos potenciales en la flora intestinal humana. Se debe emprender una evaluación de la capacidad de residuos antimicrobianos, ingeridos por el consumidor, para perturbar la flora intestinal humana escogiendo bacterias resistentes y/o debilitar su efecto de barrera contra la colonización de bacterias patogénicas, utilizando pruebas *in vitro* y/o *in vivo* y/o datos que se originan de la medicina humana.

17. Se debe emprender el establecimiento del consumo diario aceptado (ADI) y de un límite máximo de residuos (LMR) para cada alimento derivado de animales para cada agente antimicrobiano. Los LMRs son necesarios para que los laboratorios de control aprobados oficialmente puedan vigilar que estos medicamentos se usen según los controles recomendados. Se deben establecer los períodos de abstinencia para cada producto medicinal veterinario que contenga agentes antimicrobianos, lo que hace posible producir alimentos de acuerdo con los LMRs.

18. Se deben establecer períodos de abstinencia para cada producto medicinal veterinario teniendo en cuenta:

- el LMR establecido para el agente antimicrobiano considerado
- la forma farmacéutica
- la especie de animal que se tiene como objetivo
- el régimen de dosis y la duración del tratamiento
- la vía de administración

19. El solicitante debe proporcionar los métodos para las pruebas de regulación de residuos en los alimentos.

Protección del Medio Ambiente

20. Se debe llevar a cabo una evaluación del impacto del uso propuesto de antimicrobianos en el medio ambiente. Se deben hacer esfuerzos para asegurar que la contaminación del entorno con antimicrobianos se mantenga a un mínimo.

Establecimiento de un Resumen de las Características del Producto para Cada Antimicrobiano para Animales Destinados al Consumo Humano

21. El resumen de las características del producto contiene la información necesaria para el uso apropiado de productos medicinales veterinarios que contienen agentes antimicrobianos. Dicho resumen constituye, para cada producto medicinal veterinario, la referencia oficial del contenido de su folleto informativo de etiquetaje y envase. Este resumen contiene los artículos siguientes:

- propiedades farmacológicas
- especie animal que se tiene como objetivo
- indicaciones terapéuticas
- bacteria que se tiene como objetivo
- posología y vía de administración
- períodos de abstención
- incompatibilidad
- fecha de vencimiento
- seguridad del operador
- precauciones en particular antes de su uso
- precauciones en particular para la eliminación correcta de productos no usados

23. Las condiciones del uso prudente de un agente antimicrobiano en la medicina veterinaria se deben basar en una evaluación de seguridad, la cual incluye una consideración de la importancia del medicamento u otros agentes antimicrobianos que pertenecen a la misma clase terapéutica, en la medicina humana o veterinaria. Los antimicrobianos que se consideren importantes para tratar las enfermedades críticas en humanos sólo se deben usar en animales cuando las alternativas son indisponibles o inadecuadas. Se debe tener en cuenta que se debe suministrar con el producto al veterinario o al usuario la guía adecuada y prudente de su uso.

24. Para ciertos medicamentos antimicrobianos, se debe incluir cualquier información acerca de las condiciones de uso pertinente al potencial para la selección de la resistencia.

Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana después de la Venta

25. Debe haber un enfoque estructurado para investigar e informar acerca de la incidencia y frecuencia de la resistencia.

26. Las autoridades reguladoras deben ejecutar un programa de vigilancia de fármacos para el control, informe y registro de reacciones adversas a los antimicrobianos, incluyendo la falta de eficacia relacionada a la resistencia antimicrobiana. La información recolectada por el programa de vigilancia de fármacos debe formar parte de la estrategia global para aminorar la resistencia antimicrobiana.

27. Vigilancia no específica

- Un programa de vigilancia para evaluar el impacto del uso de agentes antimicrobianos, especialmente aquellos ampliamente usados, en la selección de bacterias resistentes a antimicrobianos en animales destinados al consumo humano se puede realizar después de otorgar la autorización de venta. En ciertos casos, el programa de vigilancia debe evaluar no sólo el desarrollo de la resistencia en patógenos animales previstos, sino también en patógenos portados por alimentos y/o comensales.

