

**INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA DE CIENCIAS VETERINARIAS**

**ANTIBIÓTICOS DE USO
VETERINARIO Y SU RELACIÓN
CON LA SEGURIDAD
ALIMENTARIA Y SALUD PÚBLICA**

**DISCURSO DE INGRESO PRONUNCIADO POR EL
EXCMO. SR. DR. D. ARTURO RAMÓN
ANADÓN NAVARRO**

**EN EL ACTO DE SU TOMA DE POSESIÓN COMO ACADÉMICO
DE NÚMERO EL DÍA 10 DE ENERO DE 2007**

**Y DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO,
EXCMO. SR. DR. D. JUAN TAMARGO MENÉNDEZ**



**10 de enero de 2007
MADRID**

**INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA DE CIENCIAS VETERINARIAS**

**ANTIBIÓTICOS DE USO
VETERINARIO Y SU RELACIÓN
CON LA SEGURIDAD
ALIMENTARIA Y SALUD PÚBLICA**

**DISCURSO DE INGRESO PRONUNCIADO POR EL
EXCMO. SR. DR. D. ARTURO RAMÓN
ANADÓN NAVARRO**

**EN EL ACTO DE TOMA DE POSESIÓN
DE ACADÉMICO DE NÚMERO
EL DÍA 10 DE ENERO DE 2007**

**Y DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL ACADÉMICO DE NÚMERO,
EXCMO. SR. DR. D. JUAN TAMARGO MENÉNDEZ**



10 de enero de 2007

MADRID

Depósito legal: M. 1.313-2007
ISBN: 978-84-690-3480-4
Imprime: REALIGRAF, S. A.
C/ Pedro Tezano, 26
28039 Madrid

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	10
ANTIBIÓTICOS	10
Tipos de acciones	10
Tipos de uso	14
Antibióticos promotores del crecimiento	15
Mecanismos de acción y efectos de los antibióticos promotores del crecimiento	18
ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DE LOS ANTIBIÓTI- COS PROMOTORES DEL CRECIMIENTO	24
Selección de cepas bacterianas	24
ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DE LOS ANTIBIÓTI- COS DE USO TERAPÉUTICO EN ANIMALES	33
Efecto del uso terapéutico de antimicrobianos sobre el desarrollo de resistencia en animales	34
Uso de antimicrobianos en animales y emergencia y propagación de bacterias resistentes	39
ORIGEN DE LA RESISTENCIA	46
Mecanismos generales de resistencia a antibióticos	48
Puntos de corte antimicrobianos	49
Adquisición y transferencia de genes de resistencia	52
Factores de riesgo para la propagación de resistencia	60
RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS EN LOS ALIMENTOS	63
Uso «extra-label» y cascada de prescripción	63
Límites máximos de residuos	66

EFFECTOS DE LOS RESIDUOS DE LOS MEDICAMENTOS CONTENIDOS EN LOS ALIMENTOS SOBRE LA SALUD	68
ANÁLISIS DEL RIESGO DE LOS RESIDUOS DE LOS ANTIBIÓTICOS EN LOS ALIMENTOS	85
Evaluación del riesgo para compuestos antibióticos en relación a la salud humana	91
USO PRUDENTE DE ANTIBIÓTICOS	93
BIBLIOGRAFÍA	104
DISCURSO DE CONTESTACIÓN	121

**DISCURSO DE INGRESO
PRONUNCIADO POR EL
EXCMO. SR. DR. D. ARTURO RAMÓN
ANADÓN NAVARRO**

Excmo. Señor Presidente,

Excmos. y Excmas. Señores y Señoras Académicos,

Señoras, Señores:

La lectura de este Discurso de entrada en la Real Academia de Ciencias Veterinarias, para mí constituye, miembros de esta docta Corporación, una enorme satisfacción y honor que tal distinción despierta en mí, es causa de un especial agradecimiento a la Real Academia como entidad y a cada uno de sus miembros porque, gracias a su benevolencia y cariñosa y generosa acogida he alcanzado el envidiable lugar de ser Académico. Mi agradecimiento no se limita a mi personal nombramiento. Desde el punto de vista personal, interpreto mi nombramiento de Académico como una nueva etapa de mi vida y una gran oportunidad para extender y renovar mis actividades profesionales y científicas, más allá y de modo más elevado que lo que he venido realizando en los últimos años. Hasta hace dos años, cuando decidí presentarme como candidato para optar a esta plaza de la Sección de Medicina Veterinaria, animado y estimulado por el Presidente de esta Corporación, Excmo. Señor Doctor Don Carlos Luis de Cuenca y Esteban, al que le estoy muy agradecido. Sabía que era aceptar un personal reto y compromiso. Fui presentado por los Académicos Numerarios Excmos. Señores Doctores Don Félix Pérez y Pérez, Don Juan Tamargo Menéndez, y Don José Vicente Tarazona Lafarga, que tuvieron a bien poner a mi disposición su amistad, confianza y estímulo, a ellos les agradezco sus consejos y toda su desinteresada ayuda.

Hoy constituye para mí un día de agrado porque me incorporo a una Institución en la que me siento muy vinculado por haber alcanzado un nivel profesional estable, tanto científico

como docente, desde el cual me sería muy difícil mantener y mucho más incrementar mis esfuerzos a favor de la proyección de mi especialidad. Me siento también con el deber de aportar mi experiencia adquirida a lo largo de mis años en mis diferentes puestos de trabajo: Administración, Organismos Públicos de Investigación y Universidades españolas y extranjeras, entre otros. Creo tener suficiente capacidad, tenacidad e imaginación suficientes para continuar lo que ha sido mi constante ilusión y deseo desde mi licenciatura: «el desarrollo de la Medicina Veterinaria».

Durante las sesiones que he asistido de esta Real Academia he podido comprobar que la información que en ellas se presenta es de la más alta calidad científica y variedad, como corresponde a la categoría de los Académicos y conferenciantes que participan. La abundancia de profesores universitarios, profesionales y humanistas convierten a esta Academia en un espacio ideal para que las elevadas posibilidades del pensamiento se puedan desarrollar.

Tengo en estos momentos muy presente a mi padre Ramón, a mi abuelo Arturo y a mi hermano Luis Blas, que saben todos ustedes que fueron veterinarios, que se dedicaron y prestaron grandes servicios a la administración española como veterinarios y miembros del Cuerpo Nacional Veterinario y que hoy en día ya no están con nosotros. Sé que muchos de ustedes fueron sus compañeros y amigos y ellos son mi admiración. A mi padre y a mi madre les debo mi existencia, pero también les debo el que dispusieran a mi alcance todos los medios humanos y materiales para que pudiera tener una buena formación; ellos me inculcaran el amor por mi profesión, la honestidad, el espíritu de trabajo, de sacrificio, de tenacidad, de perseverancia, de lealtad y de amistad, gracias por todo. Extiendo mi agradecimiento también a mis hermanos, pero en especial deseo dirigir unas palabras con todo mi cariño a mi esposa María Rosa, Catedrática de la Universidad Complutense de Madrid, con la que he convivido más de veinticinco años y durante prácticamente toda mi larga carrera profesional; ella ha sido mi compañera, mi consultora, mi guía y mi apoyo, gracias María Rosa por toda tu comprensión y ayuda. Debo igualmente en este momento agradecer a todos los profesores y maestros que contribuyeron a mi formación, en especial no puedo olvidarme del Profesor Félix Sanz Sán-

chez, Catedrático de Farmacología y Toxicología de la Universidad Complutense de Madrid y miembro fundador de esta Academia junto con los Profesores Cristino García Alfonso y Carlos Luis de Cuenca y González Ocampo; siendo alumno de las disciplinas de Farmacología y Toxicología en la Facultad de Veterinaria de Madrid, Félix Sanz supo atraerme con su espíritu renovador y sus consejos, de modo determinante a la carrera docente e investigadora, abriendo en mi mente unas vías claras de mi futuro profesional. Tengo la satisfacción y el honor de ocupar en este momento la Cátedra de Toxicología y Veterinaria Legal de la Universidad Complutense de Madrid que quedó vacante tras su jubilación.

Me corresponde ocupar en esta Real Academia de Ciencias Veterinaria la medalla número 24 de la Sección de Medicina Veterinaria. Esta medalla la ocupó desde el 1978 a 2001 el Excmo. Señor Doctor Don Emilio Ronda Laín, hermano del también Académico de Número de esta docta Corporación, Excmo. Señor Doctor Don Enrique Ronda. El Doctor Emilio Ronda Laín perteneció a esa generación de veterinarios con fuerte vocación por las ciencias biológicas. La vocación científica comenzó en los laboratorios de microbiología del Instituto «Jaime Ferrán» en que fue becario. Pasó a ser, a continuación, Ayudante, Colaborador e Investigador Científico del CSIC. Su actividad científica se destacó por sus estudios en el campo de la Inmunología y Biología microbiana sobre modulación de la respuesta inmune en modelos aviares frente a diferentes tratamientos. Lo que sí podemos afirmar es que su gran afición era estudiar la biología de las infecciones virales y la significación biológica de los interferones. Hacia él, mi gran admiración y respeto por su trayectoria científica y humana.

Antes de iniciar mi discurso de ingreso titulado «Antibióticos de uso veterinario y su relación con la seguridad alimentaria y salud pública», tema elegido por haberme dedicado parte de mi vida a investigaciones sobre mecanismos de acción, farmacocinética, metabolismo y distribución y depleción tisular de fármacos en animales destinados a consumo humano y evaluación del riesgo para el consumidor, y también a través de mi pertenencia en diversos Comités Científicos Nacionales e Internacionales, deseo agradecer a todos mis colaboradores y discípulos que han contribuido con su trabajo al

desarrollo del conocimiento de este campo científico. Por último deseo agradecer al Profesor Doctor Juan Tamargo Menéndez, el haber aceptado con mucho agrado e ilusión el hacerme el *laudatio* de contestación a este discurso.

INTRODUCCIÓN

Antibióticos

El término «antibiótico» se restringe a compuestos químicos que son producidos por microorganismos y que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento o matar a la bacteria u otros microorganismos. Vemos, por lo tanto, que esta definición distingue entre compuestos químicos producidos por microorganismos y compuestos antimicrobianos obtenidos por síntesis (por ejemplo, sulfamidas, trimetoprim). Esta distinción, no obstante, es más bien académica, y uno encuentra que la palabra antibiótico, a menudo se usa actualmente para incluir ambos grupos de agentes antimicrobianos. El triángulo terapéutico como complejo plurifactorial que describe la terapéutica antibiótica abarca a hospedador, bacteria y antibiótico elegido. El concepto central de la acción antibiótica es la toxicidad selectiva, esto es, inhibición selectiva o destrucción del crecimiento del microorganismo patógeno, sin alterar a las células del hospedador. El antibiótico ideal no debería tener ningún efecto indeseable sobre el paciente, sólo debería ser letal para el microorganismo patógeno.

Para obtener una acción selectiva, los antibióticos deben seleccionarse estudiándose las diferencias entre la bioquímica del agente infectivo y la del hospedador. Por ejemplo, las penicilinas inhiben la síntesis de la pared celular, un proceso que no tiene lugar en las células de los mamíferos. Esto explica la acción selectiva de las penicilinas, pero no su relativa falta de toxicidad. Otros inhibidores de la síntesis de la pared celular, tales como la bacitracina, inhiben procesos bioquímicos únicos de las células bacterianas, pero cuando se usan sistémicamente actúa sobre las células del hospedador, pudiendo originar toxicidad.

Tipos de acciones. Los agentes antibacterianos tienen dos tipos de acciones: (1) Bactericida: cuando es capaz de produ-

cir la destrucción o muerte de los microorganismos (por ejemplo, penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, polimixinas); (2) Bacteriostático: cuando es capaz de inhibir el crecimiento y la multiplicación del germen sin provocar su destrucción (por ejemplo, cloranfenicol, tetraciclinas, macrólidos, lincomicina, sulfamidas).

Los fármacos bacteriostáticos, a diferencia de los bactericidas, necesitan indispensablemente de mecanismos de defensas naturales. Por ello, siempre que sea factible, se deben utilizar agentes bactericidas en una infección grave, o cuando las defensas del organismo infectado están debilitadas por existir una enfermedad del sistema inmunitario, una enfermedad debilitante (ejemplo, diabetes mellitus), o el paciente esté sometido a un tratamiento con fármacos inmunosupresores (glucocorticoides, antineoplásicos) (Anadón y Martínez-Larrañaga, 1996; Flórez, 1997). Si se suprime la administración de un bacteriostático, el germen puede reemprender su vida normal.

La cinética de bactericidia describe la actividad de un antibiótico mediante el conteo de las bacterias supervivientes a intervalos de tiempo definidos, y se expresa mediante una curva que indica el logaritmo (en base 10) del número de unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro de cultivo bacteriano *versus* tiempo («time killing curve»). Un antibiótico concentración-dependiente (por ejemplo, aminoglucósidos, quinolonas) es aquel cuya velocidad de bactericidia aumenta con la concentración, hasta el punto de destruir la casi totalidad de la población bacteriana desde las primeras horas de contacto. La actividad bactericida de un antibiótico «tiempo-dependiente» (por ejemplo, beta-lactámicos) está relacionada, no con la concentración del antibiótico, sino con la duración de su exposición (Anadón y Martínez-Larrañaga, 1996). En la Tabla 1 se relacionan los antibióticos, bacterias y comportamiento de los diferentes antibióticos usados en animales.

Los principios de asociación de antibióticos enunciados por Jawetz y Gunnison (1952) y Jawetz *et al.* (1950, 1951) están aún de actualidad y pueden ser seguidos para asociar antibióticos bactericidas y bacteriostáticos. Estos principios sin embargo se han mejorado en los últimos años gracias a los estudios farmacocinéticos, farmacodinámicos y toxicológicos (Anadón y Reeve-Johnson, 1999).

Tabla 1. Comportamiento de los antibióticos según su cinética bactericida

<i>Antibióticos</i>	<i>Bacterias</i>	<i>Comportamientos</i>
Penicilinas	Gram (+) y (-)	Tiempos-dependientes
Ampicilina	<i>Escherichia coli</i>	Concentración-dependiente
Amoxicilina	<i>Escherichia coli</i>	Concentración-dependiente
Cefalosporinas	Gram (+) y (-)	Tiempos-dependientes
Aminósidos	Gram (+) y (-)	Concentración-dependiente
Tetraciclinas	Gram (+) y (-)	Tiempos-dependientes
Florfenicol	Gram (+) y (-)	Tiempo-dependiente
Macrólidos	Gram (+)	Tiempo-dependiente
Tilmicosina	<i>Pasteurella multocida</i>	Concentración-dependiente
Polipéptidos	Gram (+) y (-)	Concentración-dependiente
Fluoroquinolonas	<i>Staphylococcus intermedius</i> Gram (-)	Tiempo-dependiente Concentración-dependiente
Todo antibiótico	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Tiempo-dependiente

La cinética bactericida, aplicada a una asociación, permite además determinar las interacciones entre las moléculas estudiadas. Cuando existe sinergia, el efecto de la asociación es significativamente superior al efecto del antibiótico más activo. El antagonismo correspondería al fenómeno inverso.

Existe adición cuando el efecto de la asociación es igual a la suma de los efectos de cada antibiótico estudiado aisladamente a la misma concentración. La curva de bactericidia de la asociación es entonces superponible a la del antibiótico ensayado individualmente con una concentración doble. Es igualmente posible entre antibióticos encontrar una indiferencia.

La cinética bactericida revela además el efecto dominante ejercido por un antibiótico cuando éste impone su dinámica de acción sobre la población bacteriana, con el riesgo a veces de reducir la velocidad del efecto bactericida del segundo antibiótico.

En veterinaria, los estudios clínicos que demuestran el beneficio terapéutico de una asociación en relación a una monoterapia son raros. Los más estudiados son las asociaciones sulfamida y trimetoprim, espiramicina y metronidazol o las asociaciones de antibióticos de uso intramamario. Para el

veterinario práctico es esencial evitar, al menos, los antagonismos señalados *in vitro*.

Un antibiótico es bactericida cuando origina la muerte de una parte significativa (99,99% de la población inicial) de la población bacteriana. El efecto está en función de la concentración utilizada, de la especie bacteriana y de la sensibilidad propia de la cepa determinada.

Los beta-lactámicos tienen una actividad bacterida, lo más a menudo tiempo-dependiente, mientras que la actividad de los aminoglucósidos es concentración-dependiente. Su asociación es sinérgica y concentración-dependiente (acción dominante de los aminoglucósidos).

Las asociaciones fluoroquinolonas y aminoglucósidos, o fluoroquinolonas y beta-lactámicos son generalmente aditivas o sinérgicas. Las fluoroquinolonas, habitualmente bactericidas de tipo concentración-dependiente, pueden comportarse como tiempo-dependientes sobre ciertas bacterias Gram (+). La asociación fluoroquinolona y betalactamina frente a tales gérmenes aparece más bien como aditiva y permanece tiempo-dependiente.

Los agentes bacteriostáticos a menudo son sinérgicos, aunque a veces pueden ser antagonistas. El modelo de sinergia está representado por la asociación de sulfamida y trimetoprim. Los macrólidos, tetraciclinas y fenicoles, bacteriostáticos a las concentraciones usuales, tienen generalmente una actividad tiempo-dependiente cuando son ensayados a una concentración bactericida. La tilmicosina es bactericida concentración-dependiente a las concentraciones terapéuticas especialmente con respecto a las *Pasteurellas*. La asociación entre estas moléculas es a menudo sinérgica (por ejemplo, las asociaciones macrólido y tetraciclinas frente a *Pasteurellas*).

Las asociaciones de un macrólido y una sinergistina, o de un macrólido y un fenicol son en cambio consideradas como antagonistas, aunque existen excepciones como florfenicol y tilmicosina sinérgicas frente a *Pasteurella multocida*.

La asociación de un bactericida (aminoglucósidos, quinolona) y de un bacteriostático (fenicoles, tetraciclinas o macrólidos) es tradicionalmente conocida como antagonista (Anadón y Martínez-Larrañaga, 1991; Anadón *et al.*, 1993).

Tipos de uso. Los antibióticos usados en terapéutica pueden ser de (a) amplio espectro (por ejemplo, tetraciclinas, fenicoles y sulfamidas + trimetoprim, sobre bacterias Gram (+), Gram (-), y Micoplasmas; (b) de espectro dominante sobre bacterias Gram (+) [por ejemplo, beta-lactámicos (con extensión para bacterias Gram (-) en el caso de la amoxicilina y cefalosporinas) y macrólidos], (c) de espectro dominante frente a bacterias Gram (-) (por ejemplo, polipéptidos, sólo para bacterias Gram (-); aminósidos [con extensión para bacterias Gram (+) en el caso de la gentamicina, y para Micoplasmas en el caso de la espectinomina], y quinolonas [con extensión para bacterias Gram (+) y Micoplasmas para el caso de las fluoroquinolonas].

Los antibióticos se usan en los animales productores de alimentos para tratar o para prevenir las enfermedades y también a nivel subterapéutico (Tabla 2). Existen muchos datos publicados sobre usos de los antimicrobianos en animales, incluyendo los regímenes de dosificación, contraindicaciones y tiempos de espera en los animales productores de alimentos.

Tabla 2. Tipos de antimicrobianos usados en animales productores de alimentos

<i>Tipo de uso</i>	<i>Objetivo</i>	<i>Vía o vehículo de administración</i>	<i>Administración</i>	<i>Animales enfermos</i>
Terapéutico	Terapia	Inyección parenteral, alimentos, agua	Individual a grupos	Individuos enfermos; en grupos pueden incluirse algunos animales que no están enfermos o están en estado subclínico
Metafiláctico	Profilaxis enfermedad, terapia	Inyección parenteral alimentos, agua	Grupos	Algunos
Profiláctico	Prevención enfermedad	Alimento	Grupo	Ninguno evidente, aunque algunos animales pueden estar en estado subclínico
Subterapéutico	Promoción de crecimiento	Alimento	Grupo	Ninguno
	Eficacia alimentaria	Alimento	Grupo	Ninguno
	Profilaxis enfermedad	Alimento	Grupo	Ninguno

Los tratamientos terapéuticos se emplean en animales que están enfermos. En producción animal, los animales se pueden tratar individualmente pero es a menudo más eficaz el tratar grupos enteros medicándolos a través del alimento o del agua. Para algunos animales, tales como las aves y peces, la medicación en masa es el único tratamiento factible. Ciertos procedimientos de medicación en masa, denominados de «metafilaxis», tienen como objetivo tratar los animales enfermos y los otros no enfermos medicados del grupo, el objetivo es prevenir la enfermedad. Otros tratamientos antimicrobianos profilácticos se usan durante el período de alto riesgo para una enfermedad infecciosa (por ejemplo, después del destete o transporte). La terminología no es muy uniforme. Por ejemplo, la Asociación de Medicina Veterinaria Americana define terapéutico incluyendo tratamiento, control y prevención de la enfermedad. Típicamente, metafilaxis implica la administración de fármacos a niveles terapéuticos para cortos períodos de tiempo. Profilaxis es la parte de la medicina preventiva que se dedica al conjunto de medidas individuales y generales para evitar la aparición de enfermedades. La distinción entre profilaxis de enfermedad y promoción del crecimiento es menos clara que entre profilaxis y tratamiento.

Antibióticos promotores del crecimiento. Desde el descubrimiento en los años cuarenta de que bajas concentraciones de antibióticos podían mejorar el índice de crecimiento en animales domésticos, compuestos antibacterianos se vienen utilizando ampliamente como promotores del crecimiento en producción animal. En el año 1950, en los Estados Unidos se confirmó que en lechones y en pollos su crecimiento se promovía cuando el pienso se suplementaba con pequeñas cantidades de un antibiótico. En principio, el mecanismo de promoción del crecimiento no se comprendía con claridad. Sin embargo, teniendo en cuenta que los antibióticos tienen que ser administrados oralmente para ser eficaces, y que los antibióticos promotores del crecimiento no ejercen un efecto favorable sobre el crecimiento en animales libres de gérmenes, se han propuesto cuatro hipótesis para explicar su acción: (1) los nutrientes pueden protegerse frente a la destrucción bacteriana, (2) la absorción de los nutrientes puede mejorarse debido a la delgadez de la barrera del intestino delgado, (3) los antibióticos pueden decrecer la producción de toxinas por las bacterias intestinales, y (4) existe una reducción en la

incidencia de infecciones intestinales subclínicas (Feighner *et al.*, 1987).

A partir del año 1970, el uso de antibióticos promotores del crecimiento fue incrementando conforme se fue desarrollando la producción animal intensiva. El uso de dosis subterapéuticas de antibióticos en los piensos se hizo común y antibacterianos como promotores del crecimiento han formado una parte integrada en las explotaciones ganaderas. Se han usado diferentes antibióticos como promotores del crecimiento observándose una mejora de la conversión en los animales y una reducción de la morbilidad y mortalidad debidas a las enfermedades subclínicas y clínicas.

Las primeras discusiones sobre el uso de los antibióticos como promotores del crecimiento tuvieron lugar en el Reino Unido en el informe Swann (Anonymous, 1968); en este tiempo se evidenciaron diferentes hechos como resultado del uso de los antibióticos como terapéuticos y/o promotores del crecimiento que condujeron a un problema de incremento de la resistencia de bacterias de origen animal y humano, particularmente la resistencia de bacterias Gram (-) (*Salmonella* spp. y *E. coli*). En el Reino Unido, el informe Swann propuso que los antibióticos usados para la promoción del crecimiento deberían restringirse a antibióticos que: (1) produzcan una diferencia que fuera económicamente significativa en el desarrollo de la producción animal, (2) tuvieran poca o incluso ninguna aplicación como agentes terapéuticos en los animales y en el hombre, y (3) no empeoraran la eficacia de un fármaco terapéutico prescrito a través del desarrollo de cepas resistentes.

Los antibióticos promotores del crecimiento comúnmente se adicionan en el pienso de los pollos, pavos, cerdos y ganado vacuno. Para fines de promoción del crecimiento con el fin de mejorar la ganancia de peso y el índice de conversión de alimentos, los antibióticos se incluyen en el pienso a bajas concentraciones, en un rango entre 2,5 y 125 mg/kg de pienso dependiendo del agente y de las especies tratadas. Los antibióticos promotores del crecimiento pueden dar mejoras en la ganancia diaria de peso y en el índice de conversión de alimentos en un orden de 3-5% en pollos de engorde o broilers, 4-5% en cerdos y terneros, y más de un 10% en vacuno de carne (Amstrong, 1984). Además de los beneficios económicos, las

principales ventajas para los ganaderos que usan de forma regular los antibióticos promotores del crecimiento son mayor uniformidad de crecimiento, estabilización de la flora intestinal en los animales, y mantenimiento de la salud en casos de estrés medioambiental en un grado que se puede decir que estos antibióticos promotores de crecimiento actúan profilácticamente, es decir reducen la morbilidad.

En los cerdos, los antibióticos promotores del crecimiento se han usado durante unas cuatro décadas; durante este tiempo se han venido aplicando en diferentes países y regiones nuevos requerimientos en la realización de las pruebas zootécnicas bajo un amplio rango de condiciones de manejo y variedades de razas de cerdo. Las pruebas zootécnicas incluyen no sólo la medida de la ganancia diaria de peso y el índice de conversión de los alimentos en el animal, sino también una evaluación global de los productos cárnicos a partir de ensayos animales. Las respuestas esperadas en varios tipos y edades de animales se recogen en la Tabla 3 (Williams, 1991).

**Tabla 3. Promoción del crecimiento en cerdos:
Resultados de ensayos zootécnicos**

<i>Cerdos (categoría)</i>	<i>Mejora (en %)</i>	
	GDM (*)	ICA (**)
Lechones	16,4	6,9
Cerdos en período de crecimiento	10,6	4,5
Cerdos en período de acabado	4,2	2,2

(*) GDM = Ganancia diaria media. (**) ICA = Índice de conversión de alimentos = ingesta diaria de alimentos / ganancia diaria de peso.

Para fines terapéuticos, los antibióticos se utilizan en el pienso a concentraciones superiores para obtener efectos antibacterianos beneficiosos. Otra forma de uso de los antibióticos es a concentraciones subterapéuticas en alimentos a concentraciones inferiores a 200 g/Tm de pienso durante un tiempo superior a dos semanas (Institute of Medicine, 1989). Sin embargo, el término «no terapéutico» que parece más preciso podría incluir ambos usos, promoción del crecimiento y profilaxis de enfermedad (Mellon *et al.*, 2001). En la práctica

el tratamiento no terapéutico a menudo ocurre en las primeras etapas de la producción.

Los antibacterianos promotores del crecimiento pertenecen a diversos grupos de antibióticos, no relacionados estructuralmente, y ejercen su actividad antibacteriana por diversos mecanismos. Es claro que estos agentes promotores del crecimiento tienen sus efectos más bien a través de su actividad antibacteriana más que vía un mecanismo metabólico directo. Esto se ha demostrado, como ya se ha señalado, por la eficacia reducida de estos compuestos en animales libres de gérmenes. Los antibióticos promotores del crecimiento ejercen su actividad antibacteriana perturbando la homeostasis catiónica bacteriana (por ejemplo los antibióticos poliéteres ionóforos aumentan la permeabilidad, inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana intacta (por ejemplo, avoparcina, ardacín, bacitracina y vancomicina) o inhibiendo la síntesis bacteriana de proteínas o de ADN (por ejemplo, macrólidos, estreptograminas) (Mackinnon, 1986). Excepto los compuestos quinoxalinas, que alteran la replicación del ADN, la mayoría de los antibióticos promotores del crecimiento tienen un espectro antimicrobiano restringido a bacterias Gram (+). Los antibióticos poliéteres ionóforos además poseen un efecto antiprotozoario por lo que tienen un uso adicional como aditivos alimentarios coccidiostáticos, principalmente en aves. El efecto promotor del crecimiento de los antibióticos y de los productos carbadox y olaquinox es principalmente causado por una estabilización de la microflora intestinal mejorando el índice de conversión de alimentos y reduciendo la formación de toxinas.

En general, *a priori*, no existe forma de predecir si una sustancia antimicrobiana puede ser eficaz como promotor del crecimiento en base a su estructura-actividad; esto sólo puede ser establecido por ensayos zootécnicos.

