



ORGANIZACIÓN DE LAS NACIONES
UNIDAS PARA LA AGRICULTURA
Y LA ALIMENTACIÓN

ORGANIZACIÓN
MUNDIAL
DE LA SALUD



Documento de Sala 47
Español solamente

Conferencia Regional FAO/OMS sobre Inocuidad de los Alimentos para las Américas y el Caribe

San José, Costa Rica, 6-9 de diciembre de 2005

LA NECESIDAD DE FORTALECER LOS PROGRAMAS NACIONALES DE MONITOREO DEL USO DE LOS ANTIMICROBIANOS EN MEDICINA VETERINARIA EN LA REGIÓN

(Preparado por PAHO)

I. Introducción

Otra fuente de resistencia reside en nuestros alimentos y se relaciona con los agentes infecciosos que viven en lo que comemos y bebemos. Desde el descubrimiento de la capacidad de los antibióticos como promotores del crecimiento y como combatidores de la enfermedad, los agricultores, los piscicultores y los productores pecuarios han usado antimicrobianos en todo.

Actualmente, sólo la mitad de todos los antibióticos producidos se programan para el consumo humano. El otro 50% se usa para tratar a los animales enfermos, como promotores crecimiento en el ganado y para librar a los productos alimenticios cultivados de diversos organismos destructivos. En este aspecto y a menudo con dosificaciones de bajo nivel para el crecimiento y la profilaxis da lugar inevitablemente al desarrollo de resistencia en las bacterias y/o en el ganado cercano y también aumenta los temores de nuevas cepas resistentes "que saltan" entre las especies. *Enterococos faecium* vancomicina resistente (VRE) es un ejemplo particularmente ominoso de una bacteria resistente que aparece en los animales que puede haber "saltado" dentro de los sectores más vulnerables de la población humana.

La aparición de VRE en los alimentos puede detectarse al uso generalizado de la avoparcina (el equivalente de la vancomicina, antibiótico humano) en el ganado. Es más, con el aumento de la producción pecuaria en los países en desarrollo, la confianza en los antimicrobianos asimismo en expansión – a menudo sin normas en los países donde los antibióticos se venden sin prescripción. Con las tendencias hacia la globalización y el relajamiento de las barreras de comercio, normas inadecuadas e incumplimiento en un país significa que todos los otros son vulnerables.

A menudo las bacterias que son inocuas al ganado son mortales a los seres humanos. Esto se aplica a varios brotes que han tomado a la comunidad médica por sorpresa. Un ejemplo ocurrió en Dinamarca en 1998, cuando cepas de *Salmonella typhimurium* multidrogaresistentes afectaron a 25 personas, matando a dos, confirmándose mediante cultivo que los organismos fueron resistentes a siete diferentes antibióticos. Los epidemiólogos eventualmente detectaron el microorganismo en la carne de cerdo y el hato de cerdos donde se originó. En 1998, 5.000 personas en los Estados Unidos aprendieron de manera difícil acerca de la resistencia a los antimicrobianos cuando se enfermaron con *Campylobacteriosis* multidrogaresistentes causada por pollo contaminado. Las mismas drogas que eventualmente fallaron en ellos, también habían sido usadas en las aves de corral, las cuales aparecieron en sus análisis.

Otro estudio reciente en los Estados Unidos 1999–2003, demuestra que los establecimientos de animales de compañía pueden servir de foco para la transmisión de *Salmonella* entre los animales y los seres humanos si las precauciones adecuadas no son seguidas. Más de 45 personas y animales de compañía enfermaron, 18 personas y 36 animales tuvieron cultivo positivo para *S. Typhimurium*, con cepas multidrogaresistentes.

Todo ello, nos lleva a repensar la situación del uso de los antimicrobianos en la agricultura y el posible efecto de ello en la salud pública, es por eso que la Unidad de Salud Pública Veterinaria de la Organización Panamericana de la Salud, propone el fortalecimiento de los programas nacionales del monitoreo del uso de los antimicrobianos veterinarios, para promover el uso prudente de los mismos, fortaleciendo por ende a los países en sus acciones de control, apostando a la salud pública y animal, disminuyendo las barreras sanitarias que deben afrontar los productos para la exportación y fortaleciendo las acciones entre ambos sectores, con la colaboración de varios organismos internacionales involucrados en el tema.