28. Vigilancia específica

- Se recomienda la vigilancia de bacterias animales resistentes a agentes antimicrobianos. Las autoridades pertinentes deben implementar un programa, establecido de los resultados de un análisis de riesgos, lo que hace posible clasificar las prioridades con respecto a antimicrobianos y bacterias animales, si son o no patogénicas para animales y el hombre. Por razones de eficiencia, los métodos empleados para establecer tales programas (técnicas de laboratorio, pruebas, elección de agentes antimicrobianos y bacterias) deben ser armonizados tanto como sea posible a escala internacional (vea documentos de la OIE sobre "armonización de programas de control y vigilancia nacionales de resistencia antimicrobiana en animales y alimentos derivados de animales" y la "Estandarización y armonización de metodologías de laboratorio empleadas para la detección y cuantificación de la resistencia antimicrobiana".)

- Esta vigilancia epidemiológica de la resistencia antimicrobiana debe acompañarse de una inspección continua de las cantidades de agentes antimicrobianos usadas por veterinarios y otros usuarios autorizados para alentar la receta más apropiada de estos productos medicinales.
- Si las condiciones del uso de agentes antimicrobianos en la medicina veterinaria son justificadas por los resultados de esta vigilancia después del registro de la resistencia antimicrobiana, así sea específica o no, dichas condiciones deben modificarse.

Distribución de Agentes Antimicrobianos Empleados en la Medicina Veterinaria

29. Las autoridades pertinentes deben, cuando sea posible, cerciorarse que todos los agentes antimicrobianos usados en animales destinados al consumo humano se:

- Receten por un veterinario u otra persona capacitada adecuadamente y autorizada
- Entreguen por un profesional de salud animal autorizado
- Suministren únicamente a través de sistemas de distribución certificados / autorizados
- Administren a los animales por un veterinario o bajo la supervisión de un veterinario o su agente.
- Mantengan los registros adecuados

Control de Publicidad

30. Toda publicidad de antimicrobianos debe ser controlada por las autoridades pertinentes. Las autoridades deben verificar si la publicidad de productos antimicrobianos:

- cumple con la autorización de venta otorgada, en particular con el contenido del resumen de las características del producto, y
- está restringida a los profesionales autorizados, según la legislación nacional de cada país.
- Una guía debe ser implementada para asegurar que la promoción de antimicrobianos se haga en una manera consistente con pautas de uso prudente y cualquier otra recomendación reguladora específica para el producto.

Capacitación para los Usuarios de Antibióticos

31. Esta capacitación, que incluye todas las organizaciones profesionales pertinentes, incluso autoridades reguladoras, la industria farmacéutica, escuelas veterinarias, institutos de investigación y asociaciones profesionales, se deben enfocar en:

- información sobre la prevención de enfermedades y estrategias de administración para reducir la necesidad de prescribir antimicrobianos
- la habilidad de antimicrobianos para escoger bacterias resistentes en animales destinados al consumo humano que pueden causar problemas de salud humana o animal;
- la necesidad del uso responsable de las recomendaciones y el empleo de agentes antimicrobianos en la cría de animales de acuerdo con las provisiones de las autorizaciones de venta, y consejo veterinario, para asegurar la seguridad al consumidor de alimentos derivados de animales, y por lo tanto la protección de la salud pública; e
- información pertinente de farmacocinéticos y farmacodinámicos para habilitar al veterinario a usar antimicrobianos prudentemente.