Mecanismos de acción y efectos de los antibióticos promotores del crecimiento. El modo de acción de los agentes antibacterianos promotores del crecimiento ha sido objeto de numerosos estudios y publicaciones científicas. Sin embargo, la mayoría de estos trabajos están dirigidos a estudiar más los efectos que los modos de acción. El mecanismo exacto que regula el efecto promotor del crecimiento de los antimicrobianos aditivos alimentarios no está elucidado. Algunos de los

antibióticos eficaces como promotores del crecimiento se absorben a nivel sistémico en el animal, por el contrario otros se absorben muy pobremente. Las diferencias en el grado de absorción no están asociadas con la eficacia de estos antibióticos como promotores de crecimiento, aunque no cabe duda que puedan tener influencia sobre infecciones sistémicas. Cada antibiótico tiene su propio modo de acción, lo que puede producir cambios en la composición, distribución topográfica y metabolismo de la flora entérica; así el antibiótico puede reducir la fermentación microbiana de glucosa y disminuir la producción de ácido láctico, ácidos grasos volátiles y amonio, conduciendo a una ganancia neta de energía por el animal. Analizando los estudios existentes sobre los efectos de los antibióticos promotores del crecimiento sobre la digestión del alimento y sobre el equilibrio de la flora bacteriana intestinal, se pueden sugerir los siguientes modos de acción:

1. Supresión de bacterias que producen toxinas específicas: Está bien establecido que el índice de crecimiento y la eficacia alimenticia se reducen como una secuela de la infección. Por ello, los animales libres de gérmenes crecen más rápidamente que los animales criados en un medio ambiente convencional. Los agentes antibacterianos pueden controlar la enfermedad controlando aquellos microorganismos bacterianos y sus toxinas que afectan adversamente la mucosa intestinal. Existe una diferencia marcada entre la estructura de las vellosidades intestinales de los animales libres de gérmenes y de los animales convencionales, lo que demuestra que la mucosa sufre un daño continuado dependiente de la variabilidad de la flora intestinal y que afecta adversamente a la absorción de nutrientes (Solomon *et al.*, 1991). Muchos de los antibióticos promotores de crecimiento actúan previniendo que las bacterias se adhieran al epitelio intestinal, lo que significa que las toxinas bacterianas se liberarían dentro del lumen intestinal donde se desnaturalizarían por las enzimas digestivas; el efecto neto es que se desperdicia menos alimento para mantener la integridad del epitelio intestinal (Fiems *et al.*, 1991). Se ha sugerido que la tilosina podría ejercer su efecto promotor del crecimiento según este modo de acción de supresión de bacterias que producen toxinas específicas (Collington *et al.*, 1990).

2. Ahorro de nutrientes alimentarios: La flora bacteriana del intestino está formada por millones de microorganis-

mos por mililitro que constituyen un filtro metabólico en la ingesta alimentaria. Los antibióticos promotores del crecimiento controlan el número de bacterias y su metabolismo (en particular de la urea y de aminoácidos), reduciendo el consumo de nitrógeno y de energía, permitiendo además que más cantidad de nutrientes sean disponibles para su absorción; también se ha observado que estos aditivos reducen el peso y el espesor de la pared intestinal, aumentan la renovación de las células mucosales, efectos ligados a una mejora en la absorción de nutrientes (Stutz *et al.*, 1983). Los agentes promotores también tienen efectos específicos sobre las necesidades de glucosa (prevención de la producción de ácido láctico), sobre la absorción de minerales y sobre las necesidades de aminoácidos (prevención de la producción de aminas tóxicas tales como putrescina y cadaverina, en el ciego) (Visek, 1978; Kirchgessner *et al.*, 1995). Rosen (1995) recopiló las respuestas microbiológicas, fisiológicas, nutricionales y metabólicas que aparecen en pollos y cerdos que reciben dietas suplementadas con antibacterianos aditivos alimentarios (Tabla 4).

Tabla 4. Modos de acción de antibacterianos aditivos alimentarios

<i>Respuestas Microbiológicas</i>	<i>Respuestas Fisiológicas</i>
(+) Bacterias beneficiosas	(-) Tiempo de tránsito del alimento en el intestino
(-) bacterias adversas	
(+) (-) (=) resistencia transferible	(-) Diámetro de la pared intestinal
(-) competición nutrientes por flora intestinal	(-) Longitud de la pared intestinal
(+) síntesis nutrientes flora intestinal	(-) Peso de la pared intestinal
(-) <i>Clostridium perfringens</i>	(+) Capacidad de absorción intestinal
(-) <i>E. coli</i> patógenos	(-) Humedad fecal
(-) Estreptococos patógenos	(-) Renovación de células mucosales
(+) Lactobacilos beneficiosos	(-) Estrés
(+) <i>E. coli</i> beneficiosos	
(+) debilitación de patógenos	

Tabla 4. Modos de acción de antibacterianos aditivos alimentarios (cont.)

<i>Respuestas Nutricionales</i>	<i>Respuestas Metabólicas</i>
(+) Retención de energía	(-) Producción de amonio
(-) Pérdida de energía intestinal	(-) Producción de aminas tóxicas
(+) Retención de nitrógeno	(-) Producción de alfa-toxina
(+) Límite suplemento aminoácidos	(-) Oxidación de ácidos grasos
(+) Absorción de vitaminas	(-) Excreción fecal de grasas
(-) Síntesis de vitaminas	(+) Síntesis de proteínas hepáticas
(+) Absorción de elementos traza	(+) Fosfatasa alcalina intestinal
(+) Absorción de ácidos grasos	(-) Ureasa intestinal
(+) Absorción de glucosa	
(+) Absorción de calcio	
(+) Nutrientes plasmáticos	

(+): incremento; (-): reducción; (=): sin cambio;

En el caso de los rumiantes, se espera que el antibiótico promotor no se altere en el medio ruminal, siendo el efecto global la suma del efecto sobre los microorganismos del retículo-rumen y del intestino delgado y posiblemente también en el ciego y colon (Armstrong, 1984). En estos animales, la acción microbiana sobre los nutrientes de la dieta es cooperativa. Sin ello, las celulosas de las plantas no serían útiles como fuentes de energía para el animal y el nitrógeno no-proteico no sería asimilado en aminoácidos disponibles. Los antibióticos promotores, poliéteres ionóforos, tales como monensina, aumentan la eficacia de la fermentación microbiana incrementando la producción de ácido propiónico y reduciendo la pérdida de energía a partir de la producción de gas metano. La ganancia neta de energía para el animal se puede observar como un incremento en la ganancia diaria de peso en vacuno en pasto y más comúnmente como una mejora en el índice de conversión de alimentos en vacuno intensivo (Hudd, 1983).

3. Respuesta inmune: En los animales en crecimiento cualquier proceso infeccioso es una forma común de estrés. El proceso infeccioso puede o no manifestarse clínicamente dependiendo de la patogenicidad del agente infeccioso y de la inmunocompetencia del animal. Una reacción de estrés se suele manifestar por una disminución del crecimiento y por alte-

razones de las necesidades nutricionales. La relación entre las citoquinas, el estrés inmunológico y el crecimiento es compleja. Una demanda del sistema inmune puede reducir el índice de crecimiento y la eficacia alimenticia. Esta respuesta del sistema inmune es mediada por citoquinas. Las citoquinas inducen varias hormonas que incluyen la hormona liberadora de la corticotrofina, prostaglandinas, glucagón, insulina y corticosteroides (Grunfeld *et al.*, 1996). En este contexto, la liberación de hormona liberadora de la corticotrofina y corticosteroides es de especial interés, ya que tienen un efecto catabólico reduciendo la masa de tejido muscular. La activación del sistema inmune libera citoquinas que median la respuesta del hospedador a la infección y/o inflamación. Las citoquinas tienen efectos directos sobre el cerebro, induciendo una disminución del apetito. El grado de las respuestas inmunes en los animales puede estar afectado por los aditivos alimentarios con actividad antimicrobiana interfiriendo por tanto con el crecimiento del animal principalmente por acciones sobre las hormonas liberadas centralmente del sistema endocrino y por las citoquinas leucocíticas circulantes. Las citoquinas liberadas como una consecuencia de una activación del sistema inmune tienen capacidad, como se ha indicado, para reducir la masa muscular corporal a través de un efecto catabolizante de las proteínas.

Como mecanismo general de la acción sistémica de los antibióticos promotores del crecimiento es la acción potencial por la que el sistema inmune responde al desafío microbiano; una opinión general también es que los antibióticos promotores del crecimiento son más potentes en condiciones sanitarias pobres, en estos casos existe un mayor reto del sistema inmune y un mayor grado de supresión de las respuestas inmunes. Estudios en cerdos sometidos a un alto nivel de activación crónica del sistema inmune revelaron una disminución de la ingesta de alimentos y de la ganancia de peso corporal (Stahly, 1996). Los antibióticos aditivos alimentarios, a través de sus efectos antimicrobianos, pueden aliviar las demandas del sistema inmune a partir del tracto gastrointestinal o sobre el propio sistema inmune. Por ejemplo, el carbadox, a dosis de 55 mg/kg de pienso, en cerdos con un nivel alto de activación crónica del sistema inmune mejora su rendimiento (Stahly, 1996). Similares resultados se obtuvieron en cerdos alimentados con tilosina a dosis de 110 mg/kg de pienso (Stahly *et al.*,

1995) y en pollos inmunodeficientes tratados con niveles terapéuticos de estreptomicina y penicilina (Roura *et al.*, 1992).

En EE.UU. algunos antimicrobianos han sido aprobados para fines terapéuticos y de promoción del crecimiento (Tabla 5). Algunos promotores del crecimiento pueden ayudar a prevenir la enfermedad, aún a dosis subterapéuticas.

Tabla 5. Ejemplo de antimicrobianos autorizados en los EE.UU. para uso en animales productores de alimentos (National Academy of Sciences Committee on Drug Use in Food Animals, 1999)

<i>Objetivo</i>	<i>Vacuno</i>	<i>Porcino</i>	<i>Aves</i>	<i>Peces</i>
Tratamiento de varias infecciones	Amoxicilina	Amoxicilina	Eritromicina	Ormetoprim
	Cefapirina	Ampicilina	Fluoroquinolona	Sulfonamida
	Eritromicina	Clortetraciclina	Gentamicina	Oxitetraciclina
	Fluoroquinolona	Gentamicina	Neomicina	
	Gentamicina	Lincomicina	Penicilina	
	Novobiocina	Sulfametazina	Espectinomina	
	Penicilina	Tiamulina	Tetraciclina	
	Sulfamidas	Tilosina	Tilosina	
	Tilmicosina		Virginiamicina	
Tilosina				
Crecimiento y eficacia alimentaria	Bacitracina	Ácido arsánico	Bambermicina	
	Clortetraciclina	Bacitracina	Bacitracina	
	Lasalocid	Bambermicina	Clortetraciclina	
	Monensina	Clortetraciclina	Penicilina	
	Oxitetraciclina	Eritromicina	Tilosina	
		Penicilina	Virginiamicina	
		Tiamulina		
		Tilosina		
		Virginiamicina		

Sin embargo, en la Unión Europea, los antimicrobianos promotores del crecimiento usados en producción animal han sido muy cuestionados y al final han sido prohibidos a partir del 31 de diciembre de 2005, a pesar de que su uso es defendido o demandado, a partir de tres principales puntos de vista: (1) su papel en la selección de la resistencia antibiótica, (2) su uso en la promoción del crecimiento e índice de conversión, y (3) su papel en la profilaxis de la enfermedad. Existe evidencia clara de que algunos antimicrobianos promotores del crecimiento ejercen una considerable presión de selección para la resistencia microbiana a antibióticos. El uso de clortetraciclina, sulfamidas y otros antimicrobianos en el pienso ha demos-

trado incrementar los riesgos de resistencia de *Escherichia coli* en cerdos en período de acabado (Dunlop *et al.*, 1998).

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DE LOS ANTIBIÓTICOS PROMOTORES DEL CRECIMIENTO

Se conoce que existen grupos de bacterias que no se afectan por un determinado antibiótico, bien sea por modificación o ausencia del lugar específico de acción del antibiótico o bien sea porque el antibiótico es inaccesible. Esta situación se suele definir como que la bacteria es insensible o presenta «resistencia natural». Otra situación es cuando la bacteria es sensible al antibiótico pero por diferentes razones se aíslan ocasionalmente variantes que no lo son y que crecen normalmente en presencia del antibiótico; a esto se le denomina «resistencia adquirida». La «resistencia cruzada» es cuando aparece resistencia simultánea a varios antibióticos de un mismo grupo con estructura química similar (resistencia cruzada homóloga) o a antibióticos que tienen un mecanismo de acción parecido (resistencia cruzada heteróloga) o bien comparten el mismo sistema de transporte. Las bacterias patógenas resistentes a los antibióticos no son más virulentas que las sensibles. En la pérdida de la sensibilidad a un antibiótico intervienen varios factores.

Los primeros casos de resistencia observados se detectaron en el hombre y los animales tras iniciarse el descubrimiento y empleo de los antibióticos y de las sulfamidas. Su aparición es consecuencia de la capacidad de las bacterias de evolucionar y de adaptarse al medio en que habitan. Esta aparición de cepas resistentes puede ocurrir en una zona geográfica determinada y en una especie bacteriana. Sin embargo, las bacterias tienen capacidad para compartir su información genética, diseminando la resistencia a otros géneros de bacterias.

Selección de cepas bacterianas resistentes en el hombre.
Se conoce que los antibióticos usados en terapéutica humana pueden seleccionar cepas bacterianas resistentes, es decir, pueden estimular su supervivencia y su programación. Cuando un antibiótico afecta a un grupo de bacterias, destruye a las que son muy sensibles, pero las células que presentan resistencia desde el principio o que la han desarrollado mediante muta-

ción o intercambio genético pueden sobrevivir, sobre todo si se administran cantidades insuficientes del antibiótico.

La promoción de resistencia en bacterias patógenas conocidas no es la única actividad negativa de los antibióticos. Cuando un antibiótico ataca a las bacterias implicadas en una enfermedad, también afecta a bacterias no patógenas. La ausencia de estas bacterias no patógenas hace que exista un sobrecrecimiento de las bacterias patógenas. Por ejemplo, el uso generalizado de cefalosporinas ha estimulado el crecimiento de la bacteria intestinal *E. faecalis* que presenta resistencia natural a estos antibióticos. En la mayoría de las personas, el sistema inmunitario controla el crecimiento del *E. faecalis* incluidas sus cepas multirresistentes. Sin embargo, en pacientes hospitalizados que presentan inmunodeficiencia, las bacterias *E. faecalis* pueden diseminarse y llegar a las válvulas cardíacas y a otros órganos y provocar una infección sistémica mortal. La administración de vancomicina a lo largo de los años ha transformado al *E. faecalis*. Recuérdese que algunas cepas del patógeno *Staphylococcus aureus* presentan multi-resistencia y sólo responden a la vancomicina.

La resistencia adquirida por las bacterias a antibióticos es el resultado de la exposición a los mismos. Por lo tanto la estadística sobre el predominio de la resistencia bacteriana es una vía indirecta de evaluar el consumo de antibióticos. Los antibióticos, aunque si bien son necesarios para el control de las infecciones bacterianas, pueden tener efectos adversos sobre la ecología microbiana, tales como cambios duraderos en el tipo y número de bacterias, mezcla de tipos resistentes y sensibles a antibióticos. Actualmente, la incidencia de cepas resistentes en algunas especies bacterianas es tan alta que frecuentemente conlleva problemas de tratamiento, lo que puede ser muy grave en el caso de infecciones. Este problema está presente especialmente en el medio hospitalario; las bacterias resistentes son ubicuas y se encuentran en portadores sanos y también pueden localizarse en el medio ambiente comportándose como reservorios de bacterias resistentes.

Efectos de los antibióticos promotores del crecimiento sobre el desarrollo de resistencia bacteriana en animales y riesgo de transferencia al hombre. Con respecto al riesgo de la transferencia de resistencia bacteriana al hombre por el uso de

antibióticos promotores de crecimiento en animales productores de alimentos existe controversia. Se viene discutiendo la posible peligrosidad de los antibióticos promotores del crecimiento, pero no se ha podido probar un riesgo evidente para la salud pública de una transferencia de genes de resistencia bajo el punto de vista cuantitativo por el uso de estos antibióticos promotores. Sin embargo, no puede ignorarse la evidencia circunstancial de desarrollo de resistencia, adquisición de resistencia por bacterias y transferencia de resistencia entre varias especies bacterianas ligadas al uso de antibióticos promotores del crecimiento (Tabla 6), destacándose que la resistencia de enterococos a antibióticos glicopéptidos atrae actualmente un considerable interés científico.

Tabla 6. Especies bacterianas más comunes en adquisición de resistencia a antimicrobianos aisladas en animales

Patógenos zoonóticos	<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> .
Patógenos animales	<i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Serpulina hyodysenteriae</i> .
Agentes comensales (no patógenos)	<i>Enterococcus</i> spp.

Países europeos como Suecia, Finlandia, Dinamarca y Alemania son los que más han estudiado las resistencias bacterianas a los antibióticos promotores del crecimiento. En 1986, el Parlamento Sueco prohibió el uso de los antibióticos promotores del crecimiento. Durante las negociaciones de acceso con la Unión Europea se le concedió a Suecia, según Legislación Comunitaria, una derogación para mantener en su territorio la prohibición del uso de antibióticos, quimioterapéuticos, coccidiostáticos y promotores del crecimiento como aditivos alimentarios. Sin embargo, antes del 31 de diciembre de 1998, la Comisión Europea debía de decidir según lo establecido en el artículo 7 de la Directiva del Consejo 70/524/CEE, sobre las alegaciones presentadas por Suecia en relación con esta derogación. Las alegaciones debían ser motivadas y acompañadas

por un informe científico detallado. Igualmente Finlandia, mientras accedió a la Unión Europea, obtuvo una derogación para mantener en su territorio la prohibición del uso de la tilosina y la espiramicina como aditivos alimentarios. Según el Tratado de Adhesión, Finlandia y Suecia antes del 31 de diciembre de 1997 han proporcionado estudios científicos detallados de los antibióticos en cuestión para mantener la prohibición de éstos, según el procedimiento establecido en el artículo 7 de la Directiva del Consejo 70/524/CEE, estando por resolver definitivamente este problema.

Suecia, como Estado miembro de la Unión Europea, viene informando que el uso del antibiótico avoparcina como aditivo alimentario presenta riesgo para la salud humana, ya que, según Suecia, este antibiótico induce resistencia bacteriana a antibióticos glicopéptidos usados en medicina humana y que esta resistencia transferida podría limitar la eficacia de una importante categoría de antibióticos reservada exclusivamente para el tratamiento o la prevención de infecciones graves en el hombre. Se ha señalado una marcada asociación entre el uso de avoparcina y el predominio de enterococos resistentes a vancomicina (Bates *et al.*, 1993; Anadón y Martínez-Larrañaga, 2000).

En EE.UU. en el año 1997 en tres pacientes con procesos infecciosos por *S. aureus*, que vivían en áreas geográficas distantes entre sí, se registró una falta de respuesta terapéutica al tratamiento con vancomicina. Afortunadamente, en estos pacientes se pudo controlar la infección con otros antibióticos (Levy, 1998). La aparición de *S. aureus*, no susceptible a vancomicina, presagia problemas, dado que es un agente patógeno comúnmente responsable de numerosas infecciones hospitalarias y suele ser resistente a muchos antibióticos a excepción de la vancomicina. Informes epidemiológicos procedentes de autoridades sanitarias de diversos países europeos y de los EE.UU. han revelado brotes en hospitales de infecciones por enterococos resistentes al antibiótico glicopéptido vancomicina, usado en terapéutica humano. Además, existe el temor de que la resistencia de los enterococos a la vancomicina sea transferida a los «estafilococos dorados» multi-resistentes o a otras bacterias virulentas. Los glicopéptidos vancomicina y teicoplanina suelen ser antibióticos de reserva para el tratamiento de infecciones causadas por enterococos resistentes a

ampicilina y por estafilococos con multi-resistencia a antibióticos (Levy, 1998). Estos antibióticos glicopéptidos también están indicados en pacientes alérgicos a la penicilina.

En Dinamarca, Bager *et al.* (1997) investigaron en granjas de pollos y cerdos, el riesgo relativo de la incidencia de *E. faecium* resistentes a vancomicina, alcanzando valores de 3,3 (0,9-12,3) para cerdos y 2,9 (1,4-5,9) para pollos expuestos a avoparcina. Se sugirió que existía una relación entre el uso de avoparcina utilizada en el pienso de los cerdos y la aparición de los enterococos-resistentes a vancomicina. Por otra parte, se ha observado que los enterococos con alto nivel de resistencia a los antibióticos glicopéptidos se propagan entre especies animales incluyendo pequeños animales y équidos (Klare *et al.*, 1995). Todo ello ha dado origen para sugerir que este hecho está vinculado con la incidencia de enterococos resistentes a vancomicina en el hombre. Así en animales, se ha detectado *E. faecium* y otras especies de enterococos con alto nivel de resistencia a antibióticos glicopéptidos, resistencia mediada por genes *vanA*. De particular importancia puede ser la aparición de una resistencia cruzada de alto nivel a la vancomicina y a la teicoplanina.

No obstante, en los EE.UU., la resistencia a vancomicina no pudo ser atribuida específicamente al uso de avoparcina en animales, ya que la avoparcina no estaba autorizada para uso como aditivo para la nutrición animal. En el año 1996, el Comité Científico de Alimentación Animal (SCAN) de la Comisión Europea emitió un dictamen sobre resistencias al antibiótico promotor de crecimiento avoparcina, concluyendo que no existen datos suficientes que permitan establecer una relación causa-efecto de enterococos resistentes (o de sus genes) a antibióticos glicopéptidos de origen animal en las enfermedades del hombre. No obstante, el SCAN recomendó la puesta a punto de un programa de vigilancia de resistencias (SCAN Committee Report, 1996).

Dinamarca y Alemania prohibieron el empleo de la avoparcina en nutrición animal en su territorio el 20 de mayo de 1995 y el 19 de enero de 1996, respectivamente. Con fecha 1 de abril de 1997, la Comisión Europea prohibió la avoparcina como «medida precautoria» de carácter cautelar que puede reconsiderarse si las investigaciones que se lleven a cabo y el

programa de vigilancia de resistencias que se instaure permitan despejar las dudas planteadas con respecto a la avoparcina (Directiva de la Comisión 97/6/CE) y del antibiótico ardacin en enero de 1998. La Directiva, que acuerda la suspensión del uso de la avoparcina, también exige se lleve a cabo un programa de vigilancia de resistencia de enterococos para todos los antibióticos aditivos promotores del crecimiento. La prohibición del uso de los antimicrobianos promotores del crecimiento en Dinamarca, un país con gran uso de antibióticos y vigilancia de resistencia antibiótica, ha proporcionado en unos años una oportunidad para observar el impacto que ha ocasionado su prohibición sobre bacterias resistentes en cerdos. Se demostró que la prohibición produjo una clara reducción de enterococos resistentes a un rango de antibióticos (por ejemplo, a grupos de macrólidos, estreptograminas y glicopéptidos) en cerdos. Tras la prohibición del uso de los antimicrobianos promotores del crecimiento, se demostró que los efectos sobre la producción fueron leves o incluso negligibles en aves y cerdos en período de acabado; sin embargo, mayores efectos (reducción de un 2,6% en el índice de crecimiento y 0,6% de incremento de mortalidad) en cerdos destetados (WHO, 2003).

Finlandia y Dinamarca también han venido argumentado datos científicos para prohibir el uso de los antibióticos macrólidos tilosina y espiramicina, y del antibiótico estreptogramina virginiamicina como aditivos alimentarios por aparición de resistencias antimicrobianas en animales y de su riesgo de transferencia al hombre. Estos países utilizaron la «cláusula de salvaguardia» para prohibir estos antibióticos. Investigaciones llevadas a cabo en Dinamarca, Finlandia y Suecia sobre la incidencia de especies de enterococos (*E. faecium*, *Enterococcus* spp.) resistentes a macrólidos-lincosamidas-estreptogramina B (MLS_B) demuestran una menor incidencia en Finlandia y Suecia, en comparación con Dinamarca. Este resultado podría ser explicado en que en Finlandia y Suecia se emplean los macrólidos únicamente como agentes terapéuticos y por el contrario en Dinamarca los macrólidos se usan como terapéuticos y como aditivos alimentarios. Dinamarca ha presentado datos de *E. faecium* resistentes a virginiamicina y a otras estreptograminas, tales como pristinamicina y quinupristin-dalfopristin (sinercida), antibióticos potencialmente útiles para el tratamiento de infecciones hospitalarias por enterococos en el hombre (por ejemplo, enterococos resistentes a vanco-

micina) y estafilococos multi-resistentes. Todos los antibióticos estreptograminas son una mezcla de dos péptidos cíclicos estructuralmente bien diferenciados, denominados estreptogramina Tipo A y estreptogramina Tipo B, que actúan sinérgicamente. Ambos péptidos comparten su afinidad por la subunidad 50S del ribosoma bacteriano donde inhiben la síntesis proteica. El mecanismo de inhibición es diferente para cada componente, sin embargo la unión del Tipo A, conduce a un cambio conformacional en la subunidad A la cual potencia la acción de la estreptogramina Tipo B. Individualmente las moléculas son únicamente bacteriostáticas, pero juntas ellas actúan sinérgicamente y son bactericidas para la mayoría de bacterias Gram (+). La más común de la resistencia a la estreptogramina Tipo B es por modificación. La bacteria resistente expresa una enzima metilasa capaz de introducir dos grupos metilo en el componente 23S rRNA de la subunidad 50S que es suficiente para prevenir la unión del antibiótico. Esta forma de resistencia fue observada antes de la introducción del macrólido eritromicina y denominada *erm* (metilasa resistente a eritromicina) para describir la más común familia de genes que codifican la actividad de esta enzima. Como se ha mencionado, existe resistencia cruzada entre estreptogramina B y dos otros grupos de antibióticos, los macrólidos (M) y las lincosamidas (L) y el fenotipo de resistencia MLS_B se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza. Una segunda, aparentemente menos común, forma de resistencia a las estreptograminas Tipo B implica la inactivación del antibiótico por una lactonasa codificada por *vgb*, un gen inicialmente aislado a partir del *Staphylococcus* sp., pero posteriormente detectado en el *E. faecium*. La acetil transferasa que confiere la resistencia es codificada por los genes *satA* en *E. faecium* y *vat* o *vatB* en estafilococos. Sin embargo, aun no se comprende bien la naturaleza de la resistencia a estreptograminas, no existiendo evidencia de la transferencia de la resistencia a estreptogramina a partir de las bacterias de origen animal a las bacterias residentes en el tracto digestivo humano. Tampoco existen datos sobre la incidencia de resistencia a pristinamicina (synercid) entre cepas de *E. faecium* y estafilococos aislados de la población sana o de muestras clínicas de enfermedades nosocomiales en hospitales daneses.

Como se ha señalado anteriormente, la Comisión Europea en 1997 indicó se llevara a cabo un programa de vigilancia so-

bre la aparición de bacterias resistencia a antibióticos usados como aditivos alimentarios en bacterias aisladas a partir de cerdos y pollos de engorde en mataderos de seis Estados miembros de la Unión Europea. Esta obligación de vigilancia de la resistencia en bacterias de animales se reconfirmó con el Reglamento (CE) número 2821/98 del Consejo, de 17 de diciembre de 1998, suspendiendo el uso de otros cuatro antibióticos (bacitracina de zinc, virginiamicina, tilosina fosfato y espiramicina) como promotores del crecimiento en piensos, como una condición para reexaminar el uso sobre la base del «principio de precaución» (Pugh, 2002), asumiendo que dado que se habían detectado genes de resistencia *erm* para los macrólidos (tilosina y espiramicina), también se pudiera presentar resistencia cruzada en el hombre para los macrólidos eritromicina, azitromicina, claritromicina, entre otros, o bien con lincosamidas y estreptograminas. Las estreptograminas, como la virginiamicina, pueden presentar resistencias con la pristinamicina (synercid) de uso humano, ya que se han identificado los genes de resistencia *erm*, *sat*, *vat*, *vga*, *sbh* (Anadón y Martínez-Larrañaga, 1999; Anadón *et al.*, 1999). Sin duda, hoy en día, preocupa el riesgo potencial que se puede presentar por el uso terapéutico de compuestos antimicrobianos en los animales de granja o productores de alimentos por su eventual contribución a una presión selectiva sobre los microorganismos del tracto intestinal, pudiendo conducir a serias implicaciones médicas.

En el «Libro Blanco de Seguridad Alimentaria», la Comisión Europea ha continuado la prohibición o desaparición progresiva de antibióticos usados como promotores del crecimiento para controlar y contener la resistencia antibiótica. Esta medida está en línea con la estrategia global de combatir el riesgo para la salud humana, animal y vegetal planteada por la resistencia antimicrobiana.