II. Antecedentes

Los agentes antimicrobianos se usan ampliamente en el campo de las ciencias veterinarias para tratar y prevenir las enfermedades, promover el crecimiento y mejorar la eficiencia de alimentos en los animales destinados al consumo. Dado que su uso puede contribuir significativamente a la aparición de resistencia a los antimicrobianos, tales usos poseen consecuencias tanto para los seres humanos, los animales y la salud ambiental.

Debemos tener en cuenta, que el uso de los antimicrobianos en el campo de las ciencias veterinarias en la gran mayoría de los países de la Región de las Américas no tienen mucho control ya que son de venta libre y por tal motivo el uso indiscriminado y hasta inapropiado, proporciona una situación más favorable aún para la proliferación de la farmacoresistencia.

Si lo enfocamos como un problema de barreras sanitarias, ahí tenemos otra gran cara de la moneda, el control de los residuos en carne, ya que si tomamos en cuenta que se exporta anualmente 3.5 millones de toneladas métricas (cwe) de carne vacuna de los países de las Américas, equivalente al 54% de la exportación mundial (Fuente: USDA/MDIC y OPS 2003) y que cada vez los países receptores exigen mayor calidad, debemos también tomarlo muy en cuenta como un gran factor económico.

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno biológico natural que puede ser amplificado o acelerado por una gran variedad de factores. El uso del antimicrobiano obliga al microorganismo a morir o adaptarse por un fenómeno de presión selectiva. Los microorganismos que se adaptan y sobreviven llevan genes de resistencia que pueden pasar a otros cuando se multiplican de manera rápida u a otras especies de microorganismos. Estas bacterias no son destruidas durante un tratamiento normal con el antimicrobiano al cual son resistentes y por ende son necesarios el uso de otros antimicrobianos generalmente más caros y de mayor prolongación para su uso.

Los mecanismos de transferencia de resistencias están clasificados en tres grupos, estos son: A través de plásmidos, los cuales son pequeñas porciones de ADN extracromosómico que puede estar codificado para resistencia a un determinado antibiótico y cuando codifican resistencias se los denomina plásmidos R. Otro son los transposones, los ya clásicamente conocidos como genes saltarines, los cuales son cadenas cortas de ADN que saltan de cromosoma a plásmido, los cuales se integran con gran facilidad a cadenas de ADN diferentes del original y por último tenemos los Integrotos y casetes genéticos, diferentes de los transposones pero con mecanismo de acción similar, estos se recombinan en un sitio específico y codifican resistencia a un solo antibiótico.

A través de la historia de las resistencias podemos citar, el fenómeno de resistencia a la penicilina fue descubierto poco tiempo después de su descubrimiento, sin embargo fue tomado más como una curiosidad que como un hecho clínico de trascendencia. Sin embargo, cuando en la década del 50 las resistencias a la penicilina adquieren peso clínico, se toma total conciencia del fenómeno. En los 60, los *estafilococos* meticilino-resistentes y *pseudomonas* gentamicino-resistentes confirman la gravedad del cuadro. En los 70 las resistencias a ampicilina se hacen frecuentes. En los 90 aparecen cepas de *enterococos* resistentes a ampicilina y el caso de *Mycobacterium tuberculosis*, que ya presentaba variedades resistentes a algunos tuberculostáticos, aparecen cepas multirresistentes.

Pese a la relatividad de los datos de resistencia, en la Tabla 1 se presentan, esquemáticamente los años de descubrimiento de los agentes antimicrobianos más importantes y los años en que las resistencias a los mismos fueron comunicadas. En esta se puede apreciar en términos prácticos la velocidad de aparición de resistencias de importancia clínica.