Fomento de la Investigación

32. Las autoridades pertinentes deben alentar la investigación pública y privada para:

- mejorar el conocimiento acerca de los mecanismos de la acción de antimicrobianos para optimizar el régimen de la dosis y la actividad terapéutica de estos productos medicinales;
- mejorar el conocimiento acerca de los mecanismos de selección, aparición y diseminación de la resistencia bacteriana para codificar genes contra agentes antimicrobianos;
- desarrollar modelos prácticos para aplicar el concepto de análisis de riesgos para evaluar las preocupaciones de la salud pública precipitadas por el desarrollo de bacterias resistentes;
- desarrollar más los protocolos para predecir, durante el proceso de registro, el impacto del uso propuesto de antimicrobianos en la tasa y extensión del desarrollo de la resistencia; y
- desarrollar métodos alternativos para controlar las enfermedades bacterianas (vacunas, cambios en prácticas de cría de animales, etc.)

RESPONSABILIDADES DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA VETERINARIA

Autorización de Venta de Antimicrobianos para Uso en Animales Destinados al Consumo Humano

33. Es responsabilidad de la industria farmacéutica veterinaria:

- Suministrar toda la información solicitada por la autoridad reguladora nacional para establecer objetivamente la calidad, seguridad y eficacia de productos medicinales veterinarios; y
- garantizar la calidad de esta información a base de la implementación de procedimientos, pruebas y ensayos de acuerdo con las provisiones de la buena fabricación y las buenas prácticas de laboratorio y clínicas.

34. Se debe alentar a la industria farmacéutica a realizar estudios después de la aprobación, como se hace para productos medicinales humanos, para buscar una extensión de las indicaciones autorizadas en vista de la experiencia práctica. Esto, de hecho, limitaría la necesidad del uso de etiquetas. Los estudios para después de la aprobación podrían servir también para revalidar la seguridad y eficacia de los productos.

Venta y Exportación de Productos Veterinarios Medicinales

- sólo los productos medicinales veterinarios oficialmente certificados y aprobados se deben vender y suministrar, y además sólo a través de sistemas de distribución certificados /autorizados
- sólo los productos medicinales veterinarios que reúnan las normas de calidad del país en el que los productos se fabricaron deben ser exportados para proporcionarle a la autoridad reguladora nacional la información necesaria para evaluar la cantidad de agentes antimicrobianos.

Publicidad

35. Es responsabilidad de la industria farmacéutica veterinaria:

- diseminar información de acuerdo con las provisiones de la autorización otorgada y
- anunciar adecuadamente los antimicrobianos directamente al productor de animales para el consumo

Capacitación

36. Es responsabilidad de la industria farmacéutica veterinaria:

- participar en los programas de capacitación como se definen en “Capacitación para los usuarios de antibióticos”

Investigación

37. Es responsabilidad de la industria farmacéutica veterinaria:

- contribuir a la investigación como se define en “Fomento de la investigación”

RESPONSABILIDADES DE LOS FARMACÉUTICOS Y/O DISTRIBUIDORES

38. Los farmacéuticos que distribuyen antimicrobianos veterinarios sólo lo deben hacer bajo receta de un veterinario u otra persona apropiadamente autorizada y todos los productos deben estar etiquetados debidamente. (Vea "Responsabilidades de Veterinarios - Registro")

39. Los farmacéuticos deben reforzar las pautas sobre el uso responsable de antimicrobianos.

40. Los farmacéuticos deben mantener registros detallados de todos los antimicrobianos suministrados según las regulaciones nacionales, incluyendo:

- Fecha del suministro
- nombre del veterinario que escribe la receta
- nombre del usuario
- nombre del producto
- número de lote
- cantidad suministrada

41. Los farmacéuticos deben participar en el programa de capacitación sobre el uso responsable de antimicrobianos.

RESPONSABILIDADES DE LOS VETERINARIOS

42. El uso de antimicrobianos no es un sustituto para las buenas prácticas de administración y la mayor preocupación del veterinario debe ser alentar las buenas prácticas de crianza para aminorar la necesidad del uso de antimicrobianos en animales destinados al consumo humano.