El nuevo Reglamento (EC) número 1831/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de septiembre, sobre aditivos en nutrición animal, establece las reglas para su autorización, uso, monitorización, etiquetado y empaquetado. Este Reglamento reemplaza a la Directiva del Consejo 70/524/CEE, de 23 de noviembre de 1970, sobre aditivos para piensos. El Reglamento (EC) número 1831/2003 ha completado la medida con la prohibición total de los antibióticos promotores del crecimiento a partir del 1 de enero de 2006. En definitiva, los antibióti-

cos aditivos alimentarios que se han prohibido en la Unión Europea incluyen bacitracina de zinc, avoparcina, flavofosfolipol, tilosina, espiramicina, virginiamicina, avilamicina y compuestos poliéteres ionóforos como monensina y salinomicina. Los cuatro antibióticos que quedaban autorizados: avilamicina usada en lechones, cerdos de engorde, pollos de engorde y pavos; flavofosfolipol usado en conejos, gallinas ponedoras, pollos de engorde, pavos, lechones, cerdos, terneros y vacuno de engorde; monensina sódica usada en vacuno de engorde; y salinomicina sódica usada en lechones y cerdos de engorde, están prohibidos en la Unión comercializados a partir del 1 de enero de 2006 (Anadón, 2006).

Contrariamente a la Unión Europea donde el debate público se inició sobre los antibióticos aditivos promotores del crecimiento incorporados a la alimentación animal con objetivos zootécnicos, en los EE.UU. mayor es el debate sobre el uso terapéutico veterinario de antibióticos, en particular las fluoroquinolonas. En los EE.UU. se ha prohibido el uso «Extra label» de las fluoroquinolonas y el motivo principal es evitar la aparición de resistencias en el hombre, resistencia que se podría generar por la ingestión de carne procedente de animales tratados con este grupo de antibióticos. El Centro de Medicina Veterinaria de la FDA viene cuestionando el uso de las fluoroquinolonas, enrofloxacin y sarafloxacin en pollos. Los animales sirven de reservorios para muchos patógenos transmisibles, incluyendo *Salmonella* y *Campylobacter* y que pueden evidenciar resistencia a las fluoroquinolonas. Por otra parte, también actualmente se encuentran bajo estudio siete antibióticos: penicilina, tetraciclina, eritromicina, lincomicina, tilosina, bacitracina y virginiamicina (Anadón y Martínez-Larrañaga, 2002).

Para el científico, el riesgo de resistencia que se pudiera presentar a lo largo de la cadena alimentaria debe ser estimado, evaluado y controlado. La demostración de la presencia de genes de resistencia a un antibiótico determinado en bacterias aisladas a partir de la superficie de los tejidos comestibles de animales tratados, y en pacientes hospitalizados, indica un riesgo potencial; aunque esto no implica que la contaminación se efectúe específicamente desde el animal al consumidor, vía producto alimenticio de origen animal. Otras vías de contaminación entre reservorios de resistencia son también posibles, especialmente a través de los efluentes del medio ambiente.

En definitiva, la prohibición de antibióticos como promotores del crecimiento es de gran importancia, como parte de una estrategia en seguridad alimentaria y salud pública de la Unión Europea. No cabe duda que existe un impacto sobre la salud pública por el uso de antibióticos utilizados en las producciones animales, particularmente los fenómenos de antibio-resistencia (Catry *et al.*, 2003). Necesitamos reducir de forma importante el uso de los antibióticos no esenciales, si estamos dispuestos a controlar el problema de los microorganismos que se hacen resistentes a tratamientos con antibióticos. Los piensos para los animales son el primer paso en la cadena alimentaria y así un buen lugar para tomar decisiones para tratar de cumplir con este objetivo.

La estimación del riesgo asociado con la transferencia de resistencias por el uso de los antibióticos promotores del crecimiento debería basarse en: (1) la selección y la transferencia de bacterias patógenas para los animales y para el hombre (por ejemplo, *Salmonella* resistentes); (2) la selección de bacterias comensales resistentes en los animales y en el hombre y que son susceptibles de ser patógenas en pacientes inmunodeprimidos (por ejemplo, enterococos); (3) el aumento de la densidad de genes de resistencia en circulación bien sean de origen animal, humano o medio ambiental.

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DE LOS ANTIBIÓTICOS DE USO TERAPÉUTICO EN ANIMALES

La Dirección de Medicamentos Veterinarios de Gran Bretaña ha publicado datos sobre el uso de antimicrobianos durante el período 1998 al 2002. El uso global de los antimicrobianos terapéuticos en estos cinco años ha sido estático en un rango de 445 a 462 toneladas; en el año 2002 alcanzó 457 toneladas a pesar de que el número de cerdos sacrificados descendió en un 37% durante este período. Durante este período de tiempo los antimicrobianos promotores del crecimiento se retiraron del mercado y hubo un incremento en el uso terapéutico de antimicrobianos debido a una nueva infección inmunosupresora conocida como «el síndrome del desmedro post-destete (PWMS)» asociada con el circovirus porcino tipo 2.

Efecto del uso terapéutico de antimicrobianos sobre el desarrollo de resistencia en animales. La Agencia de Laboratorios Veterinarios de Gran Bretaña (VLA, 2004) publicó un informe sobre la sensibilidad antimicrobiana de diferentes bacterias. *E. coli* representa una bacteria marcadora útil a través de todas las especies animales para demostrar (aunque no en términos absolutos) la incidencia de resistencia antimicrobiana. *E. coli* es un organismo que manifiesta una resistencia amplia a muchos antimicrobianos y por ello es un razonable indicador del uso de antimicrobianos. El ensayo de difusión de disco es la principal técnica utilizada para determinar la sensibilidad. El punto de corte uniforme para la resistencia y sensibilidad es de una zona de diámetro de inhibición de 13 mm alrededor del disco. El ensayo es relativamente simple y puede sobre- o sub- estimar la sensibilidad de un organismo a un cierto antimicrobiano. Los CMI's acoplados con los datos farmacocinéticos de un antimicrobiano es la vía más acertada para seleccionar la dosis terapéutica.

Como se demuestra en la Tabla 7 existe un nivel alto de *E. coli* resistentes en el cerdo a tetraciclina y combinaciones de sulfamidas-trimetoprim. Los *E. coli* aislados de aves también muestran alta resistencia a estos antimicrobianos. De interés es el nivel de resistencia a fluoroquinolonas (enrofloxacina) en cerdos, que fue completamente bajo en el pasado, pero que recientemente va incrementando (Teale, 2002).

Tabla 7. Comparación de resistencia antimicrobiana (%) en *E. coli* a partir de diferentes especies animales de todas las edades (datos observados en el año 2002) (VLA, 2004)

<i>Antimicrobiano/ intensidad disco</i>	<i>Cerdos</i>	<i>Terneros</i>	<i>Ovejas</i>	<i>Aves</i>
<i>N.º Aislados</i>	365	4193	299	141
Ampicilina 10 µg	43	44	22	48
Amoxicilina/ Clavulanato 20/10 UI	–	14	3	–
Tetraciclina 10 µg	85	48	36	62
Neomicina 10 µg	11	26	14	12
Apramicina 15 µg	12	3	2	4
Sulfamida/ Trimetoprim 25 µg	52	23	13	33
Enrofloxacina 5 µg	8	0-1	0	3

Las infecciones de *E. coli* afectan normalmente a lechones en lactación (diarrea neonatal) y, en particular a cerdos destetados en alrededor los 28 días de edad. A menudo están asociadas con cepas que expresan el antígeno K88 (ahora re-clasificado como antígeno F4 fimbrial), por lo tanto los animales tienden a enfermar con signos de edema en el intestino, preferentemente en cerdos en crecimiento. En los cerdos adultos, *E. coli* principalmente afecta a la cerda en el período de parto, causando el síndrome denominado mamitis, metritis y agalaxia (MMA) que puede estar asociado con descargas vulvares y posteriormente con infertilidad.

Como se observa en la Tabla 8, los niveles de resistencia tienden a ser más altos en los lechones en lactación donde se administran antimicrobianos más sofisticados de forma individual, especialmente con dosificadores para lechones o en inyección. La categoría de cerdos con una edad superior a seis meses de edad (presumiblemente cerdas periparturientas) muestran sorprendentemente un alto nivel de resistencia, pero existen pocos aislamientos (15), y el informe indica que dos de tres aislamientos para enrofloxacin, procedentes de la misma explotación, causan una amplia fluctuación (VLA, 2004).

Tabla 8. Comparación de resistencia antimicrobiana (%) en *E. coli* a partir de diferentes especies animales de todas las edades (datos observados en el año 2002) (VLA, 2004)

<i>Antimicrobiano</i>	<i>< 1 mes</i>	<i>1-6 meses</i>	<i>> 6 meses</i>	<i>Todas las edades</i>	<i>K88</i>
<i>N.º Aislados</i>	114	195	15	365	52
Ampicilina 10 µg	44	44	40	43	54
Tetraciclina 10 µg	85	90	60	85	94
Neomicina 10 µg	11	10	7	11	8
Apramicina 15 µg	16	11	0	12	23
Sulfamida/ Trimetoprim 25 µg	58	49	67	52	65
Enrofloxacin 5 µg	11	4	20	8	13

Globalmente, en el período de 1998-2002 hubo una tendencia a incrementar en cerdos la resistencia del *E. coli* a tetraciclina, sulfonamida-trimetoprim y fluoroquinolonas con cam-

bios netos menores en la resistencia a aminoglicósidos (apramicina y neomicina) y con una disminución de resistencia a ampicilina. Este período de tiempo fue preocupante para la producción de cerdos, ya que en 1998 no sólo se observó un colapso de la producción de cerdos en Gran Bretaña, sino también la emergencia de los primeros casos de PMWS con la subsiguientemente propagación en Gran Bretaña. Inicialmente esta enfermedad, que está asociada con la destrucción del sistema inmune linfoide originó hasta un 30% de mortalidad, pero gradualmente la mortalidad descendió a un 5% y todavía tiende a situarse en este nivel. Los cerdos afectados por PMWS presentan un aumento de diarrea (53% de los casos) debido a infecciones mixtas, enfermedad respiratoria (68% de los casos) e infecciones sistémicas causadas principalmente por *Streptococcus suis* y *Haemophilus parasuis*. Como se indicó previamente, la necesidad de controlar estas infecciones bacterianas secundarias representaría un mayor uso de clortetraciclina y sulfonamidas-trimetoprim. Sorprendentemente la resistencia a aminoglicósidos ha permanecido relativamente estática; sin embargo un uso sustancial del óxido de zinc para prevenir diarreas por *E. coli* ha tenido un beneficio disminuyendo el uso y la presión de desarrollo de resistencia de los aminoglucósidos.

El desarrollo de resistencia a fluoroquinolonas en animales constituye una gran preocupación en relación con la posible transmisión de organismos resistentes al hombre, donde estos medicamentos son considerados esenciales para el tratamiento de múltiples infecciones. Existe una gran presión para retirar las fluoroquinolonas para su uso oral en animales productores de alimentos, particularmente en los EE.UU., donde existe un caso judicial pendiente para retirar su uso en aves. Las fluoroquinolonas no están permitidas para su uso en cerdos en los EE.UU. y tampoco se usan en animales productores de alimentos en Australia.

Se conoce como la resistencia a enrofloxacin en aislados de *E. coli* procedentes de cerdos de todas las edades se doblaron entre los años 2000 y 2002. La mayor resistencia apareció en cerdos con una edad inferior a un mes de edad, mientras que la resistencia fue baja en cerdos de engorde para sacrificio (1-6 meses de edad). La mayoría de los *E. coli* aislados contenían el antígeno K88 (VLA, 2004). En este informe, la VLA ha

cubierto un gran número de otros importantes patógenos en el cerdo, incluyendo el *Arcanobacterium pyogenes*, que causa abscesos (Tabla 9). En los últimos años han existido pocos cambios en el desarrollo de resistencia a antimicrobianos por estos microorganismos. Más del 90% de aislados de *P. multocida* son aún sensibles a las tetraciclinas; *A. pleuropneumoniae* es menos sensible (78%); *S. suis* es ampliamente resistente a las tetraciclinas, pero permanece completamente sensible a las penicilinas, penicilinas sintéticas, y cefalosporinas como el *A. pyogenes*.

Tabla 9. Comparación de resistencia antimicrobiana (%) de diferentes bacterias porcinas a varios antimicrobianos (datos observados en el año 2002) (VLA, 2004)

Antimicrobiano	<i>P. multocida</i>	<i>A. pleuropneumoniae</i>	<i>S. suis</i>	<i>A. pyogenes</i>
N.º Aislados	161	54	16	20
Ampicilina 10 µg	3	4	0	0
Penicilina 10 U.I.	–	–	0	0
Tetraciclina 10 µg	9	22	94	0
Sulfamida/ Trimetoprim 25 µg	8	13	6	10
Enrofloxacina 5 µg	0	4	0	0
Ceftiofur 30 µg	–	0	0	0

A. pleuropneumoniae es un microorganismo difícil de tratamiento, pero afortunadamente es generalmente susceptible a sulfamida-trimetoprim y ampicilina. Se ha demostrado alguna resistencia a la enrofloxacina que se administra por vía parenteral, esto puede deberse a un incremento en el uso de fluoroquinolonas en los casos de PMWS donde debido a la destrucción del sistema inmune, se alcanza una mejor eficacia con antibióticos bactericidas que destruyen los organismos directamente más bien que los bacteriostáticos que necesitan de un sistema inmune adecuado para eliminar la infección. Por una razón similar, los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas son importantes en medicina humana donde se necesitan para tratar pacientes que están inmunodeprimidos tras la radioterapia, quimioterapia para el cáncer o trasplante o están infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana.

Aunque existen datos que demuestran niveles altos de resistencia a tetraciclina y sulfamida-trimetoprim para *E. coli* en cerdos, no ocurre lo mismo para bacterias asociadas con enfermedades respiratorias tales como *P. multocida*, *A. pleuropneumoniae*, *H. parasuis* y *M. hyopneumoniae*. El microorganismo *S. suis*, causa de la meningitis y artritis, es aún altamente sensible a las penicilinas.

Con respecto a las bacterias entéricas tales como *E. coli*, existen un número de infecciones que se observan en cerdos en crecimiento, tales como disentería, colitis e ileitis causadas por *B. hyodysenteriae*, *B. pilosicoli* y *L. intracellularis*. Los dos primeros microorganismos son difíciles de cultivar y los ensayos de sensibilidad no son llevados de forma rutinaria, pero las CMI's pueden ser determinadas. El tercer microorganismo es sólo cultivado en cultivos celulares y las sensibilidades antimicrobianas son igualmente difíciles de llevar a cabo; sin embargo, una CMI intracelular se ha establecido para unos pocos aislados. Las CMI's proporcionan una información muy útil, ya que nos dan la actividad de un antimicrobiano para un aislado particular, o en el caso de las CMI₅₀ o CMI₉₀, para el 50% ó 90% de los aislados, respectivamente. Esto puede estar relacionado con la concentración máxima de un antimicrobiano encontrado en el intestino y se puede estimar un nivel efectivo, o punto de corte. Así, por ejemplo, aunque las CMI's para el antibiótico valnemulina frente a especies de *Brachyspira* parecen bajas, la concentración alcanzada en el colon es también totalmente baja. Contrariamente la concentración para la lincomicina es completamente alta, pero las CMI's son altas, lo que proporciona al final un rango de resistencia. Para la tilosina existe una resistencia aun a la CMI₅₀, sugiriendo que este antimicrobiano es de limitado valor para ciertas condiciones. Esto podría ser debido a que el producto se usó como agente promotor del crecimiento. Los microorganismos tienden a desarrollar resistencia a la tilosina, completa y rápida, mientras que la resistencia a las pleuromutilinas y lincomicina desarrollada es mucho más baja. Karlsson *et al.* (2002) demostraron un interesante patrón de susceptibilidad para la *B. hyosysenteriae* (Figura 1).

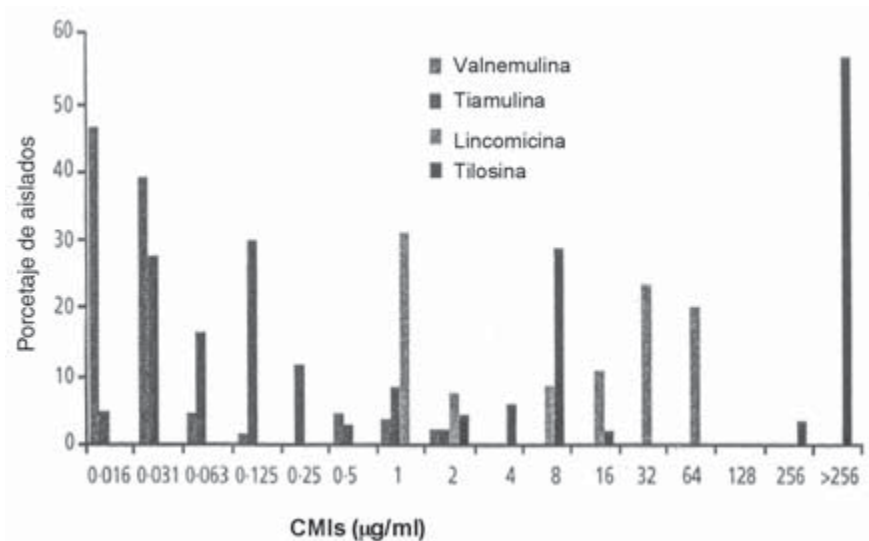


Figura 1. Susceptibilidad de *Brachysphira hyodisenteriae* a diversos antimicrobianos (Karlson et al., 2002).

Uso de antimicrobianos en animales y emergencia y propagación de bacterias resistentes. En animales, la resistencia antimicrobiana en enteropatógenos zoonóticos (por ejemplo, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, y algunas estirpes de *E. coli*, tal como el serotipo O157:H7) y comensales (por ejemplo, enterococos, el más genérico *E. coli*) es de especial preocupación para la salud pública debido a que estas bacterias son probablemente la mayor parte transferidas a través de la cadena alimentaria a humanos, o los genes resistentes en bacterias comensales a transferidos a enteropatógenos zoonóticos (Salyers, 1995). Existe evidencia considerable que indica que los uso de antimicrobianos en animales selecciona la resistencia en comensales (Linton et al., 1975; Levy et al., 1976; Dawson et al., 1984; Bagen et al., 1997; Dunlop et al., 1998;) y en enteropatógenos zoonóticos (Endtz et al., 1991; Jacob-Rietsma et al., 1994; Low et al., 1997).

Otros estudios (en granjas y experimentales) no han demostrado una asociación entre el uso de antimicrobianos y la aparición de resistencia, sugiriendo que el desarrollo de resistencia es un proceso complejo, y quizás mas fácil de adquirir y mantener para algunas especies de bacterias que otras. No

obstante, el uso de antimicrobianos en animales aparentemente contribuye a la selección y propagación de resistencia entre poblaciones de bacterias en animales; otros motivos también contribuyen a su propagación en las poblaciones animales. Ejemplos incluyen el movimiento de animales portadores entre rebaños o entre países, la congregación de animales susceptibles en confinación estrecha y el movimiento de determinantes de resistencia a través del ecosistema por medio de vectores, tales como roedores, insectos y aves. Además, algunas bacterias causan enfermedad prescindiendo del estatus de resistencia, lo que significa que necesitamos mantener la vigilancia de programas mientras que ensayamos reducir los patógenos zoonóticos susceptibles y resistentes.

Algunas prácticas de tratamiento de los animales con antimicrobianos pueden ejercer una mayor presión de selección para la resistencia que otros. Por ejemplo, los aditivos antimicrobianos promotores del crecimiento, que vinculan las bacterias expuestas a concentraciones subletales de fármacos durante largos períodos pueden conducir a una mayor selección y mantenimiento de microorganismos resistentes. Se administran a animales muchas medicaciones en piensos a concentraciones muy bajas durante varias semanas y a menudo durante años en sucesivas generaciones de animales. Esta práctica, en efecto, corresponde al principio general de que los microorganismos se sienten disponibles a resistir los efectos de los agentes antimicrobianos superviviendo y prosperando, mientras que aquellos que no son resistentes no superviven.

Aunque no todo el mundo está de acuerdo en que el uso de fármacos a niveles sub-terapéuticos conduce al desarrollo de resistencia, sí que existe una considerable presión de selección cuando los animales se tratan con niveles sub-terapéuticos. Además, no toda la «medicación masa» se realiza a dosis sub-terapéuticas. Por ejemplo, muchos antibióticos se administran a dosis terapéuticas en el pienso o en el agua, o por vía parenteral con fines profilácticos o metafilácticos a todos o a una proporción sustancial de la población. La aparición de *Campylobacter* resistente a fluoroquinolonas y *Salmonellas* resistente a gentamicina ha sido observada en aves por esta práctica. Sin embargo, existen diferencias entre fármacos y el índice en que ocurre la aparición de resistencias. Por ello, cuando evaluamos los riesgos de aparición de bacterias resistentes por el uso

de antimicrobianos en animales hay que considerar múltiples factores que pueden contribuir a la selección y propagación de resistencias entre animales. Estos factores incluyen especie animal, dosis, duración del tratamiento, número de animales tratados, prácticas de cría animal, movimientos de animales, y potencial para la propagación en el medio ambiente.

Los residuos fecales de los animales criados bajo condiciones intensivas a menudo son esparcidos como fertilizantes o sobre tierras de pasto. Alternativamente, en producción porcina se construyen lagunas para contener tales excretas que suelen estar implicados en la contaminación del medio ambiente con bacterias resistentes (Chee-Sanford *et al.*, 2001). Las aguas subterráneas, raudales y otras vías de agua contaminadas con estos residuos también pueden facilitar la propagación de bacterias que transportan rasgos de resistencia antimicrobiana.

La cría intensiva de animales productores de alimentos no es sólo el contribuidor de este problema. La sociedad también aporta residuos procedentes de las casas, oficinas y especialmente de hospitales que frecuentemente se vierten a los ríos y vías de agua a partir de fosas sépticas defectuosas o sistemas municipales. En Europa se han detectado medicamentos a bajos niveles a través de vías de agua. Los organismos resistentes pueden también propagarse entre granjas por medio de animales portadores infectados, piensos compuestos contaminados, vectores animales salvajes, o los operarios que poseen en su ropa contaminación de agentes patógenos. Pocos estudios documentan el papel del tratamiento antimicrobiano en la propagación de la resistencia (Levy *et al.*, 1976), aunque otros estudios indican que tal uso puede seleccionar la resistencia en individuos (por ejemplo, infecciones nosocomiales por *Salmonella* en équidos) (Hird *et al.*, 1986), grupos (*E. coli* en cerdos y aves), o en poblaciones regionales (por ejemplo, relaciones entre uso de quinolonas en el Reino Unido y *Salmonellas* con susceptibilidad reducida a antimicrobianos).

Es un hecho que la producción animal en Europa se vuelve progresivamente más intensiva, especialmente la producción de aves, cerdos y terneros. El número de granjas invariablemente disminuye mientras que la producción total aumenta. El agrupamiento de gran número de animales en confinamiento estrecho no se duda facilita la propagación de bacterias resis-

tentes, como ocurre, por otra parte, en los ambientes hospitalarios en el hombre. La mejora en el control de la enfermedad animal y los programas de exclusión de enfermedad (bioseguridad) ayuda a limitar la propagación de algunas enfermedades animales. Sin embargo, estos programas no son normalmente diseñados para el control de bacterias comensales o incluso enteropatógenos zoonóticos múltiples (por ejemplo, *Salmonella* y *Campylobacter*); más bien, se diseñan para controlar un simple o particular patógeno, tal como *Salmonella* serotipo Enteritidis. Sin embargo, la mejora del manejo y la bioseguridad probablemente también reducirán los niveles de otros agentes patógenos y mejorarán la salud animal en general.

A) Patógenos zoonóticos: El tratamiento de animales con antimicrobianos para enteropatógenos tales como *Salmonella* (por ejemplo, apramicina y oxitetraciclina) en cerdos (Ebner y Mathew, 2000), oxitetraciclina en terneros y oxitetraciclina en aves (Evangelista *et al.*, 1975) puede reducir su eliminación fecal, proporcionando un beneficio sobre la salud reduciendo la carga de agentes patógenos. En general, sin embargo, los animales productores de alimentos no son tratados con antimicrobianos especialmente para reducir la vehiculación fecal y eliminación de enteropatógenos. Cualquier beneficio sobre la salud pública por el uso de esta práctica aumentaría indirectamente.

A la inversa, el tratamiento puede aumentar la carga de agentes patógenos en la cadena alimentaria seleccionando los agentes patógenos no diana resistentes con proporción aumentada, aumentando la posibilidad que los animales sean infectados con patógenos resistentes e incrementando la duración de la infección. Estos efectos pueden ser específicos para combinaciones de fármacos y especies bacterianas; por ejemplo, cuando cerdos infectados con *Salmonella* serotipo Heidelberg son tratados con ceftiofur o enrofloxacin, la eliminación se reduce en comparación con los controles no tratados infectados con *Salmonella* (Holcomb, 1997).

Los antimicrobianos pueden aumentar la susceptibilidad de los animales a la infección, suprimiendo la flora normal e incrementando la probabilidad que los patógenos colonicen un lugar («efecto competitivo») o, si se administraron en el tiempo de exposición a una bacteria resistente, facilitando la

infección debido a un efecto selectivo. Las salmonelosis nosocomiales resistentes atribuibles a la terapia antimicrobiana suelen ocurrir en équidos (Hird *et al.*, 1986), gatos (Akkina *et al.*, 1999), y probablemente otras especies. Entre un 3 y un 26% de infecciones por *Salmonella* resistentes en el hombre se adquieren a través de un mecanismo selectivo asociado con tratamientos antimicrobianos. Una estimación comparable para animales permanece por ser determinada.

Los antimicrobianos pueden prolongar la eliminación o elevar los niveles de agentes patógenos resistentes a antimicrobianos en heces. La FDA de los EE.UU. señala su preocupación acerca del uso de antimicrobianos en animales productores de alimentos, incrementando la carga de agentes patógenos en el tracto intestinal del animal, lo que incrementaría los riesgos de infección para el consumidor. Se ha observado, en aves infectadas con *Salmonella* y tratadas con antimicrobianos en el alimento, una mayor eliminación de agentes patógenos en comparación con los animales no tratados (Smith y Tucker, 1978, 1990).

Los principales patógenos potencialmente zoonóticos son las especies de *Salmonella*, *Campylobacter*, y *S. suis*. Este último microorganismo apenas se transmite (aproximadamente dos casos por año), pero ha sido encontrado principalmente en trabajadores de explotaciones de ganado porcino, matarifes y carniceros (personas que están en estrecho contacto con los cerdos y su carne) (Barlow *et al.*, 2003). La resistencia antimicrobiana no es un problema práctico, ya que el *S. suis* es aun altamente susceptible a las penicilinas; sin embargo, las personas comprometidas inmunológicamente se les recomienda que no trabajen en explotaciones porcinas, ya que se incrementa el riesgo de infección.

Campylobacter coli es una cepa dominante en los cerdos (> 90% de aislados) mientras que el *Campylobacter jejuni* es la principal causa de la intoxicación alimentaria en el hombre (> 90% de casos). En un estudio usando resistencia a la eritromicina como un marcador (Burch, 2002), y otro implicando perfil genético de *C. coli* (Guevremont *et al.*, 2004) se ha demostrado que la carne de cerdo presenta muy baja o incluso ninguna transmisión del agente patógeno al hombre. Estos microorganismos son relativamente frágiles y cuando se enfría

la canal de cerdo se destruyen (Guertler *et al.*, 2004). Sin embargo, en algunos países tales como Alemania y Dinamarca, donde se consume el «bistec tartar», sí puede existir un mayor riesgo de transmisión.

Con respecto a la transmisión al hombre de *Salmonella* a partir del cerdo, se ha descrito que existe una vinculación con *Samonella entérica*, variedad Thyphimurium. Ciertos tipos de *S. Thyphimurium* encontrados en el hombre están asociados con aislados de DT 193 específicos porcinos (13,6% de aislados de cerdos y 6,9% de aislados humanos) y U310 (4,8% en cerdos y 3,2% en humanos) (VLA, 2003). Sin embargo, sólo la *S. Thyphimurium* representa el 13,1% de los casos de salmonelosis en el hombre, mientras que *S. enteritis* aún predomina en un 64,5% de los casos y está principalmente asociada con los pollos y los huevos. *S. Derby* se encontró en un 7,7% en cerdos (VLA, 2003). *S. Thyphimurium* es una especie dominante aislada a partir de cerdos y puede ser invasiva y encontrarse en los tejidos comestibles (por ejemplo, las salchichas pueden hasta un índice de contaminación de un 8%).

Como se puede observar en la Tabla 10, en términos de *Salmonella*, los cerdos son portadores de una alta incidencia de resistencia en comparación con otras especies, debido a la dominancia de *S. Thyphimurium* (71% de aislados) en cerdos.