Por cierto que a la luz de los conocimientos actuales se puede decir que ante la llegada de un nuevo antibiótico a la clínica, es muy probable que ya existan variedades bacterianas capaces de resistir a su acción. O que estas aparezcan y se seleccionen con velocidad variable. Es justamente esa velocidad variable la que debe regularse a través de la utilización racional de los antimicrobianos, por ello es que cuando los antimicrobianos son utilizados incorrectamente ya sea por sub-dosificación, periodo o potencia inadecuada o que no son los indicados para el agente causal en cuestión, ocurre el fenómeno contrario al que deseamos, en cambio de eliminarse el agente se potencializa su resistencia. Este fenómeno también se puede presentar por un uso excesivo de un antibiótico o antimicrobial el cual también puede conducir a resistencia.

Tabla 1. Año de descubrimiento de los agentes antimicrobianos más importantes y año de comunicación de la resistencia a los mismos.

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

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

En medicina veterinaria existen casos bien documentados de bacterias del género *Salmonella* y otras entéricas Gram negativas como *Echirichia coli* que pueden afectar también al hombre. Un importante elemento de riesgo es el enorme potencial de intercambio genético que existe en el intestino, y de la magnitud del reservorio de resistencia presentado por los microorganismos saprófitos, que, como bien se

sabe, bajo presión antibiótica se vuelven extremadamente peligrosos. Esta es una de las causas que explican que sean estos dos géneros Gram negativos los que presentan los mayores riesgos de transferencia zoonótica de resistencias.

Por ello uno de los puntos de contacto con las zoonosis emergentes esta en la problemática de las enfermedades diarreicas que causan una mortalidad estimada de 3 millones de muertes humanas anuales en el mundo ocasionadas por cepas de *Shigella disentería*, *Campylobacter*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* y *Salmonella*, muchas de las cuales son resistentes a los antimicrobianos como consecuencia de las grandes cantidades que se usan como suplementos profilácticos o como mejoradores de crecimiento, sospechándose que algunas de esas cepas puedan tener origen en animales de consumo.

La manutención de animales en condiciones de crianza intensiva, bajo presión quimioterápica, es la forma ideal de generar resistencias. Este hecho fue descrito por primera vez por Smith en 1957, en cerdos tratados con tetraciclinas en la dieta, en esos momentos es cuando la actividad promotora de crecimiento de los antibióticos fue descubierta y utilizada en forma excesiva.

Más recientemente una cepa multirresistente de *S. thyphimurium* fue aislada del ganado, para el cual es muy patógeno, así como también para otros organismos, incluyendo al hombre. Esta es una cepa al parecer originada en Inglaterra y difundida luego a todos los continentes, el fagotipo DT 104, que causa enfermedad severa en aves, bovinos y cerdos (Wall, 1997). A diferencia de los anteriores fagotipos es este caso la multirresistencia parece estar integrada al cromosoma, este microorganismo es el más utilizado en la argumentación sobre el uso de antibióticos en animales y el desarrollo de resistencias que puedan causar enfermedad seria en el hombre.

Las fluoroquinolonas de uso veterinario, aparecen en la década del 90 en medio de discrepancias porque era el único grupo nuevo de antibacterianos disponible. Luego de varios años de uso en Europa, aparecieron cepas de *Campylobacter jejuni* resistentes a las fluoroquinolonas (Smith *et al* 1999). Uno de los problemas más conocidos es también el vinculado a la aparición de cepas de enterococos resistentes a los glucopéptidos. Estas cepas han emergido de hospitales, en los que el uso intensivo oral e intravenoso de vancomicina es cotidiano. Además del uso intensivo, se ha mencionado a la duración de la internación, enfermedades concomitantes, intensidad de la exposición al antibiótico y uso adicional de antibióticos de espectro más amplio. Como es el caso de las cefalosporinas (Segal-Maurer, 1996).