43. En el marco de las buenas prácticas de administración, el veterinario es responsable de identificar los problemas recurrentes de la enfermedad y de crear estrategias alternativas para prevenir o controlar la enfermedad. Éstas pueden incluir cambios en las condiciones de cría de animales y programas de vacunación donde las vacunas se encuentren disponibles.

44. Los antimicrobianos sólo se deben prescribir para animales bajo su cuidado, lo cual significa que:

- el productor o el agente del productor le dió la responsabilidad al veterinario de la salud del animal o de la manada/ rebaño;
- esa responsabilidad debe ser verdadera y no simplemente nominal;
- el(los) animal (es) o la manada / el rebaño se deben ver inmediatamente antes de la receta y el suministro, o lo suficientemente reciente o a menudo para que el veterinario tenga conocimiento personal de la condición del animal o la situación actual de salud de la manada o del rebaño para hacer un diagnóstico y escribir una receta; y
- el veterinario debe mantener los registros clínicos del(os) animal(es)/ manada/ rebaño

45. Se recomienda que las organizaciones profesionales veterinarias redacten para sus miembros pautas de prácticas de clínicas específicas para una especie sobre el uso responsable de antimicrobianos, mencionando en particular la elección del producto, las estrategias de prevención de la enfermedad y los protocolos de tratamiento.

46. Las responsabilidades de los veterinarios en esta área son las siguientes:

Empleo de Agentes Antimicrobianos cuando Sea Necesario

47. El uso apropiado de antimicrobianos es, en la práctica, una decisión crítica, que cuando sea posible, se debe basar en:

- la experiencia y pericia local del veterinario que escribe la receta y
- un diagnóstico preciso, basado en procedimientos de diagnóstico adecuados.

48. Habrá ocasiones en que un grupo de animales, el cual pudo haber sido expuesto a bacterias patogénicas, podría necesitar tratamiento sin tener que recurrir a un diagnóstico exacto y a pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos para prevenir el desarrollo de la enfermedad clínica y por razones del bienestar animal.

Determinación de Cómo Escoger un Antimicrobiano por:

- la eficacia esperada del tratamiento basándose en:
 - la experiencia clínica del veterinario
 - la actividad hacia las bacterias patogénicas implicadas
 - la historia epidemiológica de la unidad de cría particularmente con relación a los perfiles de resistencia antimicrobiana de las bacterias patogénicas implicadas. Lo ideal sería que los perfiles de antibióticos se establecieran antes de comenzar el tratamiento. Si el primer tratamiento de un antibiótico de primera línea falla o la enfermedad vuelve a ocurrir, el uso de un agente antimicrobiano de segunda línea se debe basar en los resultados de las pruebas microbiológicas.
 - la vía de administración adecuada
 - resultados del tratamiento inicial
 - farmacocinéticas / distribución del tejido conocidas para asegurarse de que el agente terapéutico seleccionado esté activo en el lugar de la infección
 - pronóstico

Para aminorar la probabilidad de que se desarrolle una resistencia antimicrobiana, se recomienda que el objetivo de los antimicrobianos sea la bacteria que es la causa probable de la infección.

- La ausencia de la selección o selección limitada de bacterias resistentes a antimicrobianos que es influenciada por
 - la elección del espectro de actividad del antimicrobiano
 - la elección de bacterias específicas como objetivo
 - susceptibilidades conocidas o previsibles al emplear pruebas de susceptibilidades antimicrobianas
 - los regímenes de dosis correctas
 - el uso de combinaciones de agentes antimicrobianos
 - la importancia del medicamento para la medicina humana y/o veterinaria. Los antimicrobianos, los cuales se consideran importantes para tratar enfermedades críticas en los humanos que pueden estar en peligro por el uso de antimicrobianos en animales destinados al consumo humano, no se deben usar intensivamente cuando otras terapias estén disponibles o sean apropiadas.
 - la vía de administración.
- Combinaciones de antimicrobianos
 - Las combinaciones de antimicrobianos se usan por su efecto sinérgico para aumentar la eficacia terapéutica o para ampliar el espectro de actividad.