Tabla 10. Comparación de resistencia antimicrobiana (%) en *Salmonella* aisladas a partir de diferentes especies animales (VLA, 2003)

<i>Antimicrobiano</i>	<i>Cerdos</i>	<i>Terberos</i>	<i>Ovejas</i>	<i>Aves</i>
<i>N.º Aislados</i>	309	862	192	1.580
Ampicilina 10 µg	61	11	5	10
Tetraciclina 10 µg	84	13	6	16
Neomicina 10 µg	7	0	0	7
Apramicina 15 µg	5	0	0	0
Sulfamida/Trimetoprim 25 µg	63	4	2	24
Acido nalidíxico 30 µg	6	1	1	2
Ciprofloxacina MIC > 2 µg/ml	0	0	0	0
Ceftazidime 30 µg	0	0	0	0
Amikacina 30 µg	0	0	0	0

Los patrones de resistencia son similares a los manifestados por *E. coli*, con alta resistencia a la tetraciclina, sulfamida-trimetoprim y ampicilina. Sin embargo, no se ha observado resistencia a ceftazidime y la amikacina, antimicrobianos muy importantes en medicina humana. Existe un 6% de incidencia de resistencia al ácido nalidíxico, indicador de primer paso en el desarrollo de resistencia a las fluoroquinolonas. Sin embargo, no se ha observado resistencia a ciprofloxacina por encima del punto de corte comúnmente usado de 2 µg/ml; además, sólo cuatro de 2.943 aislados en alimentos de origen animal por encima del nivel de 1 µg/ml demuestra resistencia y cinco de 2.943 en el nivel más sensible de 0,5 µg/ml (0,3% en total) (VLA, 2004). En consecuencia, aunque *Salmonella* puede transmitirse al hombre, el nivel de transferencia de resistencia a antimicrobianos que son críticos en medicina humana es mínima.

B) Bacterias comensales: Los cerdos no están usualmente asociados con cepas verotóxicas de *E. coli* O157:H7, que son directamente patogénicas en el hombre, y predominan en ganado vacuno. Sin embargo, existe un riesgo potencial de transferencia de resistencia a través de la ingestión de microorganismos, particularmente por trabajadores de granjas de ganado porcino y de mataderos y subsiguientemente en menor grado por aquellas personas que manejan la carne a lo largo de la cadena alimentaria.

En Europa, con respecto a los enterococos, *E. faecium* y *E. faecalis*, se ha demostrado una unión directa con los porcicultores, personal de mataderos y la comunidad en general de enterococos resistentes a vancomicina (VRE). Sin embargo, una evaluación reciente de riesgo referente a fallos en medicina humana asociados con *E. faecium* resistente a macrólidos y procedentes del cerdo, estimaron que el riesgo era muy bajo, con una probabilidad de menos de 1 en 21 billón (Doores *et al.*, 2003).

En Dinamarca se ha observado en cerdos un marcado descenso en la aparición de *E. faecium* resistente debido a la prohibición de los antibióticos promotores del crecimiento tilosina, virginiamicina y avoparcina. Un cuadro similar se ha anticipado en Gran Bretaña, donde *E. faecium* identificado en un programa de vigilancia de mataderos entre 1999 y 2000 (Teale, 2002) demostró resistencia a tilosina en un 90% y a

quinupristin-dalfopristin en un 47%; sin embargo la resistencia a vancomicina fue baja, en un 1%. La principal preocupación es con aquellos pacientes inmunocomprometidos que están en contacto con carnes contaminadas con *E. faecium* resistente a vancomicina (Homan *et al.*, 2002).

Hoy en día preocupa el riesgo potencial que se puede inducir por el uso terapéutico de compuestos antimicrobianos en los animales productores de alimentos por su eventual contribución a una presión selectiva sobre los microorganismos del tracto intestinal, y que a su vez pueden conducir a serias implicaciones médicas. Este hecho ha sido el núcleo de muchos estudios científicos y ha sido debatido en numerosas reuniones y comités (Anadón *et al.*, 1999; Anadón y Martínez-Larrañaga, 1999). El uso de antibióticos en veterinaria y agricultura contribuye a la presión selectiva, a reservorios de resistencia y a vías de transmisión. La muerte observada en Dinamarca de dos pacientes humanos, por *S. Typhimurium* DT104 resistente, resistencia adquirida a partir del consumo de carne de cerdo ha reavivado el problema de las resistencias por uso de antibióticos en veterinaria. Con respecto a la transmisión de *Salmonella* de cerdos al hombre, existe una definitiva relación entre *S. entérica* variedad Thyphimurium asociada al hombre y al cerdo DT 193 (13,6% de aislados de cerdo y 6,9% de aislados humanos) y U310 (4,8% cerdos y 3,2% humanos) (VLA, 2003) (Tabla 4).

ORIGEN DE LA RESISTENCIA

La resistencia implica un cambio genético en la bacteria. Se denomina «gen de resistencia» aquel que posee una bacteria y que tiene nueva capacidad de conferir resistencia a un antibiótico.

Existen básicamente dos mecanismos para explicar la aparición de un gen de resistencia a un antibiótico (Catre *et al.*, 2003):

a) Un gen de resistencia puede aparecer por «mutación» de un gen bacteriano que posee una actividad diferente. Por ejemplo, un gen que codifica para una acetilasa puede producir por mutación una proteína con especificidad alterada que es capaz

de acetilar el cloranfenicol. La bacteria que posee ese gen mutado será resistente al cloranfenicol. El gen pasará a ser un gen de resistencia a cloranfenicol y su producto una cloranfenicol-acetiltransferasa.

b) Otro origen posible de los genes de resistencia a antibióticos son las propias bacterias productoras de antibióticos. No se debe olvidar que los antibióticos, como la estreptomycinina, son producidos por bacterias del género *Streptomyces*, y que estas bacterias del suelo son naturalmente resistentes a los antibióticos que ellas mismas producen. Los estreptomycetos coexisten en el suelo con otras especies a las que han podido transferir sus genes de resistencia.

La mutación y la movilidad de la información genética en bacterias son mecanismos fundamentales en la aparición y diseminación de la resistencia a antibióticos.

Las mutaciones son cambios en la secuencia de los nucleótidos, que ocurren de forma natural por fallos en las polimerasas, por efecto de agentes mutágenos o por la luz ultravioleta a las que las bacterias están frecuentemente expuestas. Un cambio en el ADN puede producir una alteración en la secuencia de aminoácidos de una proteína, pudiendo modificar la actividad de ésta. Las mutaciones pueden ocurrir en regiones no codificantes sino reguladoras, como los promotores, que promueven y regulan la transcripción de los genes. Estas mutaciones pueden producir la síntesis de una cantidad inusual alta o baja de una enzima, lo que también puede resultar en un fenotipo de resistencia. El papel del antibiótico es seleccionar las mutaciones al constituir una fuerza selectiva. En algunos casos, una sola mutación es suficiente para la aparición del fenotipo resistente de alto nivel como es el caso de la resistencia ribosómica a la estreptomycinina. En otros casos, la aparición del fenotipo resistente requiere la aparición de mutaciones sucesivas, como ocurre con la resistencia a las nuevas penicilinas, por acumulación de mutaciones en un gen de resistencia inicial o en una serie de genes diferentes. Un mecanismo habitual es que los genes de resistencia más primitivos sirvan de sustrato para la aparición por mutación de nuevos genes que confieren resistencia a nuevos antibióticos desarrollados a partir del antibiótico original.

Mecanismos generales de resistencia a antibióticos. El número de genes de resistencia a antibióticos identificados es muy grande y preservan a los gérmenes de la destrucción mediada por los antibióticos a través de los mecanismos (Catre *et al.*, 2003):

- Bloqueo del transporte del antibiótico: se consigue resistencia a la fosfomicina por pérdida del sistema de transporte del glicerol-fosfato que es el que usa la fosfomicina para alcanzar el interior de la bacteria.
- Inducción de la síntesis de enzimas que modifican o degradan el antibiótico. El cloranfenicol se inactiva por acetilación catalizada por una cloranfenicol-acetiltransferasa.
- Alteración o inactivación química, o eliminación del antibiótico.
- Expulsión del antibiótico por un mecanismo activo de bombeo: Se sintetizan bombas de «flujo hacia fuera» que expulsan al antibiótico del interior de la célula, antes de que tenga tiempo de encontrar su lugar-diana molecular. La tetraciclina se expulsa de forma activa del interior de las bacterias resistentes.
- Modificación del blanco o sitio de acción del antibiótico: la metilación del ARN23S en una posición específica confiere resistencia a los macrólidos que no pueden fijarse al ribosoma y producir su efecto inhibitorio.
- Producción de una enzima alternativa que evita el efecto inhibitorio (bypass): la resistencia al trimetoprim se consigue produciendo una dihidrofolato-reductasa nueva que deja sin efecto la inhibición de la dihidrofolato-reductasa normal de la bacteria.

Puede ocurrir que un mismo gen confiera resistencia a varios antibióticos del mismo grupo (un gen *bla* produce una beta-lactamasa que inactiva varios antibióticos beta-lactámicos) o a varios antibióticos diferentes (genes *mar* que producen resistencia a varios antibióticos por alteración del transporte). En estos casos hablamos de resistencia cruzadas. No

hay que confundir esta situación con otras en que se observa resistencia a varios antibióticos por acumulación de varios genes de resistencia diferentes. En estos casos hablamos de resistencia múltiple o multi-resistencia. Tampoco es extraño que en una misma bacteria concurren simultáneamente dos mecanismos diferentes de resistencia al mismo antibiótico produciendo CMI muy altas.

Puntos de corte antimicrobianos. El «punto de corte» o «breakpoint» de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para un agente antimicrobiano y un microorganismo patógeno ha sido tradicionalmente el umbral por encima del cual el patógeno no es probable responda al tratamiento con el agente antimicrobiano específico. Sin embargo, los «puntos de corte» se están volviendo controvertidos debido a las exigencias divergentes e incompatibles que se están estableciendo sobre lo que hasta la fecha ha sido un parámetro simple. Las necesidades del veterinario clínico y del epidemiólogo son diferentes.

1. Qué es lo que necesita el veterinario clínico: El clínico elige un agente antimicrobiano para tratar un animal que sufre una infección específica; necesita conocer que el compuesto elegido es efectivo frente al agente patógeno implicado (aunque un resultado clínico puede verse afectado por otros factores tales como la formulación y la dosificación del medicamento veterinario). Para este fin, la CMI se obtiene para el agente patógeno *in vitro*, y ésta se compara con el «punto de corte» clínico pre-determinado para determinar si el microorganismo es probable responda *in vivo*.

El punto de corte clínico debería tomar en cuenta el comportamiento del fármaco tras su administración, y asume que si un microorganismo aislado demuestra una CMI por debajo del «punto de corte» clínico asignado, se obtendría una respuesta clínica si el fármaco se dosifica tal como está recomendado, y no existen otros factores que puedan alterar el resultado. A la inversa, si una CMI para un agente patógeno diana se encuentra por encima del punto de corte clínico nos indica resistencia y que hay que considerar un tratamiento alternativo. El conocimiento de un punto de corte apropiado, expresado como una CMI, o indirectamente con el diámetro de la zona de inhibición, es importante para el veterinario (Watts y Lindeman, 2006).

Para determinar la susceptibilidad a un determinado antibiótico se analiza la distribución de las CMI para estirpes pertenecientes a especies determinadas. Las CMI en esta distribución Gausiana modal pueden ser más o menos ampliamente distribuidas, en rango de concentración de muy baja a muy alta. La resistencia adquirida por este criterio se detecta por la pérdida en la distribución monomodal normal y se evidencia por seguir la distribución, o por la aparición de un segundo grupo de CMI (distribución bimodal) o más distribuciones extra hacia el rango de concentración más alta. Este criterio se usa para las especies bacterianas, ya que todas las cepas de una especie determinada reaccionan en una vía uniforme a un antibiótico, excepto cuando éstas han adquirido resistencia (Butaye *et al.*, 2003).

2. Qué es lo que necesita el epidemiólogo: El modelo de distribución de la CMI a menudo permite la identificación de una o más poblaciones de microorganismos que pueden diferenciarse por la presencia o ausencia de factores de resistencia. Esto se ilustra en la Figura 2. La subpoblación «susceptible» de tipo salvaje (wild-type, WT) asume el perfil de antibiograma antes de que cualquier resistencia se haya desarrollado o adquirido y su distribución puede ser diferenciada claramente de una sub-población «resistente».

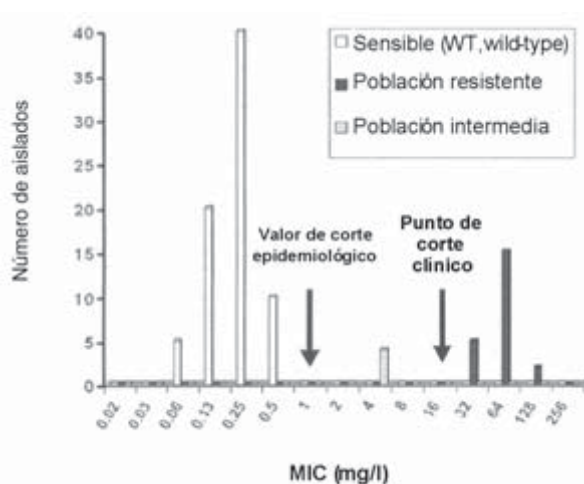


Figura 2. Distribución de las poblaciones bacterianas sensibles, intermedias y resistentes.

Cuando se alcanza una resistencia completa por un simple paso (quizá a través de la adquisición de un plásmido o una simple mutación puntual), entonces un aislado puede esperarse esté dentro de una de las dos sub-poblaciones principales, bien como completamente susceptible, o bien habiendo adquirido el plásmido, completamente resistente. Sin embargo, cuando se alcanza una resistencia en una serie de pasos, por ejemplo, combinación de los mecanismos de exflujo y mutaciones puntuales, a continuación un aislado puede caer en algún lugar dependiendo del número de pasos. Un valor CMI de corte o división puede, por lo tanto, establecerse para indicar por encima de la CMI que el patógeno se ha reducido en susceptibilidad. Este valor debería basarse sobre un adecuado número de aislados para dar confianza que la población WT ha sido identificada, y que normalmente será colocada próxima a la población WT. En medicina veterinaria existe el hecho de escasez de grandes bancos de datos a partir de las cuales se obtiene un buen estimado de población WT.

El «valor de corte» o «cut off value» epidemiológico será, aunque no siempre, más bajo que el punto de corte usado para la predicción clínica. En este caso, tomando la ilustración hipotética de la Figura 2, un aislado con una CMI de 4 $\mu\text{g/ml}$ (demostrado como «población intermedia») puede aun esperarse responda clínicamente. Por lo tanto un punto de corte establecido por criterios clínicos puede no identificar la resistencia emergente aunque ello puede ser perfectamente adecuado para predecir la eficacia clínica. A la inversa, un punto de corte establecido mediante criterios epidemiológicos puede sugerir que un tratamiento potencial podría fallar, aun de hecho podría responder ya que podría estar por debajo del punto de corte clínico para un antibiótico y microorganismo.

3. Necesidad de una terminología clara: El objetivo de un «punto de corte» universal simple es indicar: la detección de los estadios iniciales del desarrollo de resistencia de una población bacteriana, el resultado de la terapia que puede fallar en ciertas y confundir a los veterinarios clínicos, microbiólogos clínicos y reguladores. Los «puntos de corte» de la CMI para fines clínicos se definen frente a datos de referencia, incluyendo indicaciones terapéuticas, datos de respuesta clínica, régimen posológico, farmacocinética y farmacodinamia. No obstante el proceso para determinar los «puntos de corte»

nunca fue ni será exacto o estrictamente científico (Kahlmeter *et al.*, 2003).

En conclusión, el término «punto de corte» debería ser utilizado únicamente para los puntos de corte clínicos y ser distinguido del «valor de corte» epidemiológico; este último demuestra que un cambio hacia fuera a partir de la población tipo salvaje (WT) puede haber ocurrido en una subpoblación. Esta terminología se usa en el Comité Europeo sobre Ensayo de Sensibilidad Antimicrobiana (EUCAST) (Kahlmeter *et al.*, 2003).

Adquisición y transferencia de genes de resistencia. Las bacterias disponen de varios mecanismos por los que adquieren genes de resistencia. Muchas bacterias heredan los genes de sus predecesores, aunque si bien el intercambio de genes o de material genético está muy difundido en el mundo de las bacterias (Levy, 1996).

Los genes de resistencia se suelen encontrar localizados en el cromosoma bacteriano (ADN que almacena la información necesaria para la reproducción y el mantenimiento de rutina de la bacteria) si bien muchos genes de resistencia se localizan en elementos extracromosómicos autónomos que se denominan plásmidos (minúsculos anillos de ADN) y especialmente plásmidos R. Habitualmente, los plásmidos tienen la capacidad de transferirse o donarse de una bacteria a otra por el proceso de conjugación bacteriana. La conjugación es posible entre bacterias de diferentes géneros e incluso de diferente carácter Gram (conjugación interGram). Los plásmidos son un mecanismo general de transferencia genética y han servido de vehículo para la diseminación de los genes de resistencia (Catre *et al.*, 2003).

Hay que señalar que los virus movilizan, a su vez, genes de resistencia en las ocasiones en que extraen un gen de una bacteria y lo inyectan en otra bacteria. También cuando una bacteria muere, libera su contenido al medio externo y otra bacteria cualquiera puede apropiarse de algún gen liberado. En estas dos circunstancias, el gen sólo estará en condiciones de perdurar frente a un antibiótico si se integra de forma estable en un plásmido o en el cromosoma.

Uno se tiene que preguntar como los genes de resistencia han desembarcado en los plásmidos desde su posición cromosómica inicial.

El principal mecanismo de este proceso lo han proporcionado los transposones o elementos transponibles. Un transposón es un elemento genético presente en la mayoría de las bacterias (si no en todas), capaz de moverse o saltar de una posición a otra del cromosoma (moléculas de ADN) o de un cromosoma a un plásmido dentro de una misma bacteria. Los transposones inicialmente no poseen genes de resistencia, pero no es difícil explicar la incorporación de uno o varios genes de resistencia en un transposón. Actualmente, en las bacterias encontramos transposones que contienen uno o varios genes de resistencia, en innumerables combinaciones, tanto en plásmidos como en el cromosoma. También existen transposones conjugativos que combinan la capacidad de trasponer con la de transferirse de bacteria a bacteria.

Muchas bacterias cuentan con transposones especializados denominados «integrones» que tienen tendencia a captar nuevos genes. Estos «integrones» pueden contener varios genes de resistencia, que reciba luego otra bacteria.

La diseminación de los genes de resistencia desde una posición cromosómica inicial hasta las numerosas localizaciones en las que los encontramos ha sido posible por dos elementos: plásmidos y transposones (Levy, 1996).

Se conocen algunos casos, como la resistencia a penicilina en enterococos, en los que el gen de resistencia es cromosómico, ha sido adquirida de otra especie sin que sea evidente la colaboración de plásmidos o transposones. Estos casos podrían explicarse por la adquisición del gen de otra bacteria, por otro proceso como la transformación o la transducción por un bacteriófago y la posterior incorporación en su propio cromosoma por recombinación homóloga.

Como se ha señalado, algunas especies son resistentes naturales a ciertas sustancias antibacterianas. Por ejemplo, *Clostridium perfringens* y *E. faecium* son resistentes naturales a la flavomicina y los enterococos, a parte del *E. faecium*, son resistentes naturales a la estreptogramina A. Si se aplica una presión selectiva tales especies bacterianas se verán favorecidas. Otras especies, que son susceptibles naturales a una sustancia determinada pueden volverse resistentes por mutación(s) en genes existentes (la resistencia está confinada al

clon mutante y la transmisión de la resistencia depende de la capacidad del clon a multiplicarse, «transmisión vertical») o a través de la adquisición de genes de resistencia ya existentes (la resistencia puede propagarse a otros clones bacterianos, a otras especies y géneros de bacterias, «transmisión horizontal»). Tras la captación, los genes de resistencia adquirida pueden ser modificados u optimizados, por medio de la mutación.

Los genes de resistencia están principalmente asociados con elementos de transferencia, tales como plásmidos o trasposones, residentes en plásmidos o en el cromosoma. Para los antibacterianos usados en clínica se han publicado estudios concernientes a elementos de transferencia asociados con genes relevantes.

Los enterococos son susceptibles naturales a la mayoría de antibacterianos aditivos alimentarios y se conoce que adquieren fácilmente genes de resistencia, por ello parece aceptable la elección de los enterococos como uno de los indicadores del desarrollo de resistencia para la mayoría de los antibacterianos aditivos alimentarios.

La transferencia de los determinantes de resistencia en especial para los antibacterianos aditivos alimentarios ha sido demostrado *in vitro*, y para algunos *in vivo*.

La resistencia al componente A de las estreptograminas (o peptólidos) (por ejemplo, virginiamicina) es mediada por varios genes transportados sobre plásmidos. El gen *vatB* ha sido demostrado por transferirse entre los estafilococos coagulasa-negativos y los *S. aureus* (Allignet *et al.*, 1996).

La resistencia a la estreptogramina B y macrólidos (espiramicina y tilosina) es principalmente mediada por diferentes clases de genes-*erm* debidamente codificados (Leclercq y Courvalin, 1991). Una enzima del gen, la metilasa ribosomal, altera ligeramente el ribosoma originando que los macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B no puedan unirse (resistencia MLS_B). Los genes-*erm* en los estafilococos frecuentemente son inducidos sólo por los macrólidos tipo eritromicina, lo que quiere decir que la metilasa únicamente es producida en presencia de eritromicina. El gen puede convertirse a otra expresión codificada por una simple o doble mutación originando una bacteria fenotípicamente resistente a MLS_B .

La adquisición de resistencia a macrólidos a través de la transferencia del trasposon Tn1545, portado cromosómicamente, albergando determinantes genéticos *ermB* resistentes a MLS_B, *aphA3'* resistentes a kanamicina y *tetM* resistentes a tetraciclina se ha demostrado a partir de *E. faecalis* a *Listeria monocytogenes*, en experimentos *in vitro* e *in vivo* en ratones gnotobióticos (Doucet-Populaire *et al.*, 1991). Las frecuencias de transferencia *in vitro* e *in vivo* fueron alrededor de 10⁻⁷ and 10⁻⁸, respectivamente. En ambos casos, las concentraciones subinhibitorias de tetraciclina aumentaron la frecuencia de transferencia en aproximadamente diez veces.

La resistencia transferible a glicopéptidos es normalmente mediada por clusters gen *vanA* o *vanB*. Estos genes se localizan generalmente sobre plásmidos y/o trasposones. Se ha detectado un alto nivel de resistencia a glicopéptidos mediada por el cluster gen *vanA* en *E. faecium*, otras especies de enterococos, *Oerskovia turbata* y *Archanobacterium haemolyticum*. El cluster gen está principalmente asociado con el trasposón conjugativo Tn1546 y/o plásmidos autotransferibles. La transferencia del cluster gen *vanA* ha sido demostrado *in vitro* a partir de *E. faecium* a *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* y varios estreptococos. Las frecuencias de transferencia fueron 10⁻⁴ desde a *E. faecium* y 10⁻⁶-10⁻⁹ para la transferencia a otras especies. Cuando está presente la resistencia a antibióticos MLR, los dos rasgos se transfieren en bloque (Leclercq *et al.*, 1989).

La resistencia transferible a glicopéptidos mediada por el cluster gen *vanB* en relación con los antibióticos aditivos alimentarios atrae menos atención. El cluster gen *vanB* se transfiere directamente a partir del cromosoma por un trasposon (Tn1547) o a través de plásmidos en una baja frecuencia. El cluster gen *vanB* se ha encontrado en el *E. faecalis*, *E. faecium* y recientemente en el *Streptococcus Bovis* (Arthur y Courvalin, 1993; Poyart *et al.*, 1997). El gen normalmente confiere resistencia inducible a glicopéptidos por un mecanismo similar al del cluster gen *vanA*. El cluster gen *vanB* es inducido por vancomicina, pero no por teicoplanina, lo que significa que cuando cepas bacterianas portadoras del cluster gen se exponen a teicoplanina, el gen no se activa y los fenotipos de las cepas bacterianas permanecen susceptibles (Arthur y Courvalin, 1993). De acuerdo con la información disponible, el clus-

ter *vanB* no parece ser inducible por avoparcina. Tampoco disponemos de información sobre la capacidad del ardacin para inducir *vanB*.

a) Transferencia de genes de resistencia entre especies bacterianas: Se han encontrado similares o idénticos genes de resistencia en diferentes especies bacterianas, indicando que es común la transferencia de genes de resistencia entre diferentes especies bacterianas. Existe un amplio rango de genes hospedadores que se expresan en una variedad de especies, así como un amplio rango de genes hospedadores que transfieren elementos. Un ejemplo es el alto nivel de resistencia a antibacterianos MLS_B, caracterizada en *E. coli* aislado de un caso clínico. Se encontró que el rasgo de resistencia era debido a la presencia de un gen-*erm* altamente homólogo al gen-*ermB*, previamente descrito para el *E. faecalis* y el *S. sanguis*. Se ha confirmado la aparición de genes tipo *ermB* en enterobacterias, en otras cepas de *E. coli* y en *Klebsiella*. Estos hallazgos indican que genes de cocos Gram (+) puede alcanzar a bacterias Gram (-), y que puede ocurrir tal transferencia.

b) Co-transferencia de genes y multi-resistencia: Un plásmido o trasposon puede adquirir gradualmente un gen después de otro. Integrones y trasposones parecen ser ampliamente responsables de este fenómeno. Cuando ellos están localizados en el mismo elemento transferible, la transmisión de los diferentes genes está ligada y conduce a una co-resistencia. Esto significa que una bacteria se hace resistente a dos o más compuestos antibacterianos, resistencia mediada por diferentes mecanismos y gobernada por diferentes genes. La co-transferencia o la transferencia ligada en bloque son diferentes expresiones para este fenómeno.

La transmisión de genes de resistencia con relevancia para los antibióticos aditivos alimentarios puede estar unida con la transferencia de otros genes. El plásmido pNV13 *E. coli* expresa resistencia al carbadox, estreptomina, espectinomicina y ampicilina (Ohmae *et al.*, 1983). También se ha descrito transferencia conjugativa de resistencia a estreptogramina A, entre cepas de *S. aureus*, ligadas a resistencia a lincosamida, trimetoprim y penicilina (Allignet *et al.*, 1996). Plásmidos enterococos de diversas especies han demostrado transferir resistencia a MLS_B, kanamicina, estreptomina y algunas veces a

tetraciclina. El trasposon Tn1545 es portador y transfiere genes de resistencia a kanamicina, macrólidos y tetraciclina (Docuet-Populaire *et al.*, 1991). Se han descrito genes con resistencia a glicopéptidos y macrólidos residiendo en el plásmido pIP819 (Leclercq *et al.*, 1989).

c) Genes de resistencia y especies animales: Se han encontrado genes de resistencia altamente homólogos y sus elementos de transferencia asociados en aislados naturales no sólo de diferentes especies bacterianas sino también en bacterias procedentes de una gran variedad de especies animales. El gen *ermB* de resistencia a macrólidos se ha demostrado presente en bacterias de diferentes especies animales: cerdos, pollos, ganado vacuno, perros y el hombre. Como ejemplo tenemos los resultados de Eady *et al.* (1993) quienes estudiaron determinantes de resistencia en aislados de estafilococos resistentes a macrólidos, a partir del hombre, cerdos y perros (Tabla 11).

Tabla 11. Distribución de genes resistentes a macrólidos en estafilococos aislados de diversas especies animales y del hombre

GEN	CERDO	PERROS	HOMBRE	
			grupo 1	grupo 2
<i>ermA</i>	0	6	12	6
<i>ermB</i>	20	65	0	0
<i>ermC</i>	63	6	41	54
<i>msrA</i>	6	6	38	39
<i>erm</i> , no tipificado	11	18	9	2

Grupo 1: incluye aislados de pacientes (n = 27) con diálisis peritoneal ambulatoria. **Grupo 2:** incluye pacientes (n = 117) con acné. El número de aislados estafilococos resistentes a macrólidos investigados fueron: 35 cerdos, 17 perros.