Independientemente del fenómeno mencionado, se describió otro, asociado al uso de la avoparcina. Se trata de una molécula glucopeptídica usada como promotor de crecimiento en granjas de pollos y cerdos en Europa. Tiene una vinculación estructural con la vancomicina. La emergencia del enterococo como patógeno hospitalario en pacientes inmunodeprimidos, siendo la vancomicina la única droga disponible para su tratamiento, ha hecho que, la aparición de la resistencia a vancomicina de los enterococos, encendiera la luz roja y motorizara la prohibición del uso de la avoparcina en animales.

A la luz del conocimiento actual, las cepas de enterococos resistentes de animales pueden colonizar al hombre. Se ha medido una tendencia a la declinación de la presencia de enterococos vancomicina resistentes en el intestino humano en Europa, luego de la prohibición de la avoparcina (Klare *et al*, 1999), esta tendencia indicaría dos cosas: Por un lado, que el origen de cepas peligrosas en animales, ciertamente sería de incidencia en salud pública (Klare *et al*, 1999); por el otro, que aún en este caso tan serio, se da una aparente disminución de la resistencia en ausencia del agente seleccionador.

Últimamente, la quinupristina-dalfopristina, una estreptogamina, fue aprobada para el tratamiento de infecciones por enterococos resistentes en el hombre. Se trata de una molécula de la misma familia que la virginiamicina, largamente utilizada en animales, cuyo uso animal fue suspendido. Se demostró que la

virginiamicina, usada como promotora del crecimiento, había seleccionado enterococos resistentes en Europa (Bogaard *et al*, 1997).

Ziv (1995) nos aporta datos interesantes en lo que hace a patógenos causantes de mastitis, en este caso debemos dejar claramente establecido que los tratamientos bovinos terapéuticos durante la lactación por casos de mastitis y profilácticos, durante el llamado “secado terapéutico” son siempre durante periodos de tiempo cortos. Los tratamientos en lactación no se extienden más de 3 a 4 días, mientras que los periodos de tratamiento durante el periodo de secado mantienen concentraciones en la glándula durante periodos más largos, pero que obviamente, no pueden superar el periodo en que la vaca no se ordeña. Generalmente las concentraciones del antimicrobiano, se mantienen dentro de niveles inhibitorios un tiempo sensiblemente más corto que el periodo durante el cual la vaca no produce leche, con un rango de unos 15 a 60 días. Este es un dato más a favor de la hipótesis de que se necesitan tratamientos muy prolongados para generar resistencias.

Sin embargo, otros estudios (en granja y experimentales) no lograron revelar una asociación entre el uso y la resistencia antimicrobiana, sugiriendo que la aparición de la resistencia es un proceso complejo y quizás más fácil de adquirir y mantener para algunas especies de bacterias que para otras. No obstante, el uso de antimicrobianos en los animales contribuye aparentemente a la selección y propagación de la resistencia entre las poblaciones de las bacterias en los animales; otras fuerzas también contribuyen a su propagación en las poblaciones animales. Entre los ejemplos podemos incluir el traslado de los animales portadores entre los hatos o entre los países, el ensamble de los animales susceptibles en la reclusión cercana y el movimiento de los determinantes de la resistencia a través del ecosistema por medio de varios vectores como roedores, insectos y las aves.

Es más algunas bacterias causan enfermedades según el estado de resistencia en el que se encuentren, lo que nos lleva a reforzar la necesidad de mantener los programas de vigilancia y así mismo la necesidad de reducir ambos los agentes patógenos zoonóticos susceptibles y los resistentes.

Mayor reconocimiento y la comprensión de estos y otros riesgos han impulsado a algunos expertos para instar que ciertas de estas prácticas en el campo de las ciencias veterinarias se reduzcan, tanto para preservar la eficacia de los agentes antimicrobianos necesarios para el tratamiento de las infecciones en los seres humanos y los animales como para disminuir el banco ambiental de las bacterias resistentes. Esta opinión plantea puntos de políticas públicas fundamentales en cuanto al uso agrícola y veterinario apropiado de los agentes antimicrobianos.