- Además, el uso de combinaciones de antimicrobianos puede servir como protección contra la selección de resistencia en casos donde las bacterias exhiben una tasa alta de mutación contra un antimicrobiano.
- Por otro lado, una mala elección de una combinación de antimicrobianos puede en ciertos casos conducir a un aumento de la selección de resistencia.
- Si el uso de una combinación de antimicrobianos se justifica, el veterinario debe cerciorarse de que no haya un antagonismo entre los antimicrobianos escogidos y debe verificar la habilidad de estos antibióticos para alcanzar el lugar de la infección bajo condiciones similares de tiempo y concentración para mantener las concentraciones terapéuticas efectivas tan largo como sea necesario.

Empleo Adecuado del Agente Antimicrobiano Escogido

- Una prescripción para agentes antimicrobianos debe indicar precisamente el régimen del tratamiento, la dosis, los intervalos de la dosis, la duración del tratamiento, el período de la abstención y la cantidad de medicamento que se debe suministrar dependiendo de la dosis y el número de animales que se van a tratar.
 - Todos los productos medicinales se deben prescribir y usar según las condiciones de la autorización de venta que se encuentran en el resumen del fabricante de las características del producto.
49. Si las condiciones en la etiqueta permiten cierta flexibilidad, el veterinario debe considerar un régimen terapéutico lo suficientemente largo para permitir una recuperación efectiva del animal, pero lo suficientemente corto para limitar la selección de resistencia en las bacterias portadas en los alimentos y/o bacterias comensales.
50. El uso fuera de lo indicado en la etiqueta de productos medicinales veterinarios.
51. Aunque todos los productos medicinales se deben prescribir y usar de acuerdo con las especificaciones de la autorización de venta, el veterinario que escribe la prescripción debe tener la discreción de adaptarlos en circunstancias excepcionales.
52. El uso fuera de lo indicado en la etiqueta de un agente antimicrobiano se puede permitir en circunstancias apropiadas y debe estar de acuerdo con la legislación nacional vigente. Es responsabilidad del veterinario definir las condiciones del uso responsable en tal caso, inclusive el régimen terapéutico, la vía de administración y la duración del tratamiento.

Registro

53. Toda la información disponible se debe consolidar en una forma o base de datos por dos años, de tal forma que esta información:
- Permita el control de las cantidades de medicamento usadas.
 - Contenga una lista de todos los medicamentos suministrados para cada propiedad de animales de cría.
 - Contenga una lista de los períodos de abstención del medicamento y un sistema para permitir que la información se actualice.
 - Contenga un registro de susceptibilidades antimicrobianas.
 - Provea comentarios acerca de la respuesta de los animales al medicamento.
 - Permita la investigación de reacciones negativas al tratamiento antimicrobiano, incluyendo la falta de reacción debido a la resistencia antimicrobiana. Reacciones negativas sospechosas se deben reportar a las autoridades regulativas adecuadas.

Etiquetado

54. Todos los medicamentos suministrados por un veterinario se deben etiquetar adecuadamente con la siguiente información mínima:

- el nombre del dueño / guarda o persona que tiene el control de los animales
- la dirección del lugar en donde se mantienen los animales
- el nombre y la dirección del veterinario que escribió la receta
- la fecha del suministro
- las palabras “sólo para el tratamiento animal”
- las palabras “manténgase fuera del alcance de los niños”
- el período relevante de abstención así no tenga uno

55. La etiqueta no debe ocultar la fecha de vencimiento de la preparación ni información importante suministrada por el fabricante.

Capacitación

56. Las organizaciones profesionales de veterinarios deben tomar parte en el programa de capacitación como se define en "Responsabilidades de las Autoridades Regulatorias - el fomento de la investigación".