La propagación de la resistencia a vancomicina entre enterococos de diversos orígenes es otro ejemplo de propagación de resistencias entre bacterias Gram (+). Se han aislado VRE con cluster gen *vanA* en el hombre y en diversas especies animales como cerdo, conejo, perro, gato, caballo, pollo, pavo, faisán, pato, también en alimentos de origen animal y en aguas residuales. Se ha demostrado la naturaleza policlonal de las

cepas VRE (Klare *et al.*, 1995). El cluster de gen *vanA* está compuesto por siete componentes genéticos y de dos secuencias genéticas de transposición. Es extremadamente poco común que tal complicado gen pueda desarrollarse directamente en las diferentes especies animales hospedadoras, por ello principalmente se piensa que surge como una propagación entre bacterias en diferentes especies animales.

d) Transferencia de resistencia entre diversas especies hospedadoras: Existen teóricamente dos formas de transmisión de la resistencia a antibióticos entre bacterias de una especie animal hospedadora a otra: (1) transmisión directa de bacterias resistentes, y (2) transmisión de genes de resistencia entre bacterias que colonizan diferentes especies hospedadoras.

La cuestión más importante es si puede existir una transmisión de bacterias resistentes desde los animales al hombre.

Estudios sobre la transmisión de bacterias resistentes desde el animal al hombre principalmente se han centrado en agentes patógenos entéricos Gram (-), tales como *Salmonella* spp y *Campylobacter* spp. Para la *Salmonella* resistente a antibióticos, se ha demostrado claramente las fases de la transmisión desde los animales al hombre y las subsiguientes infecciones; también existen estudios sobre la transferencia de otros enteropatógenos resistentes a antibióticos tales como *Campylobacter* resistente a quinolonas e *Y. enterocolitica* resistente al cloranfenicol (Endtz *et al.*, 1991).

También se ha demostrado en diferentes estudios la transferencia de *E. coli* entre los animales y el hombre. Por ejemplo, Levy *et al.* (1996) describieron la transferencia de un *E. coli* multi-resistente del pollo a un granjero; Linton *et al.* (1977) demostraron la transferencia de *E. coli* resistente a sulfonamidas desde la canal del pollo a la flora fecal de cinco voluntarios humanos que manejaban pollos.

Aunque estos ejemplos citados se refieren a la resistencia a antibióticos que no se usan como aditivos alimentarios en la Unión Europea, demuestran que puede existir una transmisión de bacterias directamente desde los animales al hombre, vía alimento o por otras rutas.

La transferencia de bacterias Gram (+) ha sido menos estudiada. Se ha encontrado *S. aureus* resistente a macrólidos en

granjeros y ocasionalmente en cerdos en explotaciones que trataban a los animales con tilosina y tetraciclina en el pienso. En este caso parece existir una transmisión desde el hombre al animal.

En un estudio reciente en un obrero que trabajaba en una planta empaquetadora de pollos con una herida infectada por *E. faecium* resistente a vancomicina se ha sugerido la transmisión de bacterias directamente del pollo al hombre. En este caso se sugirió que la infección surgió por el trabajo del obrero, el cual se infectó a partir de canales de pollo (Das *et al.*, 1997). Cepas de *E. faecium* humanas se vienen empleado mucho como probióticos, y se conoce también que cepas de *E. faecium* de forma transitoria pueden colonizar el tracto intestinal de los animales.

Genes de resistencia han sido identificados en bacterias procedentes tanto de animales como del hombre. La manera de cómo identificar los genes es una materia muy debatida, ya que, según la metodología, la secuencia de un gen específico puede diferir desde un tiempo a otro. El cluster gen *vanA* contiene nueve genes y entre estos genes existen regiones no codificadas intergénicas. Diversos estudios recientes van dirigidos a una amplificación por reacción de la cadena de polimerasa (PCR) y secuenciación de los genes y/o sus regiones intergénicas.

e) El alimento como vehículo de transmisión: Dado que los animales forman parte de la cadena alimentaria del hombre, la transferencia de genes portadores de resistencia desde los animales al hombre es un fenómeno que puede ocurrir. Los patógenos entéricos se transmiten a través de los alimentos, ya que son comensales y patógenos resistentes a antibióticos. Se ha sugerido que en la población bacteriana normal del hombre, la mayor parte de las enterobacterias resistentes en heces provienen del alimentos contaminados (Corpet, 1988). En un estudio con siete voluntarios humanos sanos controlados en su dieta durante tres semanas, seguido de una dieta estéril durante 2,5 semanas mostraron durante ambos períodos enterobacterias resistentes a antibióticos en sus heces, pero estas enterobacterias resistentes a antibióticos tuvieron una caída drástica durante el período de dieta estéril.

Bacterias Gram (-) y Gram (+) resistentes a antibióticos están presentes en productos alimenticios de origen animal, así

como en vegetales y frutas. También se han encontrado en bacterias Gram (+) aisladas de alimentos diversos genes de resistencia transferibles, que incluyen genes-*vanA* en enterococos y genes-*erm* en *Listeria monocytogenes* (Perreten *et al.*, 1997). La mayoría de los alimentos son cocinados antes de su consumo y esto hace que se espere que en el producto final no existan bacterias resistentes viables. Sin embargo, son comunes ciertas infecciones transmitidas por alimentos, como la salmonelosis, hecho que evidencia que es común una recontaminación y que bacterias viables pueden estar presentes en los alimentos cuando son consumidos. Ciertas bacterias, tales como el *E. faecium*, también pueden tener una tolerancia aumentada al calor (Panagea y Chadwick, 1996). Estudios epidemiológicos comparando la presencia de bacterias resistentes a antibióticos entre vegetarianos y no vegetarianos demuestran que los vegetarianos son portadores en cantidad significativa de bacterias resistentes a antibióticos, lo que pone en evidencia la complejidad del problema. Los vegetales pueden ser contaminados por los microorganismos de los animales a través del estiércol, por lo que no es sorprendente este hallazgo (Kruse y Sorum, 1994).

Factores de riesgo para la propagación de resistencia. La cinética de la propagación de resistencia en poblaciones bacterianas puede ser dependiente del tiempo total y grado de exposición a los factores de riesgo y del tamaño y número de las poblaciones expuestas (Levy, 1996).

a) Presión selectiva: El principal factor de riesgo de un aumento de resistencia, como se mencionó, es la exposición de una bacteria a un fármaco antimicrobiano específico. La presión selectiva se puede definir como el producto de la dosis de exposición y el tiempo de exposición. El número de bacterias sometidas a exposición es importante pero aún más el número de subpoblaciones bacterianas específicas. Los antimicrobianos administrados oralmente pueden ejercer una presión selectiva mayor que si, por ejemplo, se administran tópicamente, ya que el intestino contiene un gran número de diferentes especies bacterianas. Cuando los antibacterianos se utilizan como aditivos alimentarios se administran durante un largo período de tiempo y a todos los animales en grupo, las dosis utilizadas son ciertamente inhibitorias y pueden alterar el balance inicial entre cepas resistentes y cepas susceptibles de la flora normal. Con el tiempo la resistencia puede aparecer.

b) Factores de población: La propagación de genes de resistencia entre la microflora de diferentes individuos depende del número de contactos directos o indirectos entre las bacterias de los individuos. Para enfermedades infecciosas la incidencia de genes de resistencia dependerá del tamaño y estructura de la población hospedadora. En producción animal el gran número de animales, los contactos indirectos frecuentes con otras manadas o rebaños, el movimiento frecuente para el comercio de los animales y el bajo nivel de higiene favorece la propagación y el mantenimiento de las resistencias. Otros factores como las prácticas en la alimentación, el manejo, la temperatura, la humedad y el calor pueden influir sobre la composición de la población bacteriana y con ello sobre la incidencia de la resistencia.

c) Factores individuales: La transferencia de bacterias resistentes y/o colonización parece ser mayor en el intestino de los animales jóvenes que en los adultos, hecho que parece ser debido a las diferencias en la composición de la flora intestinal entre animales lactantes y animales adultos. La colonización por bacterias resistentes está favorecida en animales jóvenes, hecho adjudicado a factores tales como mayor adhesión, y menos competición de la microflora intestinal presente (Corpet, 1986). Factores individuales de la combinación de especies bacterianas y fármacos antibacterianos específicos también juegan un papel. Por ejemplo, resistencia a la penicilina se desarrolla rápidamente en el *S. aureus* humano tras la exposición a penicilina mientras que en estreptococos del grupo A tal resistencia a la penicilina aún no ha sido demostrada. Por otra parte estreptococos del grupo A parecen que adquieren resistencia a macrólidos. Ciertos géneros tales como enterococos parecen tener una alta capacidad para la adquisición y transferencia de resistencias.

La presencia de genes de resistencia en la microflora humana o animal no es por sí mismo un problema. El problema surge cuando las bacterias que causan una enfermedad soportan una terapia antibiótica. Para los antibióticos que se usan como aditivos alimentarios y también como agentes terapéuticos o profilácticos (tilosina, espiramicina, virginiamicina, olaquinox, carbadox) son obvias las consecuencias para los animales de resistencias en bacterias patógenas animales. Como ejemplo para los agentes patógenos importantes del cerdo tales

como *Serpulina hyodysenteriae* y *Lawsonia intracellularis* la tiosina y la tiamulina son los fármacos de elección. En casos de resistencia en estos agentes patógenos a algunos de estos dos fármacos, la alternativa terapéutica sería un problema.

En medicina humana, los macrólidos, estreptograminas y glicopéptidos tienen importantes indicaciones como infecciones respiratorias por *Mycoplasma*, *Chlamydia* (únicamente macrólidos) y otras infecciones por estafilococos, estreptococos, enterococos y *Clostridium*. Para algunas de estas indicaciones existen otros fármacos que podrían ser de primera elección, pero también están las sustancias utilizadas como antibacterianos aditivos alimentarios que podrían ser de valor en una segunda o subsiguiente elección. Por ejemplo, para infecciones por estreptococos, las penicilinas son la primera elección, pero en presencia de alergia se utilizan muy frecuentemente los macrólidos. Estreptococos resistentes a macrólidos es un problema que cada vez más está apareciendo. Es claro que un incremento en la resistencia a estos fármacos puede conducir a fallos terapéuticos y a disminuir sustancialmente el arsenal terapéutico útil.

La relativa importancia de diferentes sustancias terapéuticas es un hecho que está cambiando con el tiempo. La vancomicina se viene considerando como el último recurso para infecciones por estafilococos multi-resistentes en los hospitales. Otras alternativas potenciales deben ser introducidas en medicina humana. Antibióticos tipo ortosomicinas, fosfoglicolípidos y elfamicinas, así como péptidos antimicrobianos, todos ellos tienen un modo de acción que les hace interesantes como sustancias terapéuticas. Quinpristin-dalfopristin es una estreptogramina introducida en medicina humana para el tratamiento de infecciones por bacterias resistentes a vancomicina, y las everninomicinas, compuestos ortosomicinas, son candidatos que prometen en la misma área (Nicas *et al.*, 1997). Desafortunadamente, dado que estos agentes se utilizan ampliamente como aditivos alimentarios, su vida como agentes terapéuticos podría ser acortada por la aparición de resistencias.

RESIDUOS DE ANTIBIÓTICOS EN LOS ALIMENTOS

El uso de antibióticos en los animales productores de alimentos genera residuos en carnes, leche y huevos que pueden producir efectos tóxicos directos. Los principales grupos de antibióticos usados con fines terapéuticos en animales productores de alimentos que pueden originar residuos son las penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, macrólidos, florfenicol y compuestos relacionados, tetraciclinas, pleuromutilinas, lincosamidas, aminoglucósidos, inhibidores beta-lactamasa (ácido clavulánico), polimixinas y sulfamidas. Los residuos de antibióticos en el alimento constituyen una variedad de riesgos para la salud humana. Estos riesgos dependen de la frecuencia y grado de exposición. Los dos principales riesgos están relacionados con: (1) las reacciones de hipersensibilidad que puedan ser inducidas en personas alérgicas, y (2) la adquisición de microorganismos patógenos resistentes a ciertos antibióticos.

Los tiempos de espera para estos antibióticos tienen como objetivo el prevenir los residuos peligrosos en carne, leche y huevos con destino a consumo humano. Estos tiempos de espera se indican sobre el material de acondicionamiento de los medicamentos, y deben ser respetados entre el tratamiento y sacrificio de los animales. La carne y los productos cárnicos que contienen residuos de antibióticos que superan los niveles de tolerancia no pueden destinarse para consumo humano.

Cuando los antibióticos se utilizan de forma racional, se respetan las indicaciones y modo de empleo, así como el cumplimiento de los tiempos de espera o de retirada, los residuos potenciales que pudieran estar presentes en los animales tratados o en sus productos y subproductos alimenticios destinados a consumo humano estarán únicamente a niveles trazas, es decir, niveles por debajo de los «límites máximos de residuos» (MLRs) fijados, por lo que la seguridad para el consumidor no estará comprometida. Si por el contrario, los medicamentos veterinarios se utilizan de forma indiscriminada, sin cumplir las indicaciones y el modo de empleo autorizado, o sin respetar los tiempos de espera, la salud pública podría estar afectada (Anadón, 1995).

Uso «extra-label» y cascada de prescripción. En ocasiones, se ha podido constatar que medicamentos veterinarios se usan

de manera distinta a la aprobada por las autoridades de registro (por ejemplo uso «extra-label» o «fuera de las indicaciones propuestas») y no siguiendo el «sumario de características del producto» (SCP). El uso incorrecto de un medicamento puede abarcar la especie animal, especies mayores o menores, las indicaciones clínicas, la dosis y/o posología, esto conducirá a que el tiempo de espera no sea válido; el tiempo de espera o retirada establecido para la especialidad autorizada sólo será seguro si se respetan todas las indicaciones y posología autorizadas, así como la especie animal de destino. Cuando un medicamento veterinario se usa de manera «extra-label», se debe de reconocer que no existen datos adecuados para demostrar la seguridad para el consumidor de los productos alimenticios procedentes del animal tratado. El tiempo de espera establecido para un medicamento veterinario se basa en los estudios de depleción de residuos llevados a cabo según las condiciones de uso del medicamento veterinario (especie/tipo de animal, dosis, vía de administración), y asegura que los niveles de residuos en el animal destinado a consumo o en los productos alimenticios están por debajo de los MRLs fijados para un determinado principio activo farmacológico.

Cuando se cambia el modo de empleo o posología de un medicamento veterinario, o se usa en una especie o tipo de animal para el cual el medicamento no ha sido aprobado y por lo tanto se desvía del sumario de características del producto (SCP), el tiempo de espera como parámetro de seguridad alimentaria se invalida.

El uso «extra-label» de un medicamento veterinario, sin embargo, es una cuestión de interés para los veterinarios y para los ganaderos. Como ya se ha mencionado, el uso «extra-label» tiene lugar cuando el usuario de un medicamento veterinario no sigue todas las direcciones descritas en el etiquetado, es decir, la especie animal, las indicaciones (enfermedades u otras condiciones clínicas) y el nivel de dosis. El veterinario, algunas veces, se ve forzado a utilizar un medicamento veterinario para indicaciones clínicas no registradas y en casos de animales de consumo se ve forzado a establecer un tiempo de espera también no registrado. De cualquier forma, el uso no aprobado de un medicamento veterinario crea incertidumbre sobre la elección del tiempo de retirada.

En el marco de las «buenas prácticas veterinarias» (BPV), el uso de los medicamentos veterinarios es un problema esencial. Las BPV han sido definidas como «el uso propio y selectivo de un medicamento veterinario autorizado, es decir, de acuerdo con las directrices indicadas en el etiquetado, indicaciones permitidas cuando el diagnóstico ha sido establecido, teniendo siempre en cuenta el problema de los residuos que pueden originarse en el caso de animales productores de alimentos, así como también teniendo en cuenta el posible impacto ambiental». El concepto de BPV incluye una evaluación crítica de la calidad de la especialidad farmacéutica (eficacia y seguridad) y una reevaluación tras el registro (farmacovigilancia). La farmacovigilancia durante la comercialización de la especialidad farmacéutica incluye un seguimiento de la aparición de reacciones adversas, otros efectos secundarios, interacciones farmacológicas, aparición de resistencias para otros agentes quimioterapéuticos, falta de eficacia y también el seguimiento de un uso «extra-label».

La Directiva 2004/28/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, que modifica la Directiva 2001/82/CE, por la que establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios, en sus artículos 10 y 11 señala que los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para garantizar que, si no existen medicamentos veterinarios autorizados en un Estado miembro para una enfermedad de una especie no productora de alimentos o para tratar una especie productora de alimentos, el veterinario encargado pueda, de forma excepcional y bajo su responsabilidad personal directa, en particular para evitar sufrimientos inaceptables, tratar al animal afectado con:

- a) Un medicamento veterinario autorizado, en el Estado miembro de que se trate, para su uso en otra especie o para tratar otra enfermedad de la misma especie; o
- b) Si el medicamento considerado en la letra a) no existe bien
 - un medicamento de uso humano autorizado, en el Estado miembro de que se trate; o un medicamento veterinario autorizado en otro Estado miembro, para uso en la misma especie o en otras especies para la enfermedad de que se trate u otra enfermedad; o

- c) Si el medicamento considerado en la letra b) no existe, un medicamento veterinario preparado extemporáneamente por una persona autorizada para ello por la normativa nacional, con arreglo a una prescripción veterinaria.

El veterinario podrá administrar el medicamento personalmente o permitir que lo haga otra persona bajo la responsabilidad del veterinario.

En el caso de animales productores de alimentos, el sistema de cascada se llevará a cabo siempre y cuando el medicamento contenga exclusivamente sustancias activas contenidas en otro medicamento veterinario autorizado para animales destinados a consumo humano y el veterinario responsable de la administración deberá fijar un tiempo de espera adecuado que garantice que los alimentos procedentes de estos animales tratados no contengan residuos peligrosos para los consumidores, es decir cumplan los LMRs fijados en su caso. Se aplicará siempre y cuando las sustancias farmacológicamente activas del medicamento estén incluidas en los anexos I, II o III del Reglamento (CEE) número 2377/90 y el veterinario fije un tiempo de espera adecuado.

El veterinario deberá llevar un registro de todo el tratamiento del sistema de cascada, mencionando la fecha del examen clínico de los animales, la identificación del propietario, el número de animales tratados, el diagnóstico, los medicamentos recomendados bajo prescripción, las dosis administradas, la duración del tratamiento, así como los tiempos de espera a respetar antes del sacrificio del animal productor de alimentos. Este libro de registro estará a disposición de las autoridades competentes con fines de inspección por un período de al menos tres años (Anadón, 1998).

Límites máximos de residuos. Toda la reglamentación de la Unión Europea referente a los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal ha sido objeto de un esfuerzo importante de armonización. El objetivo que pretende esta Reglamentación es doble, por una parte asegurar un mismo nivel de protección de la salud en el conjunto de la Unión Europea y por otra parte eliminar los obstáculos sanitarios para liberalizar los intercambios de los alimentos de

origen animal. A la hora de evaluar los MRLs de los fármacos de uso veterinario, es del todo importante, como veremos posteriormente, el establecimiento del residuo marcador. Para tal fin, se debe tener conocimiento de si un determinado fármaco se metaboliza o no en las diferentes especies animales de destino. En ocasiones, el MRL fijado será exclusivamente para el fármaco inalterado y en otras representará la suma del fármaco inalterado y de sus metabolitos cuando los metabolitos formados sean sustancias con actividad farmacológica, microbiológica y/o toxicológica. El tiempo de espera marcará un factor de seguridad al objeto de cumplir los MRLs. Para un fármaco que sufre metabolismo, el tiempo de espera puede variar en animales sanos o en animales enfermos.

Para los medicamentos veterinarios, se ha publicado el Reglamento (CEE) número 2377/90 del Consejo, de 26 de junio, por el que se establece un procedimiento Comunitario para fijar los límites máximos de residuos (MRLs) o tolerancias de medicamentos veterinarios. En este Reglamento se contemplan cuatro Anexos para los principios activos componentes de los medicamentos veterinarios: Anexo I: incluye aquellos principios activos con MRLs establecidos; Anexo II: incluye aquellos principios activos que no necesitan fijarse sus MRLs; Anexo III: incluye aquellos principios activos con MRLs provisionales establecidos, y Anexo IV: incluye los principios activos que no pueden fijarse un MRL porque cualquier nivel de residuos es peligroso.

Para la fijación de los MRLs, los pasos a seguir principalmente son:

1. Identificación del residuo marcador: El concepto de «residuo marcador» se define como el residuo (fármaco inalterado y/o metabolitos) cuya concentración en un tejido declina en función del tiempo y la concentración representa el conjunto de todos los residuos presentes y cubiertos por el MRL. Con ayuda de los estudios farmacocinéticos, incluido el metabolismo, es necesario identificar para cada fármaco, el residuo marcador (compuesto padre y/o metabolitos) y también con la ayuda de técnicas analíticas sensibles determinar sus concentraciones en función del tiempo en los tejidos de los animales tratados que permitan un control práctico del cumplimiento del MRL establecido. Un MRL se establece con un valor numérico

referido a una sustancia(s) química denominada residuo marcador y a un producto alimenticio denominado tejido diana.

2. Determinación de los tejidos diana: Se denominan tejidos diana, los tejidos comestibles que presentan mayor afinidad por el fármaco y con más lenta eliminación, y se utilizan para controlar la presencia del residuo-marcador y sus niveles.

Se distinguen, en general: (a) los tejidos diana que permiten controlar los MRLs en las canales en las transacciones comerciales (músculo, grasa), y (b) los tejidos diana que permiten controlar los MRLs en el matadero (hígado, riñón).

Los MRLs constituyen una norma de seguridad alimentaria de tal importancia que la Unión Europea ha regulado mediante el Reglamento 90/2377/CEE, el establecimiento, de manera centralizada, de estos MRLs, que son aplicados al conjunto de todos los Estados miembros (Reglamento del Consejo 90/2377/CEE). Desde el 1 de enero de 1992, ningún Estado miembro puede acordar la autorización de un registro de un nuevo medicamento veterinario destinado a los animales productores de alimentos si no se ha establecido previamente el MRL comunitario para el residuo marcador. Para los fármacos antiguos comercializados antes del año 1992, se viene trabajando para establecer todos los MRLs que en principio debían haber sido ya fijados para el 1 de enero de 1996, pero por la complejidad del trabajo esta fecha se ha pospuesto hasta el 1 de enero del año 2000, fecha límite para la fijación de los MRLs para todos los fármacos antiguos [Guía de Solicitantes, 1990]. Para el caso de los productos derivados pirazólicos, nitroimidazoles, ácido arsanílico y fenilbutazona, la fecha límite para la fijación de los MRLs fue el 1 de enero de 1998 (Reglamento CE número 434/97 del Consejo).

EFFECTOS DE LOS RESIDUOS DE LOS MEDICAMENTOS CONTENIDOS EN LOS ALIMENTOS SOBRE LA SALUD

A) *Efectos farmacológicos agudos (toxicidad)*

Una evaluación de la toxicidad tiene muchas facetas relacionadas con las condiciones y características de exposición, incluyendo la frecuencia de exposición, la vía por la cual ocurre la exposición, y la dosis. La evaluación de la seguridad

usualmente se focaliza en las consecuencias adversas de la exposición repetida a lo largo de la vida. Por el contrario, la exposición única al uso de un fármaco ilegal se focaliza en los efectos agudos del fármaco. Con la exposición aguda, la dosis usualmente se reparte en un acontecimiento único, y la absorción es rápida. Los efectos agudos se definen como aquellos que ocurren o se desarrollan rápidamente tras la administración de sustancias químicas. Algunos ejemplos de efectos agudos se describen a continuación:

Alergenicidad: Las reacciones inmunológicas adversas pueden manifestarse de muchas formas, desde reacciones anafilácticas con riesgo para la vida hasta las más leves como son erupciones o sarpullidos. Existen reacciones adversas documentadas en personas consumidoras de alimentos contaminados con residuos (Paige *et al.*, 1997; Sundlof, 1989; Sundlof, 1994). Basados en el uso quimioterapéutico, los antibióticos penicilina y estreptomina y en menor grado la novobiocina y la oleandomicina de uso clínico en humanos parecen estar más inclinados a producir reacciones alérgicas. La creencia de que la mayoría de antibióticos aminoglucosídicos tienen poco o no tienen efecto alérgico es incorrecta, debido a que un número de casos humanos de alergia han ocurrido en humanos. Las reacciones con más frecuencia citadas son las reacciones alérgicas a los beta-lactámicos como la penicilina (Pulce *et al.*, 1991; Sundlof, 1989; Sundlof *et al.*, 1994). Otros fármacos incluyen los aminoglucósidos, sulfamidas, y en pocos casos, las tetraciclinas, que pueden causar reacciones alérgicas en personas sensibilizadas. Datos epidemiológicos y experimentales reportados indican que niveles de penicilina tan bajos como 5-10 UI (UI = 0,6 µg/ml) son suficientes como para producir una reacción alérgica en individuos previamente sensibilizados (Sundlof, 1989). Las reacciones adversas en el hombre se manifiestan por hinchazón o tumefacción severa de la piel, enfermedad del suero, shock y reacciones menos graves tales como erupciones o sarpullidos, asma y fiebre. Sin embargo, estas reacciones demuestran una alta variación individual, y es muy probable que algunos individuos alérgicos a estos fármacos puedan sufrir una reacción alérgica cuando se exponen a niveles de residuos de medicamentos en el alimento. Posiblemente, la razón por la que se han documentado pocos casos es que muchos de ellos puedan estar enmascarados por otras condiciones de salud, especialmente en poblaciones de ancianos.

Fármacos beta-agonistas: Uno de las más populares fármacos ilegales usados en animales productores de alimentos en los años noventa fue el compuesto beta-agonista, clenbuterol. Los beta-agonistas son una clase de compuestos que tienen marcados efectos fisio-farmacológicos. Estos compuestos producen respuestas específicas en una variedad de tejidos mediante la unión con alta afinidad y alta especificidad a receptores beta-adrenérgicos. La mayoría de los tejidos poseen receptores en proporciones variables. Los beta-agonistas son miembros de una clase farmacológica de fármacos que han demostrado eficacia como broncodilatadores, agentes repartidores y promotores del crecimiento en muchas especies de animales, incluyendo el ganado vacuno, ovejas, cerdos, aves y hombre. Las principales indicaciones en medicina humana son las enfermedades aéreas de obstrucción crónica tales como el asma y la bronquitis obstructiva crónica. Aproximadamente veinte diferentes beta-agonistas se comercializan a través del mundo. El clenbuterol fue aprobado en Europa para uso en veterinaria; sin embargo, el clenbuterol no ha sido nunca aprobado para uso en animales productores de alimentos en los EE.UU. Debido a los casos reportados de enfermedad por contaminación alimentaria e incluso muertes, la FDA ha prohibido la importación de clenbuterol en los EE.UU.

Los residuos de agentes beta-agonistas en tejidos animales (preferentemente hígado) destinados a consumo constituyen un riesgo potencial para la salud humana. La carne procedente de animales tratados con clenbuterol se ha encontrado que puede causar enfermedad y incluso la muerte de humanos. Los efectos tóxicos agudos son claros y predecibles, teniendo en cuenta el modo de acción de los compuestos beta-agonistas.

El clenbuterol ha sido implicado en Europa en varias crisis alimentarias. En 1990, un informe epidemiológico efectuado en España demostró que 135 personas presentaron signos de toxicidad tras consumir hígado de buey conteniendo residuos de clenbuterol (0,16-0,30 mg/kg) (Pulce *et al.*, 1991). Los síntomas clínicos consistieron en temblores musculares, palpitations cardíacas, nerviosismo, mialgia general, fiebre, náusea, escalofríos y vómitos. Un segundo episodio de intoxicación alimentaria por clenbuterol se reportó en Francia en 1991 y afectó a veintidós personas en ocho diferentes familias que consumieron hígado de ternera. Los pacientes sufrieron taquicardia y

tremores durante dos o tres días a dosis calculadas en 1-2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ (Martínez-Knavery, 1990). En 1994, el hígado de ternera estuvo de nuevo implicado en un caso que implicó a 127 personas en España. En 1995, el clenbuterol ($> 0,5 \text{ mg}/\text{kg}$) se aisló a partir de filetes de buey y en bistecs del cuarto trasero asociados con una crisis alimentaria implicando a 16 personas en Italia. El aspecto más significativo de estos casos es que el hígado de ternera fue la fuente principal de exposición, aunque posteriormente se implicara también al músculo de ternera (Brambilla *et al.*, 1997).

En 1996, en Italia se vieron implicadas en una crisis alimentaria 62 personas, las cuales se hospitalizaron en unidades de urgencia en dos hospitales. Los síntomas predominantes fueron tremor, taquicardia, palpitaciones y nerviosismo durante 10-28 horas. Todos los pacientes tomaron carne de vacuno procedente de una fuente común y presentaron los síntomas a los 10-30 minutos y otros a las 2-3 horas tras el consumo de la carne. Se concluyó que dosis terapéuticas ($0,8 \mu\text{g}$ de clenbuterol/kg p.c.) se ingirieron cuando los pacientes consumieron 20 g de carne; sin embargo, una comida normal supone 100 g de carne (cinco veces la dosis terapéutica) ($4 \mu\text{g}$ de fármaco/kg p.c.) y los signos cardiovasculares aparecen con este nivel (Brambilla *et al.*, 1997). Para establecer la ADI, se calculó a partir de un NOEL farmacológico (Woodward, 1997).