III. Lecciones aprendidas

Como ya se ha documentado, algunas prácticas antimicrobianas tanto en el ámbito preventivo, curativo y como promotores de crecimiento animal pueden ejercer mayores presiones selectivas para la resistencia que otras. Estas y otras prácticas se están estudiando con mucho detalle y ya hay varios estudios terminados y con acciones concretas en algunos países del mundo, los cuales nos sirven para mirar con otros ojos y tener en cuenta las lecciones aprendidas, un ejemplo claro de esto puede leerse en la publicación de la OMS (WHO/CDS/CPE/ZFK/2003.1) sobre “Repercusiones de la terminación de los antimicrobianos como promotores del crecimiento en Dinamarca”, ellos concluyeron que el uso de los antimicrobianos con el solo objetivo de promover el crecimiento en cerdos y aves de parrilla debía terminarse, esto representó un cambio general en Dinamarca desde el uso continuo de antimicrobianos para promover el crecimiento hasta el uso exclusivo para algunos tratamientos animales bajo la prescripción y supervisión del veterinario.

El programa también está siendo muy beneficioso en la reducción de la resistencia antimicrobiana en importantes reservorios de comida animal. Esto reduce los tratamientos resistentes en la salud pública. Desde el punto de vista preventivo, la culminación del programa de uso de antimicrobianos para el crecimiento en Dinamarca, parece haber logrado su meta de salud pública deseada. Los efectos económicos dependerán de una serie de factores, incluyendo el efecto en los distintos niveles de desempeños, el costo de cualquier tecnología adoptada para compensar la terminación del uso de los antimicrobianos como promotores de crecimiento y estos costos podrían quedar opacados por el crecimiento de los beneficios en la confianza del consumidor y la salud pública y sí, hay que resaltar que este tipo de prácticas están claramente establecidas en los principios globales de la OMS.

Otro ejemplo de estudios recientes que se vienen realizando en este tema es el elaborado por la Universidad Estatal de Iowa: “Las consecuencias en salud pública del uso de macrólidos en los animales destinados al consumo: Una Evaluación de Riesgos determinística”, por lo cual siguiendo la guía 152 de la Agencia reguladora de alimentos y drogas de los Estados Unidos (FDA), desarrollaron un modelo para evaluar el riesgo de dos antibióticos macrólidos Tylosin y Tilmicosin.

Riesgo se definió como la probabilidad de este riesgo combinado con la consecuencia del fracaso de tratamiento debido a la resistencia *Campylobacter* spp. o *Enterococcus faecium*. Esta única evaluación de riesgo, demostró que el uso de estos antibióticos en animales destinados al consumo presentó un muy bajo riesgo de falla del tratamiento en humanos, con aproximadamente una probabilidad anual de menos de 1 en 10 millones en *Campylobacter* y aproximadamente 1 en 3 billones *E. faecium* derivados del riesgo.

Estos análisis indican que las políticas con respecto al uso de antibióticos en los animales destinados al consumo deben analizarse caso por caso ya que los antibióticos tienen diferencias; 1) los usos, 2) los efectos en la salud animal, 3) las probabilidades de aparición de resistencia y 4) las probabilidades de tratamiento humano. En segundo lugar, indican que la información de las evaluaciones de riesgos debe ser comparativas según el uso de antibióticos en los animales agrícolas puede tener beneficios significativos a la salud humana que debe ser sopesada contra su riesgo teórico.

Como ya se ha planteado anteriormente, las corrientes dentro de este tema son diferenciadas, y cada vez aparecen nuevos estudios con diferentes hipótesis, actualmente se están haciendo estudios demostrando el beneficio del uso de los antibióticos (tylosin) en la producción de pollos, obteniendo pollos más saludables con bajos niveles de bacterias causantes de enfermedades transmitidas por alimentos (ETA's) en las personas (Singer *et al*, 2004) y por otro lado claros ejemplos de que el uso de antimicrobianos sobre todo como promotores de crecimiento, incrementa los problemas de resistencia a los antimicrobianos en la salud pública.