RESPONSABILIDADES DE LOS PRODUCTORES

57. Los productores son responsables de prevenir los brotes de la enfermedad y de realizar programas de salud y bienestar en sus fincas. Ellos pueden, cuando sea apropiado, pedir ayuda de su veterinario para emprender estos deberes. Todas las personas involucradas en animales destinados al consumo humano tienen un papel importante en asegurar el uso responsable de antimicrobianos.

58. Se deben hacer esfuerzos para asegurar que la contaminación ambiental por antimicrobianos y por bacterias resistentes se mantenga al mínimo.

59. Los productores de animales destinados al consumo humano tienen las siguientes responsabilidades:

- usar los productos antimicrobianos sólo cuando sea necesario y considerarlos como un complemento y no un reemplazo para la buena administración, vacunación e higiene de la finca;
- trazar un plan de salud con el veterinario a cargo de los animales que resuma las medidas preventivas (p. ej., el plan de mastitis, los programas de lombrices y vacunación etc.);
- usar agentes antimicrobianos sólo bajo prescripción veterinaria y según las provisiones de la prescripción;
- usar agentes antimicrobianos en la especie, para los usos y en las dosis aprobadas / etiquetas registradas y de acuerdo con las instrucciones de etiqueta del producto o el consejo de un veterinario familiarizado con los animales y el sitio de la producción;
- aislar animales enfermos, cuando sea apropiado, para evitar la transferencia de bacterias resistentes;
- cumplir con las condiciones de almacenamiento de antimicrobianos en la unidad de cría según las provisiones del folleto y el folleto informativo del paquete;
- tratar las condiciones higiénicas con respecto al contacto entre las personas (veterinarios, criadores, dueños, niños) y los animales tratados;
- cumplir con los períodos recomendados de abstención para asegurar que los niveles de residuos en los alimentos derivados de animales no presenten un riesgo para el consumidor;
- deshacerse de antimicrobianos excedentes, bajo condiciones seguras para el medio ambiente. Los medicamentos parcialmente usados sólo se deben emplear dentro de la fecha de vencimiento, para la condición para la cual se prescribieron y, si es posible, en consulta con el veterinario que los prescribió.
- mantener todos los registros de laboratorio de las pruebas bacteriológicas y de susceptibilidad. Estos datos se deben poner a disposición del veterinario a cargo del tratamiento de los animales para optimizar el uso de antimicrobianos en esa unidad.
- mantener los registros adecuados de todos los medicamentos empleados, incluyendo lo siguiente:

- nombre del producto / sustancia activa y número de lote
 - nombre del suministrador
 - fecha de administración
 - identificación del animal o grupo de animales a los que se les administró el agente antimicrobiano
-
- diagnóstico / condiciones clínicas tratadas
 - cantidad del agente antimicrobiano administrado
 - períodos de abstención
 - resultados de las pruebas de laboratorio
 - eficacia de la terapia
 - informar al veterinario encargado de la unidad de problemas de enfermedades recurrentes.

CONCLUSIONES

60. Los agentes antimicrobianos son herramientas muy importantes para controlar un gran número de enfermedades bacterianas tanto en los animales como en el hombre. Es esencial que todos los países establezcan los sistemas apropiados para asegurar que los antimicrobianos se fabriquen, vendan, distribuyan, prescriban, suministren y se usen responsablemente, y que estos sistemas se verifiquen adecuadamente.

61. Este documento se creó para proporcionar la armazón que los países deben establecer según sus posibilidades, pero dentro de un período de tiempo razonable. Un enfoque metódico puede ser adecuado para que varios países lleven a cabo apropiadamente todos los elementos.

62. La continua disponibilidad de medicinas veterinarias, que es esencial para el bienestar y la salud animal y por consiguiente para la salud humana, dependerá a la larga del uso responsable de estos productos por todos aquellos implicados en la autorización, la producción, el control, la distribución y el uso de antimicrobianos en animales destinados para el consumo humano.