Antibióticos poliéteres ionóforos y efectos inotrópicos: Uno de los efectos más destacados que producen los antibióticos poliéteres ionóforos usados actualmente como coccidiostáticos es el efecto inotrópico positivo, causando varios cambios en el músculo miocárdico (principalmente alteraciones en el flujo de iones a través de las membranas) que dan lugar a una contractibilidad aumentada. Para algunos antibióticos poliéteres ionóforos se ha exigido como requerimiento para evaluar la seguridad alimentaria el llevar a cabo estudios por vía oral en el perro para identificar un NOEL para este efecto (por ejemplo, así se ha solicitado por parte de la EMEA para evaluar la monensina). Aunque los estudios de toxicidad general incorporando datos sobre bioquímica clínica, patología macroscópica y microscópica y medidas del electrocardiograma pueden ser de confianza para detectar la mayoría de los efectos toxicológicos sobre el sistema cardiovascular, se cuestiona si estas investigaciones detectarían un efecto farmacoló-

gico agudo sobre la función cardiovascular tal como la inotropismo cardíaco.

El potencial para producir un efecto inotrópico positivo en los consumidores como resultado de una ingestión de residuos de antibióticos poliéteres ionóforos resultar ser una preocupación particular en pacientes con enfermedades coronarias. Se ha sugerido que, aunque el efecto inotrópico inducido por el fármaco ocurriera no se espera que éste presentara un riesgo grave para la salud humana. Si un vaso coronario estuviera particularmente ocluido por una enfermedad, el empeoramiento del flujo resultante produciría en algún grado una hipoxia, que desencadenaría en un proceso de autorregulación, originando vasodilatación. Si la vasodilatación estuviera al límite, su capacidad para dilatarse tras la exposición a un poliéter ionóforo como el lasalocid sería inferior al de aquel vaso procedente de una persona normal. Por lo tanto, el lasalocid podría exacerbar la hipoxia en la alimentación del miocardio en vasos que están ocluidos parcialmente; la persona afectada subsecuentemente sufriría efectos adversos, tales como una angina, fenómeno que se ha denominado «coronary steal» (Pressman y Fahim, 1983).

La cardiotoxicidad causada por dosis letales agudas de lasalocid y un efecto inotrópico producido con dosis más bajas están probablemente relacionados con las propiedades de los antibióticos poliéteres ionóforos relacionadas con la disrupción del flujo iónico. Probablemente existe un mecanismo común para todos estos efectos del grupo de los agentes poliéteres ionóforos cuya exposición mixta a diferentes agentes pertenecientes a este grupo podría ser observada como potencialmente aditiva en cuanto a sus efectos sobre el corazón.

Efectos teratógenos: Otro efecto agudo que puede ocurrir como un resultado de exposición a residuos de fármacos en alimentos es un efecto teratogénico. Los defectos del desarrollo son un problema común en el hombre. Cada año aproximadamente un 7% de niños nacidos en los EE.UU. tienen defectos en el nacimiento. Los defectos congénitos son la causa de mortalidad entre los niños jóvenes.

Los agentes farmacológicos y químicos representan cerca del 6% de estos defectos humanos en el nacimiento, pero el

66% de todos los defectos congénitos son desconocidos. Más de cien agentes químicos se conoce poseen toxicidad sobre el desarrollo en al menos una especie de animales de laboratorio (De Sesso y Harris, 1996).

Aunque ha sido reconocida la teratogénesis de mamíferos desde tiempos históricos, hasta la tragedia de la talidomida, muchos científicos y la mayoría del público cree que el feto humano es protegido de los desafíos medioambientales. Determinar que un agente medioambiental o un residuo de fármaco tienen toxicidad humana sobre el desarrollo es una tarea muy difícil. Parte de la dificultad en atribuir a un agente químico la clasificación de teratógeno es por el hecho de que existe un plazo entre la exposición y la aparición de los defectos hasta el nacimiento o posteriormente en la vida.

Los efectos teratogénos son mayores cuando un órgano específico está en el estadio de más rápida diferenciación. Las alteraciones teratogénicas reflejan las alteraciones en la formación de las células, tejidos y órganos resultantes de alteraciones bioquímicas y fisiológicas. Una alteración teratogénica puede afectar la función y estructura de las células en desarrollo y tejidos. Los efectos teratogénicos no ocurren una vez que se han formado las células específicas, tejidos, sistemas fisiológicos o sistemas bioquímicos. El elemento crítico en la evaluación de la concentración a la cual un residuo de fármaco puede actuar como un teratógeno es el tiempo en que se aplica el fármaco durante la gestación. El bien documentado incidente originado por la talidomida implicó a un número de niños en Europa como un testimonio directo de lo que puede ocurrir cuando un fármaco o agente químico se administra durante la gestación produciendo un efecto tóxico sobre el embrión o feto durante una fase crítica del período de gestación (Klaassen, 2001).

Los agentes teratogénos son activos a dosis muy bajas, y aun tras una breve exposición durante un período crítico del desarrollo, lo que puede originar una deformación que dura a lo largo de la vida. El peligro asociado con los agentes teratogénos difiere de las alteraciones toxicológicas, que son cambios degenerativos que afectan a cualquier sistema que ha sido ya formado y puede ocurrir en cualquier tiempo durante el desarrollo.

B) *Efectos crónicos (Carcinogénesis)*

Riesgo de cáncer por la exposición a residuos de fármacos animales: No está permitido en alimentos ningún residuo de un fármaco animal destinado para consumo humano si el fármaco o su residuo se sabe que induce cáncer cuando se ingiere por el hombre o el animal. Los residuos de fármacos o agentes químicos que se encuentran en los alimentos son regulados de tal forma que concentraciones bajas que pueden aparecer en los alimentos raramente poseen a largo plazo peligro sobre la salud de los consumidores. Sin embargo, los efectos crónicos tales como carcinogénesis como resultado de la exposición a residuos de fármacos en los alimentos son particularmente difíciles de detectar. Teóricamente cualquier cantidad de un carcinógeno puede conducir al desarrollo de un tumor en algunos individuos si se da a una suficiente población amplia y durante un suficiente largo período de latencia.

El uso de datos procedentes de bioensayos animales para evaluar cuantitativamente el riesgo de cáncer en humanos ha sido criticado debido a las incertidumbres inherentes en la extrapolación a partir de los animales al hombre (Mantel y Scheniderman, 1975; Munro y Krewski, 1981).

Para eliminar algunas de estas incertidumbres, los investigadores están intentando usar datos epidemiológicos humanos para evaluar cuantitativamente los riesgos de cáncer en el hombre. El uso de datos epidemiológicos tiene muchas ventajas, debido a que el hombre es directamente evaluado, los niveles de exposición relevantes y las vías de exposición pueden ser estudiadas. Desafortunadamente, los estudios epidemiológicos son muy limitados y generalmente son de un número pequeño de personas expuestas, por lo que existe un poder estadístico bajo para identificar un efecto, es imprecisa la evaluación de la exposición, así como también es insuficiente el seguimiento dado el período de latencia requerido para una enfermedad crónica tal como el cáncer. Los estudios en el hombre están sujetos a muchas más incertidumbres y variables no controladas que las situaciones experimentales controladas y que implican animales homogéneos genéticamente. Generalmente, los roedores están expuestos a altas concentraciones de un carcinógeno sospechoso a niveles de dosis constantes. Esto es una diferencia en el escenario que ocurre en el hombre donde la exposición a una

sustancia es intermitente durante un período de vida e igualmente no es similar con una exposición ocupacional de niveles bajo continuos de agentes químicos. También, actualmente, no existen mecanismos para predecir las grandes variaciones individuales frecuentemente observadas en respuestas de humanos a agentes carcinógenos.

Los compuestos que son carcinógenos y genotóxicos frecuentemente dan lugar a dificultades en la evaluación toxicológica cuando están presentes a bajos niveles en los alimentos. Históricamente se ha asumido como teóricamente posible que una molécula simple de un carcinógeno podría causar una mutación y consecuentemente podría conducir a cáncer. Sin embargo, la carcinogénesis es un proceso de multi-pasos (Figura 3), que puede estar afectado por los agentes químicos en un número de vías.

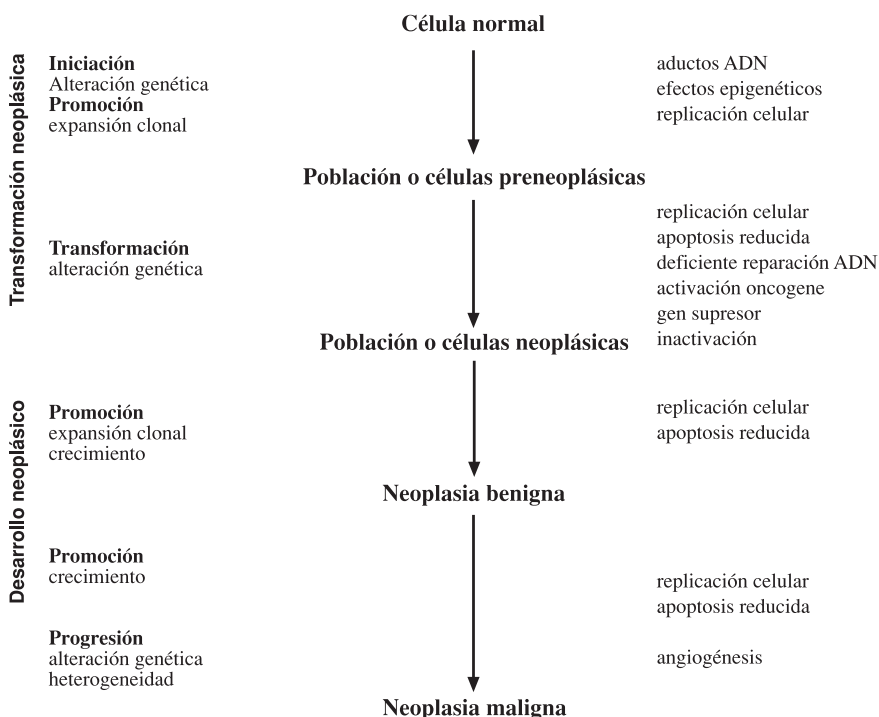


Figura 3. Secuencia de carcinogénesis.

Un carcinógeno se define de una forma amplia, como un agente que incrementa la aparición de neoplasmas en los animales de experimentación o en el hombre (Williams y Iatropulus, 2001). Los carcinógenos se pueden categorizar como genotóxicos, es decir, aquellos que afectan al ADN (y pueden ser reactivos o no reactivos con el ADN) o no genotóxicos (epigenéticos), de acuerdo a diferentes criterios (Williams, 1992; Williams y Iatropulus, 2001). En la evaluación de la evidencia para un efecto carcinogénico de un agente xenobiótico, el criterio que aún se usa fue el desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1974), que incluye principalmente la inducción de un tipo(s) de neoplasmas no encontrados en los controles o un incremento en animales expuestos de un tipo(s) de neoplasia encontrado en los controles. Además, la aparición temprana de lesiones pre-neoplásicas ha sido considerado como evidencia de potencial carcinogénico (Williams, 1999). Los hallazgos de inducción de neoplasias malignas con unos períodos de latencia cortos en más de una especie animal, y en varios órganos son altamente sugestivos de un modo de acción ADN-reactivo. Por otra parte, la inducción de tumores en solo algunos órganos, tales como los órganos endocrinos es sugestivo de un modo de acción no genotóxico (Williams y Iatropulus, 2001). Actualmente se está examinando cómo evaluar las dificultades que presentan bajos niveles en los alimentos de carcinógenos genotóxicos ADN-reactivos, algunos de los cuales prácticamente no pueden ser eliminados de la dieta humana. Mientras el principio de ALARA (as low as reasonably achievable) se aplica ampliamente para todas las sustancias en el alimento que son carcinógenas y genotóxicas, no toma en consideración la potencia carcinogénica y por lo tanto no permite priorizar en base a una preocupación o un riesgo potencial. En ausencia de datos de dosis-respuesta para la carcinogenicidad, es posible una evaluación basada en la comparación con un apropiado umbral de toxicidad (TTC, threshold of toxicological concern). Cuando están disponibles los datos de carcinogenicidad a partir de bioensayos animales, un análisis muy útil son los márgenes de exposición (MOEs, margins of exposure), los cuales pueden usarse para comparar los datos de potencia en animales con los escenarios de exposición en el hombre. Se pueden usar dos puntos de referencia de la relación dosis-respuesta para el cálculo del MOE, el valor T25 (dosis diaria en mg/kg p.c. que induce un incremento de un 25% la incidencia tumoral), que se deriva de la extrapola-

ción linear y la BMD10 (benchmark dose) que se deriva de un modelo matemático de datos de dosis-respuesta. Estas dos aproximaciones se pueden aplicar para carcinógenos genotóxicos presentes en los alimentos y para todas las sustancias carcinógenas genotóxicas ADN-reactivas (O'Brien *et al.*, 2006).

Efectos microbianos de los residuos de antibióticos en los alimentos de origen animal sobre la salud humana: Los residuos de antibióticos son compuestos que están presentes en los tejidos comestibles del animal como consecuencia del tratamiento del animal con el antibiótico. Estos residuos pueden abarcar el fármaco inalterado y/o el compuesto(s) resultante del metabolismo del fármaco. La formación del residuo del fármaco es función de la especie animal y de su metabolismo, el fármaco, la formulación, la dosis, el modo de administración y el tiempo tras la administración del fármaco. Mientras que las aproximaciones en la evaluación del riesgo por las agencias pueden variar, los objetivos de la evaluación abarcan tres aspectos básicos y decisiones: (1) la ingestión segura de la concentración cuantificada en términos de una ingesta diaria admisible (ADI) de residuos durante toda la vida de un individuo sin que aparezcan efectos adversos sobre la salud; (2) el límite máximo de residuos (MRL; denominado en los EE.UU., «Tolerancia» o nivel permitido en tejidos comestibles procedentes de animales tratados y a ser consumidos por el hombre, y (3) el tiempo de espera necesario tras la administración del fármaco para que los residuos estén por debajo del MRL de forma que los animales pueden entrar en la cadena alimentaria para su consumo seguro por el hombre.

La ADI está basada en un conjunto de evaluaciones de seguridad toxicológica que tienen en cuenta la exposición aguda y a largo plazo por la ingestión de residuos de fármacos y el impacto potencial sobre el hombre. Estos impactos pueden incluir toxicidad sistémica, carcinogenicidad, mutagenicidad/genotoxicidad, toxicidad sobre la reproducción, toxicidad sobre el desarrollo, teratología, cardiotoxicidad, y en el caso de agentes antibióticos, la seguridad para la microflora intestinal. Se seleccionan un rango de dosis y se ensayan hasta identificar una dosis sin efecto (NOEL) cuantificada en términos de mg/kg p.c. en animales. Casi invariablemente, el NOEL se divide por factores de seguridad adicionales (a menudo incrementos de 10), como apropiado, que tiene en cuenta la incer-

tidumbre en la extrapolación de la seguridad en animales para la seguridad del hombre, así como también cualquier limitación del estudio (por ejemplo, número de animales usados, variabilidad de poblaciones sensibles, etc.). A continuación se determina la ADI como un estimado conservador de la ingestión segura para el hombre basado en la ADI más baja entre una batería de estudios de seguridad toxicológica y aplicando un factor(s) de seguridad. La ADI proporciona la base para determinar el MRL del fármaco en productos comestibles procedentes de los animales tratados. La aproximación reguladora usada para asignar los MRLs para tejidos comestibles, leche y huevos, depende de la Agencia Reguladora. Básicamente, la aproximación tiene en consideración la cantidad de residuo en los alimentos procedentes de la especie animal que puede ser consumida sobre la base diaria y consumo mantenido del fármaco inferir a la ADI (Cerniglia y Kotarski, 2005).

El Comité de Swann de Gran Bretaña (1968) identificó el desarrollo de resistencia como la preocupación principal, particularmente cuando se usan antibióticos a niveles subterapéuticos como agentes promotores del crecimiento, aunque este Comité no se expresó con respecto a los residuos cuyas preocupaciones se focalizaron en las modificaciones generales de la ecología bacteriana en el intestino humano y en la debilidad del denominado efecto barrera. Esta barrera protectora, ejercida por la flora gastrointestinal, previene la invasión por patógenos microbianos del intestino. El efecto barrera puede ser debilitado o destruido por sustancias con actividad antimicrobiana, tales como los residuos encontrados en los alimentos de origen animal conduciendo a la colonización por agentes patógenos, o en circunstancias extremas, por organismos adventicios que normalmente no se tienen en cuenta como patógenos en el hombre (Gorbach *et al.*, 1993).

No existe gran evidencia de que los antibióticos, al menos cuando están presentes como residuos o cuando se administran en alimentos o piensos a concentraciones próximas a las encontradas como residuos, causen morbilidad en animales o en el hombre. Mientras estudios *in vitro* han demostrado alguna evidencia para la selección de resistencia (Lebek y Egger, 1989), experimentos con ratones gnotobióticos han evidenciado sólo un incremento en el número y proporción de bacterias resistentes (Corpet y Lumeau, 1989). Estudios en voluntarios

humanos no han proporcionado datos concluyentes aunque el 95% de los sujetos normales estudiados tenían en las heces *Enterobacteriaceae* resistentes a oxitetraciclina; 2-20 mg oxitetraciclina/día administradas oralmente no ocasionaron efectos importantes sobre la composición de la flora, aunque 2 gramos/día eliminaron gérmenes anaerobios dominantes y *Enterobacteriaceae* susceptibles (Tancredo y Barakat, 1989). Efectos similares sobre las *Enterobacteriaceae* se han constatado con la doxiciclina y eritromicina mientras que varias quinolonas originaron una disminución importante de estas poblaciones (Nord y Edlund, 1990).

Lincosamidas tales como clindamicina pueden inducir enterocolitis pseudomembranosa en el hombre originada por el *Clostridium difficile* toxigénico. Estudios de implantación de flora humana a ratones tratados con clindamicina han demostrado que el fármaco puede romper los efectos barrera y desarrollar enterocolitis pseudomembranosa. Sin embargo, las concentraciones usadas fueron relativamente altas (0,3 y 3 mg/ml de agua de bebida) y excedían a las que se encuentran normalmente como residuos en los alimentos de origen animal (Rai-*baud et al.*, 1980).

A diferencia de los ensayos de toxicidad estándar no existen acuerdos sobre los ensayos validados y directrices para detectar efectos microbiológicos adversos por los residuos. Sin embargo, se han desarrollado métodos para evaluar los efectos de los compuestos antimicrobianos sobre la microflora intestinal humana:

a) *Métodos in vitro*: Se han desarrollado un número de modelos *in vitro* y estos difieren mucho en complejidad. Entre estos métodos tenemos la incubación anaeróbica a corto plazo (1-4 horas) de suspensiones fecales, la determinación de la CMI en cultivos puros, los sistemas de cultivos semi-continuos y continuos, los modelos intestinales simulados y el cultivo alimento-lote intestinal. Estos tipos de sistemas mimetizan algunas de las condiciones encontradas en el tracto gastrointestinal humano y son sensibles a pequeñas alteraciones en las condiciones del cultivo. Además, las condiciones encontradas en estos sistemas pueden ser directamente comparadas con las encontradas *in vivo* o en muestras fecales humanas (Rummey y Rowland, 1992; Corpet, 1992; Cerniglia y Kottarski, 2005).

b) Métodos *in vivo*: Entre estos métodos tenemos:

- Estudios en animales experimentales: Se realizan en animales de laboratorio. Es difícil de evaluar el significado de los efectos sobre la población bacteriana normal en estos animales en términos de lo que puede ocurrir en el hombre. Se usan animales gnotobioticos, usualmente roedores que están libres de agentes patógenos, a los que se implanta la flora intestinal a partir de otra especie es decir flora intestinal humana. Tales animales pueden ser dixénicos, que se implantan con dos cepas isogénicas de una bacteria, o que pueden estar implantados con una flora intestinal humana actual denominada flora humana asociada a los animales (HFA) (Corpet, 1993). Estudios son económicos, menos difíciles de llevar a cabo que en voluntarios humanos, y más fácilmente controlables. Sin embargo, la fisiología y metabolismo de roedores son diferentes que los del hombre (Corpet, 1992, 1993, Cerniglia, 1995, Cerniglia y Kotarski, 2005) y tales factores deben ser tomados en consideración, ya que los efectos relacionados con los fármacos deben ser separados de los efectos relacionados con el hospedador.
- Estudios en voluntarios humanos: Estos estudios son difíciles de llevar a cabo por diversas razones, y no menos debido a consideraciones éticas que implican el llevar a cabo investigaciones en el hombre usando medicamentos destinados para uso animal, incluso si el mismo fármaco está autorizado para su uso en el hombre. No obstante, estos estudios se realizan aunque son menos económicos, y generalmente se experimentan en un pequeño número de sujetos. Esto tiende a sobre-enfatizar la variabilidad en las poblaciones fecales resistentes. Tales estudios son también difíciles de controlar, así como también difíciles de establecer y controlar las dietas e ingestas de fármacos de los individuos participantes (Woodward, 1992; Corpet, 1993).

Los residuos de antibióticos presentes en los alimentos pueden producir modificaciones de la flora intestinal del consumidor. Los antibióticos pueden destruir ciertas bacterias de la flora intestinal o disminuir su aptitud de proliferación (menor velocidad de crecimiento, menor afinidad para un sustrato nutricional y menor adhesión). La alteración de ciertas poblaciones bacterianas que forman parte de la flora normal intes-

tinal (disminución de ciertas poblaciones bacterianas en favor de otras) origina el fenómeno denominado «descenso de las barreras microbiológicas» o «disminución de la resistencia a la colonización» (Tancrede, 1989; Tancrede y Barakat, 1989). El efecto barrera, o resistencia a la colonización, es un efecto fisiológico básico, ya que es una acción antagonista que ejerce la microflora frente a ciertas bacterias, especialmente aquéllas que proceden del exterior. La barrera de colonización es una función de la flora intestinal normal que limita la colonización del colon por microorganismos exógenos. La capacidad de algunos fármacos antimicrobianos para desorganizar esta barrera está bien establecida y se conoce que tiene consecuencias sobre la salud humana. El incremento de la población(s) de bacterias resistentes en el tracto intestinal que es o son insensibles al fármaco a ensayo u otros fármacos antimicrobianos, es el resultado de un efecto debido a la adquisición de resistencia por microorganismos que fueron previamente sensibles o a un incremento relativo en la proporción de microorganismos que son ya menos sensibles al fármaco.

El debilitamiento de las barreras microbiológicas puede tener varias consecuencias de desigual importancia para la salud individual o pública (Tancrede *et al.*, 1977):

1. Una bacteria patógena, en tránsito o presente en pequeño número, puede volverse dominante en el ecosistema digestivo, causando una infección grave (*Salmonella*, *Clostridium*, *Campylobacter* sp). Así, tratamientos terapéuticos mal llevados a cabo pueden favorecer una salmonelosis en el consumidor cuya alimentación está contaminada.

2. Una bacteria oportunista, potencialmente patógena para ciertos individuos sensibles, puede aumentar en número en el intestino, aumentando el riesgo de infección para el individuo afectado y el riesgo de dispersión en la población. Los microorganismos responsables son enterobacterias, pseudomonas, enterococos, estafilococos y levaduras. Las personas sensibles pueden ser los pacientes de cáncer inmunodeprimidos por la quimioterapia, y las mujeres con infecciones urinarias crónicas.

3. Una bacteria resistente a los antibióticos puede ser seleccionada por un residuo antibiótico (directamente por la

eliminación de la bacteria sensible correspondiente, o bien indirectamente por el debilitamiento de las barreras). Las bacterias no patógenas resistentes a los antibióticos no son peligrosas. Sin embargo la gravedad de las infecciones por bacterias oportunistas está muy aumentada por las resistencias. Además estas resistencias pueden ser transmitidas a bacterias patógenas si su soporte genético es movilizable (plásmido, transposón).

4. El equilibrio de la flora intestinal puede ser modificado de manera significativa, aunque probablemente sin consecuencias graves. Así, un antibiótico puede aumentar la densidad de una población bacteriana sin peligro conocido (por ejemplo, *Bifidobacterium* o *Eubacterium* sp.) o bien volverse más resistente al antibiótico. Por último, el metabolismo de ciertas moléculas por la flora intestinal podría también ser modificado por los residuos, sin consecuencias adversas (Gorbach, 1993).

El posible papel de los residuos en los alimentos de origen animal permanece hipotético si se compara con otros factores como la «selección directa» que aparece tras el tratamiento del hombre con antibióticos, o la «transmisión directa» de bacterias resistentes del animal al hombre. Existen diferentes grupos de antimicrobianos aprobados para uso en los animales destinados a consumo humano. Estos poseen diferentes valores de MRLs para los distintos tejidos-diana. Los MRLs se establecen en base a los estudios toxicológicos, de residuos y de metabolismo. Los ensayos toxicológicos se diseñan con el fin de determinar la dosis a la cual el compuesto produce un efecto adverso en ensayos con animales y a una dosis a la cual el producto no produce un efecto adverso (NOEL).

La dosis terapéutica de antibióticos puede causar efectos adversos sobre la ecología de la microflora intestinal. Los efectos adversos de los antimicrobianos constituyen una preocupación porque juegan un papel importante, ya que la microflora intestinal juega una función en el mantenimiento de la salud del individuo. También la perturbación de la microflora intestinal puede comprometer la eficacia de otras terapias con fármacos y por lo tanto afectar adversamente a la salud pública. La mayoría de los estudios de fármacos antimicrobianos y sus

efectos sobre la microflora intestinal se han llevado a cabo con niveles terapéuticos. A diferencia de los efectos negativos de los dosis terapéuticas, antibióticos que suelen estar bien documentados, el efecto de niveles bajos (es decir, de ppb a ppm) de antibióticos sobre la perturbación de la microflora intestinal no está definido. Es posible que dosis bajas de agentes antimicrobianos, tales como esos encontrados como residuos en alimentos, pudieran alterar la actividad enzimática intestinal y tener un efecto sobre ciertas hormonas y fármacos, ya que en la mayoría de los casos las dosis más bajas a las que aparecen las perturbaciones de la microflora intestinal no han sido determinadas.

Con el fin de asegurar la seguridad alimentaria, el CVM-FDA publicó en 1993 una directriz considerando un conjunto de datos a partir de un gran número de compuestos y determinaron que la «concentración máxima segura» de 1 ppm en una dieta total de adultos de 1,5 kg/día, esto equivale a una dosis máxima de un residuo de antibiótico de 1,5 mg/día o 0,025 mg/kg p.c. El CVM-FDA concluyó que este nivel de un residuo antimicrobiano en alimento no produciría efectos sobre la microflora intestinal (U.S. Food and Drug Administration, 1993). El CVM-FDA consideró que los efectos de los antibióticos sobre las bacterias del colon se minimizan por el gran número e índice de crecimiento bajo de estas células y que todos los estudios llevados con antibióticos soporta 1 ppm como nivel seguro (Paige *et al.*, 1997).

Para algunos fármacos, las propiedades microbiológicas de los residuos pueden ser más significantes que las propiedades toxicológicas. Por ejemplo, muchos fármacos antimicrobianos pueden tener un potencial para perturbar la flora intestinal humana o para desorganizar el efecto barrera que ello ejerce, permitiendo el ingreso de bacterias potencialmente patógenas en el tracto gastrointestinal. Estos efectos pueden ser estudiados usando una variedad de modelos experimentales, que pueden ser tomados en consideración para el cálculo del valor de ADI (Woodward, 1998). Para determinar si los residuos de un agente y/o sus metabolitos son activos microbiológicamente frente a gérmenes representativos de la flora intestinal se tiene que calcular la CMI a partir de los géneros de bacterias intestinales entre las que están el *E. coli* y especies de *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterococcus*,

Eubacterium (Collinsella), *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus/Peptococcus*. Los datos de CMI₅₀ (metodología de dilución en agar) se necesitan presentar en al menos diez cepas de cada una de estos grupos bacterianos. Todas las cepas ensayadas necesitan ser aisladas recientemente a partir de muestras fecales obtenidas a partir de voluntarios de ambos sexos que no han experimentado síntomas de diarrea en las cuatro semanas precedentes a la recogida de las muestras y no han sido tratados con ningún antibiótico durante tres meses antes de la recogida de las muestras.