IV. Conclusiones

En párrafos anteriores se ha insistido, sobre el hecho en que la resistencia bacteriana sigue al uso de los antibióticos y que estos son los que seleccionan los microorganismos resistentes y probablemente, les permiten sobrevivir. Sin embargo también se ha mencionado la existencia de factores de resistencia en las bacterias previamente a la era antibiótica, pero no debemos dejar de escuchar a aquellos que nos dicen que la evolución de la resistencia, no es, necesariamente, la otra cara de la moneda de la evolución de la susceptibilidad; y que disminuir el uso de antimicrobianos podría no reemplazar un cambio fundamental en diseño de medicamentos para evitar la evolución de resistencias y favorecer la evolución de microorganismos susceptibles (Heinemann *et al*, 2000).

Resulta bastante evidente que con los datos con que disponemos actualmente, no podemos asegurar que limitando el uso de antimicrobianos vayamos a revertir las resistencias actuales, ni tampoco que esto

vaya a detener la evolución de las bacterias hacia la resistencia antibiótica, pero si nos queda muy claro que necesitamos seguir trabajando en ello.

Por todo esto, más los efectos de la globalización día a día marcando pautas, intensificando la producción de los animales de consumo para dar abasto a la mayor demanda, necesitamos afianzar nuestros esfuerzos y ayudar a los países de la región a mejorar el uso razonable de los antimicrobianos en el campo de las ciencias veterinarias basándonos en los principios globales de la OMS, desde la prescripción y ventas, el control de los residuos, su uso en la cadena de producción, la vigilancia de las resistencias y la capacitación tanto del personal veterinario y técnico como de los productores, siendo estos en la región los principales usuarios. Apuntaremos a reducir la creación de resistencias y por ende mejorar la calidad de los productos animales para el consumo humano, buscando implementar un sistema continuo de vigilancia, proporcionando de esta manera asistencia y cooperación técnica a los países en la elaboración e implementación de estos nuevos sistemas de vigilancia y para aquellos que ya los poseen fortalecer las acciones y evaluar el funcionamiento de los mismos, con el fin de replicarlos a países vecinos.

Para finalizar queremos recalcar que se está trabajando coordinadamente a nivel mundial en este tema, prueba de ello es el *2do. Taller conjunto FAO/OIE/WHO de expertos sobre el uso de antimicrobianos no humanos y la resistencia antimicrobiana: Opciones de manejo*, llevado a cabo del 15 al 18 de marzo de 2004 en Oslo, Noruega; el reporte de la consulta del grupo de trabajo de la OMS: *Agentes Antimicrobianos con Importancia Crítica en medicina humana para el manejo de las estrategias de riesgo del uso no humano*; así como también la *73 Sesión General del Comité Internacional de la OIE* que tuvo lugar en Paris del 22 al 27 de mayo del presente año, y en el cual se analizaron las “*Guías para el uso prudente y responsable de los agentes antimicrobianos en la medicina veterinaria*”, lo cual indica que hay preocupación y abordaje del área.