El tracto gastrointestinal humano consiste de varias secciones conteniendo diferentes ecosistemas microbiológicos. El estómago es un medioambiente hostil para los microorganismos debido a su bajo pH y su actividad enzimática. En la parte más superior del intestino delgado, las concentraciones de bacterias son de 10^4 a 10^5 ufc/ml (Simon y Gorbach, 1986). Las concentraciones de bacterias gradualmente incrementan distalmente a aproximadamente 10^{11} ufc/ml en el intestino grueso, próximo al número que puede encontrarse en la masa del intestino grueso. El control de la flora intestinal es necesario para una buena salud; el crecimiento de especies individuales está limitado debido a la competición por el espacio mucosal y los nutrientes. Esta competición también inhibe la colonización por patógenos.

La relación entre el hospedador y la microflora intestinal es simbiótica. Las bacterias del intestino humano ingieren nutrientes y secreciones intestinales y juegan un papel importante en el metabolismo de sustratos endógenos y fármacos y en la síntesis de vitaminas (Simon y Gorbach, 1986). La composición bacteriana de la microflora intestinal es relativamente estable; sin embargo la actividad metabólica de los organismos puede ser fácilmente alterada. Los compuestos que sufren circulación entero-hepática están particularmente afectados por las alteraciones metabólicas de la microflora. Estos incluyen los compuestos naturales tales como los estrógenos, vitaminas, colesterol, protoporfirina, y ácidos biliares, y fármacos tales como digoxina, morfina, rifampina, prometazina y colchicina (Simon y Gorbach, 1986).

La digoxina se metaboliza en el intestino por el microorganismo intestinal *Eubacterium lentum*. Los antibióticos tetraciclina o eritromicina, disminuyen mucho la capacidad de esta

bacteria para metabolizar la digoxina. Los niveles séricos de digoxina aumentan de un 30 a un 100% en un estudio llevado a cabo en individuos que toman niveles terapéuticos de antibióticos (Carman *et al.*, 1993). La elevación de los niveles séricos de digoxina puede originar una toxicidad aguda por digitálicos.

Otro ejemplo son los esteroides sintéticos y semisintéticos. El papel de la microflora intestinal en el metabolismo de los estrógenos es complejo. En 1973, el uso de rifampina estuvo asociado con el fallo de los contraceptivos orales (Lindenbaum *et al.*, 1981). Desde este tiempo, otros antibióticos tales como ampicilina, amoxicilina, tetraciclina, cloranfenicol y sulfamida, se ha reportado causan fallos de los contraceptivos orales (Tikkanen *et al.*, 1973).

ANÁLISIS DEL RIESGO DE LOS RESIDUOS DE LOS ANTIBIÓTICOS EN LOS ALIMENTOS

En el curso de los últimos años, la problemática de los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos ha ido evolucionando. En un principio se tenía el concepto de «residuos cero», pero hoy en día, por el perfeccionamiento de los métodos de análisis cuantitativos, es posible detectar cantidades de residuos muy pequeñas del orden de partes por billón, y así surgieron, en base a los datos toxicológicos, los MRL.

Cada sustancia farmacológicamente activa debe ser estudiada desde el punto de vista de su significancia toxicológica, al objeto de establecer el NOEL y en consecuencia la ADI para el hombre. Los datos toxicológicos se usan no solo para caracterizar las propiedades biológicas de la molécula, sino también para identificar un NOEL adecuado, el cual a su vez es usado para calcular la ADI, la cantidad que si se consume sobre toda la vida del hombre no tendrá efectos adversos sobre el consumidor (JECFA, 1957). Los MRLs a continuación se elaboran a partir de este ADI a través del conocimiento de la cinética de depleción del fármaco en el animal o su leche, y con referencia a los valores de ingesta estándar para tipos particulares de alimentos. La ADI debe ser compatible con los MRLs y son valores claves de protección para el consumidor frente a los

residuos potenciales de medicamentos veterinarios presentes en los alimentos. La identificación de los NOELs, el cálculo de los valores ADI y el establecimiento de los MRLs es un proceso científico complejo, implicando la toxicología, farmacología, microbiología, cinética de residuos y química analítica, pero el MRL se establece en una magnitud que asegura que la ADI no se excederá por el consumidor cuando ingiera productos de origen animal (Woodward, 1999) (Tabla 12).

Tabla 12. Pasos a seguir para fijar un MRL

-
- 1.º Toxicología
 - 2.º NOEL en el animal, mg/kg p.c.
 - 3.º ADI para el hombre, mg/kg p.c., teniendo en cuenta factor de seguridad (entre 100 y 1.000).
 - 4.º MRL, microgramo/kg o mg/kg, teniendo en cuenta el peso corporal del hombre (60 kg) e ingestas alimentarias (*).
-

(*) **Grandes animales:** músculo 300 g, hígado 100 g, riñón 50 g, grasa 50 g (en caso de los cerdos, 50 g de piel + grasa en proporciones naturales).

Leche: 1.500 g.

Aves: músculo 300 g, hígado 100 g, riñón 10 g, piel + grasa 90 g en proporciones naturales.

Huevos: 100 g.

Pescado: músculo 300 g + piel en proporciones naturales.

Miel: 20 g.

La garantía de la seguridad de los residuos potenciales de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal invoca a un análisis pormenorizado de los riesgos. El punto de partida de cualquier evaluación del riesgo es identificar todo peligro o efecto adverso, incluso teórico, que puede ser originado por el consumo de un alimento (carne, leche o huevos) conteniendo residuos de un medicamento veterinario. El riesgo se define como la casualidad o la probabilidad de que ocurra un peligro potencial como resultado del consumo de un alimento (carne, leche o huevos) conteniendo residuos. El riesgo es función de dos parámetros, la peligrosidad de la sustancia química, es decir su toxicidad, y el nivel de exposición al que estaría sometido el consumidor. La evaluación del riesgo conlleva una serie de fases a seguir (Tabla 13), y se concretiza con el establecimiento del MRL.

Tabla 13. Fases de la Evaluación del Riesgo

<i>Comunicación del riesgo, comunicación eficaz del proceso y caracterización del riesgo</i>		
<i>Investigación del riesgo</i>	<i>Evaluación del riesgo</i>	<i>Manejo del riesgo</i>
— Conocimiento de la relación mecánica entre las fuentes de los fármacos, exposición, dosis y respuesta.	— Identificación de la peligrosidad. — Exposición, dosis y evaluación de la respuesta. — Evaluación de la exposición. — Caracterización del riesgo. — Identificación de las necesidades de investigación.	— El manejo del riesgo incorpora los resultados de la caracterización del riesgo y las consideraciones sobre la salud pública, económicas, sociales y políticas.

La gestión del riesgo reviste un carácter más político, en relación con las selecciones del grupo. Además, la evaluación del riesgo tiene en consideración otros factores tales como la jerarquización de las prioridades, la relación coste/eficacia de los métodos de control y consideraciones socio-económicas. Por último, la comunicación del riesgo exige intercambios de información entre las autoridades responsables del análisis del riesgo y el conjunto de las personas implicadas. A tal efecto interviene la «Agencia Europea del Medicamento» (EMA) y el «Comité Conjunto Aditivos Alimentarios» (JECFA). Estos organismos internacionales tienen como fin ayudar a la evaluación del riesgo a los países que lo necesiten, evitar la dispersión de los esfuerzos científicos, llevar a cabo una armonización favorable para una protección homogénea de la salud pública, y favorecer los intercambios internacionales. Por ejemplo, el Comité JECFA, es un Comité científico de expertos independientes que participan a título de su competencia en la evaluación del análisis del riesgo de los residuos de los medicamentos veterinarios en los alimentos (FAO/WHO, 1991-1993; FAO/WHO 1989-1994). El Comité del *Codex Alimentarius* sobre residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos, compuesto de delegaciones de los Estados asociados, asume la gestión del riesgo. El *Codex Alimentarius* dicta las normas alimentarias internacionales sobre la base de las recomendaciones del Comité JECFA. Una iniciativa unánime apunta a no asociar los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos con un riesgo «socialmente aceptable».

La evaluación del riesgo de la presencia de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos se realiza tomando en cuenta cuatro etapas [FAO/WHO 1991-1993; FAO/WHO 1989-1994]:

1. Identificación de los residuos presentes en los alimentos capaces de inducir efectos adversos sobre la salud del consumidor: sustancia activa inalterada administrada al animal y sus posibles metabolitos o productos de su biotransformación. A menudo, por existir muy bajos niveles de residuos en los tejidos es difícil identificarlos y cuantificarlos y por tanto evaluar su toxicidad.

2. Caracterización de la peligrosidad de los residuos: el conocimiento de la naturaleza de los potenciales efectos adversos para el consumidor viene dado a partir de estudios toxicológicos *in vitro* e *in vivo*, en animales de experimentación. También datos epidemiológicos en el hombre que caractericen los efectos adversos deben tomarse en consideración, aunque en casos de efectos idiosincrásicos y de efectos alérgicos éstos deben tomarse con precaución. Este método de caracterización de la peligrosidad no adapta vínculos de «casualidad» entre la ingestión acumulada de bajos niveles de residuos de medicamentos veterinarios y los efectos crónicos adversos. Los vínculos de casualidad suelen ser muy difíciles de establecer, por ejemplo para los fármacos beta-agonistas.

Los estudios realizados en animales de experimentación juegan un papel principal. Estos estudios toxicológicos implican una batería de ensayos con el fin de evidenciar toxicidad aguda, toxicidad subcrónica y crónica, mutagénesis y carcinogénesis, toxicidad sobre la reproducción y teratogénesis, otros estudios toxicológicos relevantes así como también estudios farmacocinéticos incluyendo el metabolismo y estudios de efectos farmacológicos. Estos ensayos proporcionarán datos que tras ser sometidos a un análisis estadístico permiten fijar la dosis umbral de toxicidad y el NOEL. La principal dificultad reside en la extrapolación del NOEL observado en el animal al establecimiento de la ADI para el hombre. Si no se disponen datos sobre el metabolismo del fármaco en el hombre, se impone el respetar un postulado de prudencias. Las deficiencias de conocimientos científicos así como deficiencias metodológicas también se ven perfectamente compensadas en las

etapas de la evaluación del riesgo teniendo en cuenta los «principios de precaución». Así, valores del factor de seguridad comprendidos entre 100 y 1.000 se aplican al NOEL en función del potencial tóxico del fármaco o sustancia activa y de la calidad científica de las informaciones toxicológicas disponibles (Anadón y Martínez-Larrañaga, 1998). En esta etapa es fundamental conocer la relación dosis-respuesta de los estudios toxicológicos y farmacológicos.

Los ensayos *in vitro* pueden aportar datos muy útiles y principalmente ayudan a comprender mejor los mecanismos de la acción tóxica de las sustancias estudiadas. Los ensayos *in vitro* principalmente van dirigidos a limitar el uso de animales, pero en la actualidad aún no pueden ser alternativa a estudios *in vivo*, muchos ensayos *in vitro* aún no han sido validados. Por ejemplo, en el caso particular de la evaluación del riesgo microbiológico de un residuo de un fármaco antimicrobiano por su eventual impacto sobre la flora intestinal del consumidor, tenemos el grave problema de la validación del ensayo elegido, Hoy en día, el ensayo más ampliamente utilizado es el modelo *in vivo* del ratón axénico al que se implanta la flora intestinal humana. Para el caso de los fármacos antimicrobianos, para determinar el NOEL deben considerarse también ensayos *in vitro* de actividad frente a especies bacterianas relevantes de la flora intestinal humana (Cerniglia y Kotarski, 2005).

3. Evaluación de la exposición para el consumidor: las cantidades de residuos de medicamentos en los alimentos de origen animal que potencialmente pueden ser ingeridos por los consumidores son difíciles de evaluar con precisión. Realmente son escasos los estudios sobre ingestas alimentarias validadas y son muy diversos los datos que se tienen sobre hábitos alimentarios según regiones geográficas, hecho que no permite efectuar un análisis global satisfactorio. Por todo ello, el método utilizado se basa en la extrema prudencia. Sin conocer con realidad las raciones de dieta consumidas, lo que se hace es sobreestimar ampliamente las posibilidades de la ingesta alimentaria. La ración diaria estándar internacional para un hombre de 60 kg es la siguiente: músculo 300 g, hígado 100 g, riñón 50 g, grasa y piel 50 g, leche 1,5 litros, huevos 100 g, miel 20 g, y pescado 300 g músculo + piel en proporciones naturales (Guía de Solicitantes, 1990). El principio que se aplica supone igualmente el caso más desfavorable de que los alimentos con-

sumidos están todos contaminados con concentraciones de residuos iguales a los MRLs, incluso aunque el medicamento veterinario no se use a gran escala y que los tratamientos sean más bien ocasionales y se dirijan únicamente a animales enfermos cuyas producciones no entran en la cadena alimentaria.

4. La caracterización del riesgo: se traduce por la fijación del MRL sobre la base de los datos precedentes, tras la estimación de las frecuencias y naturaleza de los efectos indeseables: el MRL garantiza el respeto de la ADI. Cuando las prácticas veterinarias usuales lo permiten, los valores de los MRL se rebajan a nivel de los contenidos de residuos de la sustancia observados en el marco de las buenas prácticas veterinarias en la utilización de los medicamentos veterinarios. Además, para los antibióticos, se verifica que niveles de residuos correspondientes a los MRLs no son susceptibles de afectar los procesos de transformación industrial (por ejemplo, efectos sobre las fermentaciones en la fabricación de queso y yogurt). Es conocido por ejemplo que puede existir un posible impacto sobre la calidad de la leche por bajos niveles de residuos de sustancias antimicrobianas (antibióticos, sulfamidas y otras) incluso niveles equivalentes a los MRLs correspondientes. Por esta razón, existe un riesgo a considerar que es el impacto acumulado de las propiedades antibacterianas que conllevan los residuos de sustancias antibacterianas sobre la calidad de la leche para la fabricación de quesos.

En definitiva, la evaluación de la seguridad de los residuos de los medicamentos veterinarios en alimentos de origen animal esta asociada estrechamente con la evaluación del riesgo (determinación de las ADIs) y de la gestión del riesgo (establecimiento y control de los MRLs). La seguridad de los alimentos para los consumidores frente a los residuos de medicamentos veterinarios está plenamente garantizada siempre que se respeten las normas de utilización de los medicamentos veterinarios, y que los dispositivos de control e inspección sean eficaces y funcionen en el curso de la recogida de los productos alimenticios de origen animal.

La evaluación de la seguridad de los residuos de los medicamentos veterinarios ha conducido a la determinación para cada producto alimentario de los denominados MRLs. El analista encargado de controlar los residuos de medicamentos

veterinarios en los alimentos de origen animal dentro del plan de vigilancia, debe asegurarse que los valores de los MRLs se cumplen en estos alimentos.

Evaluación del riesgo para compuestos antibióticos en relación a la salud humana. Hoy en día preocupa el riesgo potencial que se puede inducir por el uso terapéutico de compuestos antimicrobianos en los animales productores de alimentos por su eventual contribución a una presión selectiva sobre los microorganismos del tracto intestinal, y que, a su vez, pueden conducir a serias implicaciones médicas. Este hecho ha sido el núcleo de muchos estudios científicos y ha sido debatido en numerosas reuniones y Comités (Anadón *et al.*, 1999; Anadón y Martínez-Larrañaga, 1999). El uso de antibióticos en veterinaria y agricultura contribuye a la presión selectiva, a reservorios de resistencia y a vías de transmisión.

Aún admitiendo que el uso de antimicrobianos en sanidad animal pudiera tener únicamente una influencia marginal sobre el desarrollo de la resistencia global, las medidas encaminadas a la aparición limitada de resistencias son muy importantes para prolongar y salvaguardar la vida útil de todos los fármacos antimicrobianos, tanto en medicina animal como en medicina humana. Para restringir la evolución de la resistencia, necesitamos reducir la presión selectiva de la presencia de antibióticos. Esto es especialmente importante para ciertos tipos de antimicrobianos de nueva generación, por ejemplo las fluoroquinolonas, que son de valor no sólo hoy en día sino también lo deben ser para un futuro próximo (Anadón, 1992). El análisis molecular de los genes de resistencia a antibióticos, los plásmidos y los transposones, ha demostrado que se encuentran elementos idénticos en animales y en humanos. El fenómeno se aplica a bacterias patógenas (vehiculadas por los alimentos), oportunistas y comensales; el uso de antibióticos en medicina veterinaria, similar a su uso en agricultura y acuicultura, selecciona bacterias resistentes. Estas bacterias se liberan en el medio ambiente, donde pueden ser fácilmente puestas de manifiesto en las heces animales. Los productos alimenticios específicos, el agua y el contacto directo pueden propagar estas bacterias desde la microflora animal a la microflora humana. La eliminación de los determinantes de resistencia a partir de estas microfloras es lenta, particularmente si no hay reservorio de disponibilidad de las bacterias susceptibles a recolonizar el animal hospedador.

Existe evidencia clara para indicar que el uso de antibióticos en animales puede seleccionar la resistencia en bacterias, y que algunas de estas bacterias resistentes pueden ser transmitidas al hombre a través de la cadena alimentaria o que estas bacterias pueden causar enfermedades en el hombre, directa o indirectamente. Existe, sin embargo, considerable incertidumbre y debate en lo que se refiere a la frecuencia con la que esto ocurre, y la magnitud de este impacto sobre la salud pública. Aunque existe conocimiento acerca de sus impactos por la investigación laboratorial y epidemiológica, y los programas de vigilancia de resistencia a antibióticos, hay aún muchos vacíos en el entendimiento de la epidemiología de la resistencia. En gran medida, estos vacíos persisten debido a la complejidad de las vías de transmisión al hombre (a través de los alimentos y/o del medio ambiente). Esta complejidad constituye una barrera importante para el estudio directo del problema a través de la investigación epidemiológica convencional. Alguna de las evaluaciones del riesgo publicadas hasta la fecha se describe a continuación:

1. En los EE.UU. se ha estimado el impacto para la salud humana del uso de antibióticos en animales, en concreto el uso sub-terapéutico de la penicilina o tetraciclina en piensos para los animales. Mediante el uso de métodos que identificaban anualmente en humanos el número de casos de salmonelosis, casos de infecciones resistentes a *Salmonella*, y muertes asociadas con la infección y atribuibles al uso sub-terapéutico de antibióticos en el pienso de animales de consumo humano, se concluyó que el número de personas con morbilidad por año por infecciones resistentes a *Salmonella*, y considerando la incertidumbre, representaban entre 1 y 400 (Institute of Medicine, 1989).

2. La FDA de los EE.UU. llevó a cabo una evaluación cuantitativa del riesgo en el año 2000, de casos humanos por campilobacteriosis causada por *Campylobacter* resistente a fluoroquinolonas, infección atribuida al consumo de pollo (Bartholomew *et al.*, 2005). Se estimó que en el año 1999 el número medio de personas que presentó un efecto adverso sobre la salud debido a infecciones por *Campylobacter* resistente a fluoroquinolonas fue de 9.261.

3. Se realizó una evaluación del riesgo del macrólido tilosina usado en ganado vacuno, cerdos y aves (Hurd *et al.*, 2004).

Se estimó en el hombre la aparición de infección causada por *Campylobacter* resistente a macrólidos, y la infección por *Enterococcus faecium* también resistente a macrólidos. El modelo estudiado para cerdos estimó una probabilidad anual de efecto adverso relacionado con la resistencia a macrólidos < 1 en 53 millones para *Campylobacter* y < 1 en 21 billones para *E. faecium*.

La FDA de los EE.UU. ha publicado una aproximación cualitativa para la evaluación de los riesgos de resistencia para las nuevas aplicaciones de fármacos para uso animal (FDA-CVM, 2003) para la comercialización de nuevos antibióticos, datos que soporten clasificar el grado del fármaco como alto, medio o bajo en términos de potencial para originar resistencia en los animales, la posible exposición para el hombre a organismos resistentes, y la caracterización total del riesgo.

En definitiva, cada día más, las Agencias Reguladoras y de salud pública caminan hacia la categorización de los antibióticos con respecto a su importancia para la salud humana como una vía para evaluar y gestionar el riesgo. La FDA de los EE.UU., y la Organización Mundial de la Salud (OMS) son algunas de las organizaciones que han desarrollado tales listados de categorización. El criterio usado para llevar a cabo la categorización varía, pero en general incluye la importancia de los fármacos para tratar las enfermedades graves en el hombre, la disponibilidad de tratamientos alternativos deseables y la utilidad de los fármacos para el tratamiento de infecciones entéricas en el hombre. El principal objetivo es identificar a los antibióticos de importancia crítica para la salud humana.

USO PRUDENTE DE ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos son agentes terapéuticos de increíble valor para el hombre y para los animales. Es muy importante el uso prudente de antibióticos con el fin de preservar su eficacia durante largo plazo en cualquier especie animal. En veterinaria el uso prudente depende de un gran número de factores, que incluyen las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de los fármacos de uso veterinario, las indicaciones de uso,

la disponibilidad de tratamientos alternativos y métodos de prevención de enfermedades, características del manejo de las granjas, métodos de decisión del tratamiento de los granjeros y veterinarios, estándares de práctica veterinaria, mecanismos de dispensación de antibióticos, prácticas de comercialización de las compañías farmacéuticas, y las normas nacionales para los fármacos y ejecución de una Ley. Una variedad de organizaciones, incluyendo la OMS, ha desarrollado los principios de uso prudente (WHO, 2000). Ejemplos incluyen: los requerimientos para el diagnóstico adecuado, los resultados de los ensayos laboratoriales y la prescripción veterinaria, seguido de dosis señaladas, uso de las buenas prácticas en agricultura, uso de alternativas para antibióticos (por ejemplo, vacunas) y limitación de uso de antibióticos para la promoción del crecimiento y la profilaxis de enfermedades.

Una lógica expansión de los principios de uso prudente son los «Guidelines» (o directrices) para el tratamiento con antibióticos. Estos han sido desarrollados en algunos países, incluyendo Dinamarca y los EE.UU. (Morley *et al.*, 2005). En general estas «Directrices» identifican la elección primera, segunda y tercera de los antibióticos para el tratamiento de enfermedades específicas del ganado. La graduación de los fármacos para este fin favorece las clases de antibióticos de menos importantes para la salud humana, y el balance de eficacia, costo y otros factores. La política sobre el uso de antibióticos en veterinaria incluye los factores mencionados anteriormente y se señala la preferencia de antibióticos de estrecho espectro, una prioridad de los antibióticos más antiguos sobre los más nuevos y una limitación de antibióticos aprobados para el tratamiento de determinadas especies productoras de alimentos. Para ser eficaz, las «Directrices» de tratamientos deben basarse en evidencias relevantes para las condiciones locales y sistemas de manejo, deben desarrollarse en consulta con los veterinarios prácticos y deben ser regularmente actualizados.

En el presente la relación entre el potencial de propagación al hombre de los agentes patógenos resistentes a antibióticos o sus genes por el uso antimicrobiano no humano parece un hecho claro. Por ello, se ha considerado importante realizar una lista de aquellos agentes antimicrobianos para los que existe un potencial de utilidad en medicina humana y que

podría verse afectado por la resistencia humana originada de un uso no humano. La lista contiene tres partes: la primera parte comprende los antibacterianos «críticamente importantes», la segunda parte contiene los antibacterianos «altamente importantes», y la tercera parte contiene los antimicrobianos «importantes».

La lista de antibacterianos incluidos como «críticamente importantes» difiere de la lista de medicamentos esenciales de la OMS. El propósito de la lista de antimicrobianos «críticamente importantes» es para su uso en las estrategias del manejo del riesgo de antimicrobianos de uso no humano. Los antibacterianos que aparecen en la lista de medicamentos esenciales de la OMS comprenden aquellos que satisfacen las necesidades prioritarias de salud de la población; son seleccionados en función de su relevancia en la salud pública, evidencia de eficacia y seguridad y aspectos económicos. Por el contrario, el coste económico no es una consideración primaria en la lista de los agentes antibacterianos «críticamente importantes», ya que existe muy poca elección con respecto del coste económico cuando un antibacteriano es el único o uno de los pocos útiles para tratar una enfermedad. No obstante la mayoría de los antibacterianos que aparecen en la lista de los medicamentos esenciales de la OMS también se encuentran en la lista de los agentes antibacterianos «críticamente importantes». Los antimicrobianos de la lista de medicamentos esenciales de la OMS que no están incluidos en la lista de los antimicrobianos «críticamente importantes» son clindamicina, cloxacilina, metronidazol, cloranfenicol, nitrofurantoina, algunas sulfonamidas, doxiclina y espectinomina.

La lista de los antibacterianos «críticamente importantes» para la salud humana ha sido desarrollada separadamente de la lista de antibacterianos «críticamente importantes» para la salud animal que ha sido confeccionada por la Organización Internacional de Epizootias (OIE). Una vez que ambas listas sean desarrolladas, los principios globales de la OMS para la contención de la resistencia antimicrobiana en animales destinados a consumo humano se aplicarán en particular en la evaluación de aquellos productos aprobados que prioritariamente son considerados importantes para la medicina humana. La caracterización del riesgo deberá incluir la consideración de la importancia del fármaco o de miembros

de la misma clase de fármacos en medicina humana, el potencial de exposición en el hombre a partir de bacterias resistentes a antibióticos, sus genes de resistencia a partir de animales productores de alimentos, así como también otros factores científicos apropiados. Aquellos antimicrobianos juzgados como esenciales para la medicina humana se deberán restringirse, y su uso en los animales productores de alimentos será justificado por cultivos microbianos y ensayos de susceptibilidad.

En el desarrollo de la lista se considerará que ningún antibacteriano o clase de antibacterianos usados en medicina humana pueda ser considerado como no importante. Así se decidirá que todos los fármacos antibacterianos usados en medicina humana se clasificarán en la lista en «críticamente importantes», «altamente importantes» e «importantes» (Tabla 14).

Los criterios utilizados para designar un agente antibacteriano como «críticamente importante» son:

Criterio 1. Única terapia o uno de los pocos antimicrobianos alternativos para tratar enfermedades graves en el hombre.

Criterio 2. Antibacterianos utilizados para el tratamiento de enfermedades causadas por microorganismos que pueden ser transmitidos vía fuentes no-humanas o enfermedades causadas por microorganismos que pueden adquirir genes resistentes a partir de fuentes no-humanas.

- Antimicrobianos «críticamente importantes» son aquellos que reúnen el criterio 1 y 2.
- Antimicrobianos «altamente importantes» son aquellos que reúnen el criterio 1 o el criterio 2.
- Antimicrobianos «importantes» son aquellos que no reúnen el criterio 1 ni tampoco el criterio 2.

Criterio 1: Es por sí mismo evidente que los antimicrobianos que son únicos o que son una de las pocas alternativas para el tratamiento de infecciones graves en el hombre tienen

un papel importante en medicina humana. Es prioritario que la utilidad de tales agentes antimicrobianos sea preservada, ya que la pérdida de eficacia de estos fármacos por una emergencia de resistencia sería un impacto importante en la salud pública.

Criterio 2: Los antimicrobianos usados para tratar enfermedades causadas por bacterias que pueden ser transmitidas al hombre a partir de fuentes no-humanas se consideran de más alta importancia. Además, los microorganismos comensales de las fuentes no-humanas pueden transmitir determinantes de resistencia a patógenos humanos y los comensales pueden por sí mismos ser patogénicos en los inmunosuprimidos.

Estos criterios son desarrollados solamente con respecto a la importancia de estos antibacterianos en medicina humana. No se consideran hechos como la probabilidad del desarrollo de resistencia en fuentes no-humanas por el uso no-humano de estos fármacos o la probabilidad de exposición del hombre a tales microorganismos que desarrollarían dicha resistencia. La historia del desarrollo de resistencia antimicrobiana demuestra que la resistencia puede aparecer tras largos períodos de uso (por ejemplo, la resistencia a vancomicina en *E. faecium* fue primero detectada tras el uso del fármaco durante cuarenta años). Si la resistencia no se ha desarrollado hasta la fecha, no asegura que no pueda desarrollarse en un futuro. Además, el propósito de esta lista fue establecer un rango entre los fármacos de uso humano, no el desarrollar estrategias de manejo del riesgo para el uso no-humano. Esta lista puede, por supuesto, ser un factor, pero no el único factor a ser considerado para las estrategias del manejo del riesgo.

La lista de los agentes antimicrobianos «críticamente importantes» debería ser regularmente actualizada conforme se obtiene nueva información incluyendo nuevos datos de resistencia, nuevas enfermedades emergentes y nuevos fármacos.