V. Bibliografía:

- Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategia Mundial de la OMS para Contener la Resistencia a los Antimicrobianos. WHO/CDS/CSR/2001.2
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Los principios Mundiales de la OMS para Contener la Resistencia a los Antimicrobianos en los Animales Destinados al Consumo Humano. WHO/CDS/CSR/2001.2. http://www.who.int/emc/diseases/zoo/who_global_principles.html
- World Health Organization (WHO). Antimicrobial Resistance. Fact Sheet No. 194. Revised January 2002. Available at: <http://www.who.int/inf-fs>
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Enfermedades Infecciosas Emergentes y Reemergentes y Resistencia a los Antimicrobianos. CD 41 / 16, 7 Julio 1999.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Farmacorresistencia a los antimicrobianos, panorama regional, datos por microorganismo y país. Enfermedades Emergentes y Reemergentes. Programa de Enfermedades Transmisibles (HCT). División de Prevención y Control de Enfermedades (HCP). http://www.paho.org/Spanish/antimicrob_index.html
- Schmunis, G y Salvatierra R. Experiencia con la Red de Resistencia Bacteriana de la Organización Panamericana de la Salud. En: Taller sobre resistencia bacteriana y uso de antimicrobianos. México, junio, 2002.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Sistema Regional de Información para la Vigilancia de las Enfermedades Transmitidas por los Alimentos. Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis (INPPAZ). Programa de Salud Pública Veterinaria (HCV). División de Prevención y Control de enfermedades (HCP). Disponible en: www.panalimentos.org/sirveta/e/index.htm
- US Food and Drug Administration. Considerations of the human health impact of the microbial effects of antimicrobial new drugs intended for use in food-producing animals. Available at: www.fda.gov/cmv/guidance/guidad78.html.
- US Center For Disease Prevention and Control (CDC). National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS). Available at: <http://www.cdc.gov/narms>
- American Veterinary Medical association (AVMA). Judicious Therapeutic Use of Antimicrobials. Approved Usage Guidelines. Available at: <http://www.avma.org>
- Comisión de las Comunidades Europeas. Comunicación de la Comisión Relativa a una Estrategia Comunitaria contra la Resistencia a los Antimicrobianos. Bruselas, 20.06.2001 COM (2001) 333 final. VOLUMEN I y II. <http://europa.eu.int>
- Animal Health Institute (AHI). The Facts about Antibiotics and Animals. Antibiotic data collection, a presentation by Dr. Richard Carnevale, WHO Consultations, Oslo, Norway, September 2001. Antibiotic resistance and food producing animals, a presentation by Dr Richard Carnevale, June 2001. Available at: <http://www.ahi.org>

- Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clinical Infectious Diseases. The need to improve antimicrobial use in agriculture. Ecological and human health consequences. 1 June 2002, Volume 34 Supplement 3.
- The Alliance for the Prudent Use of Antibiotics (APUA). The Need to Improve Antimicrobial Use in Agriculture. Ecological and Human Health Consequences. A Report of the Facts About Antibiotic Use in Animals and the Impact on Resistance (FAAIR) Project. In Clinical Infectious Diseases Volume 34 Supplement 3 June 2002.
- Sundolf, S. Practices and policies to protect human health from antibiotic-resistant pathogens. In: National Academy of Sciences. The Emergence of Zoonotic Diseases: Understanding the impact on animal and human health: Workshop summary. National Academy of Sciences. RA639.E46 2002.
- World Organization for Animal Health-OIE. Second OIE Conference on Antimicrobial Resistance: Strengthening dialogue between medical doctors and veterinaries. Paris 2 to 4 October 2001.
- FAO-OMS Comisión del Codex Alimentarius. Código para el Control y Utilización de los Medicamentos Veterinarios. <http://www.codexalimentarius.net/standards>
- Impacts of antimicrobial growth promoter termination in Denmark. The WHO international review panel's evaluation of the termination of the use of antimicrobial growth promoters in Denmark. 6-9 November 2002. Foulum, Denmark.
- Report the first Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Management options. 1-5 December 2003, Geneva. http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_CDS_CPE_ZFK_2004.7.pdf
- Report the Second Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Management options. 15-18 march 2004, Oslo, Norway. http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_CDS_CPE_ZFK_2004.8.pdf
- Errecalde, J. O. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de la Plata, Argentina. Uso de antimicrobianos en animales de consumo, incidencia en salud pública FAO, 2004.
- CDC. Emerging Infectious Diseases. A peer-reviewed journal tracking and analyzing disease trends. Vol. 11, No. 4, April 2005.
- Wright JG, Tengelsen LA, Smith KE, Bender JB, Frank RK, Grendon JH, et al. Multidrug-resistant *Salmonella* Typhimurium outbreak. Emerging Infectious Diseases, Aug 2005.
- Critically important antibacterial agents for human medicine for risk management strategies of non-human use: report of a WHO working group consultation, 5-18 February 2005, Canberra, Australia. http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/amr_feb2005.pdf