Tabla 14. Clasificación de fármacos antibacterianos utilizados en medicina humana

<i>Antibacterianos «críticamente importantes»</i>			
<i>Fármaco</i>	<i>Criterio 1</i>	<i>Criterio 2</i>	<i>Comentarios</i>
Aminoglucósidos	SÍ	SÍ	— Terapia limitada como parte del tratamiento de endocarditis enterocócica y tuberculosis MDR — Transmisión potencial de <i>Enterococcus</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> (incluyendo <i>E. coli</i>), y <i>Mycobacterium</i> spp. a partir de fuentes no-humanas
Ansamicinas	SÍ	SÍ	— Terapia limitada como parte del tratamiento de enfermedades por micobacterias incluyendo tuberculosis — Transmisión potencial de <i>Mycobacterium</i> spp. a partir de fuentes no-humanas
Carbapenemos	SÍ	SÍ	— Terapia limitada como parte del tratamiento de enfermedades por bacterias Gram-negativas MDR — Transmisión potencial de <i>Enterobacteriaceae</i> incluyendo <i>E. coli</i> y <i>Salmonella</i> spp. a partir de fuentes no-humanas
Cefalosporinas de 3.^a generación	SÍ	SÍ	— Terapia limitada del tratamiento de meningitis bacteriana y enfermedades por <i>Salmonella</i> en niños — Transmisión potencial de <i>Enterobacteriaceae</i> incluyendo <i>E. coli</i> y <i>Salmonella</i> spp. a partir de fuentes no-humanas
Cefalosporinas de 4.^a generación	SÍ	SÍ	— Terapia limitada del tratamiento empírico de pacientes neutropénicos con fiebre persistente — Transmisión potencial de <i>Enterobacteriaceae</i> incluyendo <i>E. coli</i> y <i>Salmonella</i> spp. a partir de fuentes no-humanas
Lipopéptidos	SÍ	SÍ	— Terapia limitada para infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> MDR — Transmisión potencial de <i>Enterococcus</i> spp. a partir de fuentes no-humanas
Glicopéptidos	SÍ	SÍ	— Terapia limitada para infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> MDR y <i>Enterococcus</i> spp. — Transmisión potencial de <i>Enterococcus</i> spp. a partir de fuentes no-humanas
Macrólidos	SÍ	SÍ	— Terapia limitada para infecciones por <i>Legionella</i> , <i>Campylobacter</i> y <i>Salmonella</i> MDR

Tabla 14. Clasificación de fármacos antibacterianos utilizados en medicina humana (cont.)

<i>Antibacterianos «críticamente importantes»</i>			
<i>Fármaco</i>	<i>Criterio 1</i>	<i>Criterio 2</i>	<i>Comentarios</i>
Oxazolidinonas	SÍ	SÍ	— Transmisión potencial de <i>Enterococcus</i> spp. a partir de fuentes no-humanas — Terapia limitada para infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> MDR y <i>Enterococcus</i> spp. — Transmisión potencial de <i>Enterococcus</i> spp. a partir de fuentes no-humanas
Penicilinas, aminopenicilinas	SÍ	SÍ	— Terapia limitada para <i>Listeria</i> — Transmisión potencial de <i>Enterococcus</i> spp. a partir de fuentes no-humanas
Penicilinas naturales	SÍ	SÍ	— Terapia limitada para sífilis — Transmisión potencial de <i>Enterococcus</i> spp. a partir de fuentes no-humanas
Quinolonas	SÍ	SÍ	— Terapia limitada para infecciones por <i>Campylobacter</i> spp., enfermedad invasiva por <i>Salmonella</i> spp., e infecciones por <i>Shigella</i> spp. MDR — Transmisión potencial de <i>Campylobacter</i> spp., y <i>Enterobacteriaceae</i> including <i>E. coli</i> y <i>Salmonella</i> a partir de fuentes no-humanas
Estreptograminas	SÍ	SÍ	— Terapia limitada para infecciones por <i>Enterococcus faecium</i> MRD y <i>Staphylococcus aureus</i> — Transmisión potencial de <i>Enterococcus faecium</i> a partir de fuentes no-humanas
Fármacos usados solamente para tratar tuberculosis u otras enfermedades micobacterianas	SÍ	SÍ	— Terapia limitada para tuberculosis y otras enfermedades por <i>Mycobacterium</i> spp. — Transmisión potencial de <i>Mycobacterium</i> spp. a partir de fuentes no-humanas
<i>Antibacterianos «altamente importantes»</i>			
Cefalosporinas de 1.^a generación	NO	SÍ	— Transmisión potencial de <i>Enterobacteriaceae</i> incluyendo <i>E. coli</i> a partir de fuentes no-humanas
Cefalosporinas de 2.^a generación	NO	SÍ	— Transmisión potencial de <i>Enterobacteriaceae</i> incluyendo <i>E. coli</i> a partir de fuentes no-humanas

Tabla 14. Clasificación de fármacos antibacterianos utilizados en medicina humana (cont.)

<i>Antibacterianos «críticamente importantes»</i>			
<i>Fármaco</i>	<i>Criterio 1</i>	<i>Criterio 2</i>	<i>Comentarios</i>
Cefamicinas	NO	SÍ	— Transmisión potencial de <i>Enterobacteriaceae</i> incluyendo <i>E. coli</i> a partir de fuentes no-humanas
Clofazimina	SÍ	NO	— Terapia limitada para la lepra
Monobactams	NO	SÍ	— Transmisión potencial de <i>Enterobacteriaceae</i> incluyendo <i>E. coli</i> a partir de fuentes no-humanas
Amidinopenicilinas	NO	SÍ	— Transmisión potencial de <i>Enterobacteriaceae</i> incluyendo <i>E. coli</i> a partir de fuentes no-humanas
Penicilinas anti-pseudomonas	NO	SÍ	— Las infecciones por <i>Shigella</i> spp. MDR pueden ser un problema regional
Polimixinas	SÍ	NO	— Transmisión potencial de <i>Enterobacteriaceae</i> incluyendo <i>E. coli</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> a partir de fuentes no-humanas
Espectinomicina	NO	SÍ	— Terapia limitada para infecciones bacterianas Gram (-) MDR, por ejemplo, causadas por <i>Acinetobacter</i> spp. y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Sulfamidazoles	NO	SÍ	— Transmisión potencial de bacterias Gram (-) que tienen resistencia cruzada a la estreptomina a partir de fuentes no-humanas
Sulfamidas, inhibidores DHFR y combinaciones	NO	SÍ	— Transmisión potencial de <i>Enterobacteriaceae</i> incluyendo <i>E. coli</i> a partir de fuentes no-humanas
Sulfonas	SÍ	NO	— Terapia limitada para la lepra
Tetraciclinas	SÍ	NO	— Terapia limitada para infecciones por <i>Chlamydia</i> spp. y <i>Rickettsia</i> spp.
<i>Antibacterianos «importantes»</i>			
Amfenicoles	NO	NO	— Puede ser una terapia limitada para la meningitis bacteriana aguda y otras infecciones en ciertas áreas geográficas
Polipéptidos cíclicos	NO	NO	
Fosfomicina	NO	NO	
Ácido fusídico	NO	NO	— Puede ser una terapia limitada para infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> MDR en ciertas áreas geográficas
Lincosamidas	NO	NO	
Mupirocina	NO	NO	
Nitrofuranos	NO	NO	
Nitroimidazoles	NO	NO	— Evaluación en base sólo a las propiedades antibacterianas
Penicilinas anti-estafilococicas	NO	NO	

Por otra parte también se ha elaborado una lista de antimicrobianos de importancia veterinaria. Los agentes antimicrobianos son fármacos esenciales para el hombre y para la salud y bienestar de los animales. La resistencia antimicrobiana constituye una preocupación para la sanidad animal y la salud pública que está influenciada por el uso de antimicrobianos en medicina humana y en medicina veterinaria. Los sectores dedicados a medicina humana, animal y vegetal, han compartido la responsabilidad para prevenir y minimizar la presión de selección de resistencia antimicrobiana para agentes patógenos humanos y no-humanos. Esta lista ha sido elaborada por la Organización Internacional de Epizootías (OIE) a través de un cuestionario que fue enviado a 167 países miembros de la OIE y a las Organizaciones Internacionales que tienen convenios de cooperación con la OIE; la Tabla 15 recoge la lista de antimicrobianos «críticamente importantes» para veterinaria. Los antimicrobianos «críticamente importantes» para veterinaria se clasifican de acuerdo a su familia y subfamilia a las que pertenecen y a las especies animales en las que se usan (aves, abejas, bovinos, camellos, caninos, caprinos, equinos, felinos, conejos, ovinos, peces y suinos) (Tabla 15).

Tabla 15. Antimicrobianos críticamente importantes en veterinaria

<i>Familia antimicrobiana</i>	<i>Subfamilia y sustancia antimicrobiana</i>
Aminoglicósidos	<i>Aminociclitol</i> (espectinomicina) <i>Aminoglicósidos</i> (estreptomina, amikacina, DHS, apramicina, frameticina, gentamicina, kanamicina, neomicina, paramomicina, tobramicina)
Ansamicinas	<i>Rifamicina</i> (rifampicina, rifaximina)
Biciclicomicina	(bicozamocina)
Cefalosporinas	<i>Cefalosporinas 1G</i> (cefacetrilo, cefalexina, cefalotina, cefapirina, cefaloxina, cefalonium), <i>2G</i> (cefuroxima), <i>3G</i> (cefoperazona, Cefotiofur, ceftriaxona) y <i>4G</i> (cefquinoma)
Diaminopiridinas	(baquiloprim)
Fosfomicina	<i>Fosfomicina</i> (fosfomicina)
Ácido fusídico	(ácido fusídico)
Glicopéptidos	<i>Glicopéptidos</i> (avoparcina, vancomicina)
Imidazoles	<i>Nitroimidazoles</i> (dimetridazol, metronidazol)
Ionóforos	<i>Ionóforos</i> (lasalocid, maduramicina, monensina, narasina, salinomicina, semduramicina)
Ionóforos	<i>Péptido ionóforo</i> (bambermicina, flavofosfolipol)

Tabla 15. Antimicrobianos críticamente importantes en veterinaria (cont.)

<i>Familia antimicrobiana</i>	<i>Subfamilia y sustancia antimicrobiana</i>
Lincosamidas	<i>Lincosamidas</i> (clindamicina, lincomicina, pirlimicina)
Macrólidos	<i>Azalida</i> (tulatromicina), <i>Macrólidos C14</i> (eritromicina), <i>Macrólidos C16</i> (josamicina, kitasamicina, espiramicina, tilmicosina, tilosina, mirosamicina, terdecamicina)
Nitrofuranos	<i>Nitrofuranos</i> (furaltadona, furazolidona, nitrofurano, nitrofurazona)
Novobiocina	<i>Novobiocina</i> (novobiocina)
Ortosomicinas	<i>Ortosomicina</i> (avilamicina)
Penicilinas	<i>Penicilinas naturales</i> (benzilpenicilina, penetamato hidróxido, penicilina procaína), <i>amidinopenicilinas</i> (mecilinam), <i>aminopenicilinas</i> (amoxicilina, ampicilina, hetacilina), <i>aminopenicilina + inhibidores betalactamasas</i> (amoxicilina + ácido clavulánico), <i>carboxipenicilinas</i> (ticarcilina, tobicilina), <i>ureido penicilina</i> (aspocilina), <i>fenoxipenicilinas</i> (fenoximetilpenicilina, feneticilina), <i>penicilinas antiestafilococicas</i> (cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, oxacilina)
Fenicoles	<i>Fenicoles</i> (cloranfenicol, florfenicol, tiamfenicol)
Pleuromutilinas	<i>Pleuromutilinas</i> (tiamulina, valnemulina)
Polipéptidos	<i>Polipéptidos</i> (bacitracina, gramicidina, enramicina), polipéptidos cíclicos (colistina, polimixina)
Quinolonas	<i>Quinolonas 1G</i> (flumequina, miloxacina, ácido nalidíxico, ácido oxolínico), <i>quinolonas 2G</i> (<i>Fluoroquinolonas</i>) (ciprofloxacina, danofloxacina, difloxacina, enrofloxacina, marbofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, orbifloxacina)
Quinoxalinas	<i>Quinoxalinas</i> (carbadox)
Sulfonamidas	<i>Sulfonamidas</i> (sulfacoloropiridazina, sulfadiazina, sulfadimerazina, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfafurazole, sulfaguanidina, sulfametazina, sulfametoxazol, sulfametoxina, sulfamonometoxina, sulfanilamida, sulfaquinoxalina)
Sulfonamidas + diaminopirimidinas	<i>Sulfonamidas + diaminopirimidinas</i> (sulfametoxipiridazina)
Estreptograminas	<i>Estreptograminas</i> (virginiamicina)
Tetraciclinas	<i>Tetraciclinas</i> (clortetraciclina, doxiciclina, oxitetraciclina, tetraciclina)

Comparando la lista de los antimicrobianos «críticamente importantes» para los animales con la lista de la OMS (antimicrobianos «críticamente importantes», «altamente importantes» e «importantes» para el hombre), vemos que la mayoría de las familias se clasificaron como importantes tanto para el

hombre como para los animales. Sólo unas pocas familias o subfamilias son específicas para el hombre (carbapenemes o otros penemes, lipopéptidos, oxazolidinonas, tigeciclina, ketolidos, monobactamos, mupirocín y fármacos usados exclusivamente para tratar la tuberculosis u otras enfermedades micobacterianas, por ejemplo, isoniazida) y similarmente sólo unas pocas familias son específicas para los animales (novobiocina, ortosomicinas, pleuromutilinas, quinoxalinas, poliéteres, ionóforos).

La mayoría de las familias antimicrobianas se usan también en el tratamiento de infecciones causadas por patógenos zoonóticos (Tabla 16). Claramente estas familias son de alta importancia tanto para la salud animal como para la salud pública.

Tabla 16. Familias de antimicrobianos utilizadas para el tratamiento de potenciales patógenos zoonóticos

<i>Familia</i>	<i>Subfamilia</i>
Aminoglucósidos	Aminociclitol, aminoglicósido
Ansamícinas	Rifamicinas
Cefalosporinas	Cefalosporinas 1G, 3G y 4G
Diaminopirimidinas	Diaminopirimidinas
Fosfomicina	Fosfomicina
Imidazoles	Nitroimidazoles
Lincosamidas	Lincosamidas
Macrólidos	Macrólidos
Nitrofuranos	Nitrofuranos
Penicilinas	Amidinopenicilina, aminopenicilinas, penicilinas naturales, penicilinas antiestafilocócicas, feboxipenicilinas
Fenicoles	Fenicoles
Pleuromutilinas	Pleuromutilinas
Polipéptidos	Polipéptido cíclico
Quinolonas	Quinolona 1G, quinolona 2G (fluoroquinolona)
Quinoxalinas	Quinoxalina
Sulfonamidas	Sulfonamidas
Sulfonamidas + diamonopirimidinas	Sulfonamidas + diamonopirimidinas
Tetraciclinas	Tetraciclinas

Agradezco a los Excelentísimos Académicos y a los distinguidos asistentes la atención que han prestado a la lectura de este discurso.

BIBLIOGRAFÍA

- Akkina, J. E.; Hogue, A. T.; Angulo, F. J.; Jonson, R.; Petersen, K. E.; Saini, P. K.; Fedorka-Cray, P. J. and Schlosser, W. D. (1999): «Epidemiologic aspects, control, and important of multiple-drug resistant *Salmonella typhimurium* DT104 in the United States». *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 214, 790-798.
- Allignet, J.; Aubert, S.; Morvan, A. and El Solh, N. (1996): «Distribution of genes encoding resistance to streptogramin A and related compounds among staphylococci resistant to these antibiotics». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40, 2523-2528.
- Anadón, A. (1992): «Les fluoroquinolones: aspects pharmacologiques et toxicologiques». *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 65, 207-216.
- (1995): «Residuos de medicamentos y aditivos en los alimentos de origen animal», en *Guía Veterinaria de Cataluña*. Consejo de Colegios Veterinarios de Cataluña. Barcelona, págs. 100-108.
- Anadón, A. et Martínez-Larrañaga, M. R. (1991): «Toxicologie des antibiotiques ionophores carboxyliques chez le porc». *Revue de Médecine Vétérinaire*, 142 (2), 115-124.
- Anadón, A.; Martínez-Larrañaga, M. R. et Fernández-Cruz, M. L. (1993): «Considerations physiologiques et pharmacologiques en thérapeutique aviaire». *Revue de Médecine Vétérinaire*, 144 (10), 745-757.
- Anadón, A. y Martínez-Larrañaga, M. R. (1996): «Terapéutica anti-infecciosa porcina». *Revista Anaporc*, 153 (XVI), 29-49.
- (1998): «Residues of antimicrobial drugs and feed additives in animal products». In *Proceedings Special Symposium & Plenary Sessions*. The 8th World Conference on Animal Production. Seoul (Korea), 28 junio-4 julio, pp. 265-279.
- Anadón, A. and Martínez-Larrañaga, M. R. (1999): «Residues of antimicrobial drugs and feed additives in animal products: regulatory aspects». *Livestock Production Science*, 59, 183-198.
- Anadón, A.; Martínez-Larrañaga, M. R. y Martínez, M. A. (1999): «Residuos de medicamentos veterinarios en alimentos de origen animal (I)». *Industria Farmacéutica*, XIV (1), 113-118.
- (1999): «Residuos de medicamentos veterinarios en alimentos de origen animal (y II)». *Industria Farmacéutica*, XIV (2), 111-120.

- Anadón, A. and Reeve-Johnson, L. (1999): «Macrolide antibiotics, drug interactions and microsomal enzymes : implications for veterinary medicine». *Research in Veterinary Science*, 66 (3), 197-203.
- Anadón, A.; Díaz, P. y Martínez-Larrañaga, M. R. (2000): «Contaminación de materias primas destinadas a la alimentación animal y sus consecuencias en la salud del consumidor». *Nuestra Cabaña* (noviembre-diciembre), 35-46.
- Anadón, A. and Martínez-Larrañaga, M. R. (2002): «Fluoroquinolone antibiotics in veterinary medicine». In *International Conference on Antimicrobial Agents in Veterinary Medicine (AAVM)*, pp. 36-42 (2002).
- Anadón, A. (2006): «The EU Ban of Antibiotics as Feed Additives (2006). Alternatives and Consumer Safety». *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 29 (Suppl 1), 41-44.
- Anonymous (1968): *Joint Committee on the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine*. Report Her Majesty's Stationery Officer, London, United Kingdom.
- Armstrong, D. G. (1984): «Antibiotics as feed additives for ruminant livestock». In *Antimicrobials and Agriculture*. Edited by M. Woodbine. Butterworths, London, U.K., pp. 331-347.
- Arthur, M. and Courvalin, P. (1993): «Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 37, 1563-1571.
- AVMA: *Judicious therapeutic use of antimicrobials*. 30 November 2001.
- Bager, F.; Madsen, M.; Christensen, J. and Aarestrup, F. M. (1997): «Avoparcin used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms». *Preventive Veterinary Medicine*, 31, 95-112.
- Baggot, J. D. (2001): *The physiological basis of veterinary clinical pharmacology*. Blackwell Science, Oxford (U.K.).
- Barlow, A. M.; Hunt, B. W.; Heath, P. J. and Smith, R. M. M. (2003): «The prevalence and clinical diseases caused in pigs by different serotypes of *Streptococcus suis* (June 2000 to September 2002) and human infection (1981 to October 2002) in England and Wales». *Pig Journal*, 51, 164-176.

- Bartholomew, M. J.; Vose, D. J.; Tollefson, L. R. and Travis, C. C. (2005): «A linear model for managing the risks of antimicrobial resistance originating if food animals», *Risk Analysis*, 25 (1), 99-108.
- Bates, J.; Jordans, J. Z. and Selkon, J. B. (1993): «Evidence for an animal origin of vancomycin-resistant enterococci». *Lancet*, 342, 490-491.
- Brambilla, G.; Loizzo, A.; Fontana, L.; Strozzi, M.; Guarino, A. and Soprano, V. (1997): «Food poisoning following consumption of clenbuterol-treated veal in Italy (letter)». *Journal of the American Medical Association*, 278, 635.
- Burch, D. G. S. (2002): «Risk assessment - Campylobacter infection transmission from pigs to man using erythromycin resistance as a marker». *Pig Journal*, 50, 53-58.
- Butaye, P.; Devriese, L. A. and Haesebrouck, X (2003): «Antimicrobial growth used in animal feed: Effects of less well known antibiotics on Gram-positive bacteria». *Clinical Microbiology Reviews*, 16(2), 175-188.
- Carman, R. J.; Van Tassell, R. L. and Willens, R. D. (1993): «The normal intestinal microflora: Ecology, variability, and stability». *Veterinary Human Toxicology*, 35 (suppl. 1), 15-23.
- Catry, B.; Laevens, H.; Devriese, L. A.; Opsomer, G. and De Kruif, A. (2003): «Antimicrobial resistance in livestock». *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 26, 81-93.
- Chee-Sanford, J. C.; Aminov, R. I.; Krapac, I. J.; Garrigues-Jeajean, N. and Mackie, R. I. (2001): «Nucleotide occurrence and diversity of tetracycline resistance genes in lagoons and ground-water underlying two swine production facilities». *Applied and Environmental Microbiology*, 67, 1494-1502.
- Cerniglia, C. E. (1995): *Assessing the effects of antimicrobial residues in food on human intestinal microflora*. Paper prepared following the 1995 meeting of JECFA, Rome, WHO, Geneva.
- Cerniglia, C. E. and Kotarski, S. (2005): «Approaches in the safety evaluation of veterinary antimicrobial agents in food to determine the effects on the human intestinal microflora». *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28, 3-20.
- Collington, G. K.; Parker, D. S. and Armstrong, D. G. (1990): «The influence of inclusion of either an antibiotic or a probiotic in the

- diet on the development of digestive enzyme activity in the pig». *British Journal of Nutrition*, 64, 59-70.
- Corpet, D. E. (1988): «Antibiotic resistance from food». *New England Journal of Medicine*, 318, 1206-1207.
- Corpet, D. E. and Lumeau, S. (1989): «Effect of low levels of antimicrobials on drug resistant populations of intestinal bacteria in gnotobiotic mice». *Advances in Veterinary Medicine, Supplement to Journal of Veterinary Medicine*, 42, 27-34.
- Corpet, D. E. (1992): «An evaluation of methods to assess the effect of antimicrobial residues on the human gut flora». *Veterinary Microbiology*, 35, 199-212.
- (1993): «Current models for testing antibiotic residues». *Veterinary and Human Toxicology*, 35 (Suppl 1), 37-46.
- Crossman, P. J. and Poyser, M. R. (1981): «Effect of inadvertently feeding tylosin and tylosin with dimetridazole to dairy cows». *Veterinary Record*, 108, 285.
- Das, I.; Fraise, A. and Wise, R. (1997): «Are glycopeptide-resistance enterococci in animals a threat to human beings?» *Lancet*, 349, 997-998.
- Dawson, K. A.; Langlois, B. E., and Stahly, T. S. (1994): «Antibiotic resistance in anerobic and coliform bacteria from the intestinal tract of swine fed therapeutic and subtherapeutic concentrations of chlortetracycline». *Journal of Animal Science*, 58, 123-131.
- De Sesso, J. M. and Harris, S. B. (1996): «Principles underlying development toxicity». In Fau, A. M. and Chang, L. W. (Eds). *Toxicology and risk Assessment Principles, Methods Applications*. New York, Marcel Dekker, pp. 37-56.
- Directiva del Consejo 70/524/CEE, de 23 de noviembre de 1970, sobre aditivos para piensos (DOCE n.º L 270, 14-12-1970).
- Directiva de la Comision 97/6/CE, de 30 de enero, suspendiendo el uso del antibiótico avoparcina como aditivo para piensos (DOCE n.º L 35, 5-2-1997).
- Directiva 2004/28/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, que modifica la Directiva 2001/82/CE, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios (DOUE L 136/58).
- Doores, S.; Hird, H. S.; Hayes, D.; Mathew, A.; Maurer, J.; Silley, P.; Singer, R. S. and Jones, B. (2003): *Low-level risk assessment for*

tylosin use in poultry and swine on the treatment of human food-borne disease. Proceedings of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, USA, Abstract C2-1502.

- Doucet-Populaire, F.; Trieu-Cout, P.; Dosbaa, I.; Andremont, A. and Courvalin, P. (1991): «Inducible transfer of conjugative transposon Tn1545 from *Enterococcus faecalis* to *Listeria monocytogenes* in the digestive tract of gnotobiotic mice». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 35, 185-187.
- Dunlop, R. H.; McEwen, S. A.; Meek, A. H.; Clarke, R. C.; Black, W. D. and Friendship, R. M. (1998): «Associations among antimicrobial drug treatments and antimicrobial resistance of fecal *Escherichia coli* of swine on 34 farrow-to-finish farms in Ontario, Canada». *Preventive Veterinary Medicine*, 34, 283-305.
- Eady, E. A.; Ross, J. I.; Tipper, J. L.; Walters, C. E., Cove, J. H. and Noble, W. C. (1993): «Distribution of genes encoding erythromycin ribosomal methylases and an erythromycin efflux pump in epidemiologically distinct groups of staphylococci». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 31, 211-217.
- Ebner, P. D. and Mathew, A. G. (2000): «Effects of antibiotic regimens on the fecal shedding patterns of pigs infected with *Salmonella typhimurium*». *Journal of Food Protection*, 63, 709-714.
- Endtz, H. P.; Ruijs, G. J. and van Klingeren, B. (1991): «Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 27, 199-208.
- Evangelisti, D. G.; English, A. R., and Girard, A. E. (1975): «Influence of subtherapeutic levels of oxytetracycline on *Salmonella typhimurium* in swine, calves, and chickens». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 8, 664-672.
- FAO/WHO (1991, 1993): Monographs prepared by the 38th and 40th meetings of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Food and Nutrition Paper. WHO, Rome.
- FAO/WHO (1989-1994): Meeting of the Joint FAO/VHO Expert Committee on Food Additives. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series: 23, 25, 27, 29, 31, 33. WHO, Rome.

- FDA-CVM (2003): Guidance for industry #152: Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. Food and Drug Administration.
- Feighner, J. D. and Dashkevycz, M. P. (1987): «Subtherapeutic levels of antibiotics in poultry feeds and their effects on weight gain feed efficiency, and bacteria cholytaurine hydrolase activity». *Applied and Environmental Microbiology*, 53, 331-336.
- Fiems, L. O.; Cottyn, B. G. and Demeyer, D. I. (1991): *Animal Biotechnology and the Quality of Meat Production*. OECD workshop, 7-9 November 1990, Belgium. Published as Developments in Animal and Veterinary Sciences 25, Elsevier, Amsterdam.
- Flórez, J. (1997): *Farmacología humana*. 3.^a Edición. Masson, S. A., Barcelona.
- Gorbach, S. L. (1993): «Perturbation of intestinal microflora». *Veterinary and Human Toxicology*, 35, 31-36.
- Grunfeld, C.; Zhao, C.; Fuller, J.; Pollock, A.; Moser, A.; Friedman, J. and Feingold (1996): «Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product in hamsters». *Clinical Investigation*, 97, 2152-2156.
- Guertler, M.; Kasimir, S.; Alter, T. and Fehlhaber, K. (2004): Prevalences of *Yersinia enterocolitica* and *Campylobacter* spp from piglets to pork. Proceedings of the 18th International Pig Veterinary Society Congress, Hamburg, Germany, Vol. 2, p. 658.
- Gueevrenont, E.; Higgins, R. and Quessy, S. (2004): «Characterisation of *Campylobacter* isolates recovered from clinically healthy pigs and from sporadic cases of campylobacteriosis in humans». *Journal of Food Protection*, 67, 228-234.
- Guía de los solicitantes (1990): Volumen VI de las Normas sobre Medicamentos de la Unión Europea. Reglamento (CEE), n.º 2377/90 del Consejo.
- Hird, D.; Casebolt, D. and Carter, J. (1986): «Risk factors for salmonellosis in hospitalized horses». *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 188, 173-177.
- Holcomb, H. L. (1977): *Antibiotic resistance of Salmonella in swine [MSc thesis]*. Ames: Iowa State University Press, 1997.
- Homam, W. L.; Tribe, D.; Poznanski, S.; Li, M.; Hogg, G.; Spalburg, E.; Van Embden, J. D. A. and Willems, R. J. L. (2002): «Multilo-

- cus sequence typing scheme for *Enterococcus faecium*». *Journal of Clinical Microbiology*, 40, 1963-1971.
- Hudd, D. L. (1983): «The addition of antibiotics to feedingstuffs». In *Pharmacological Basis of Large Animal Medicine*. Edited by J. A. Bogan, P. Lees and A. T. Yoxall. Blackwell Scientific Publications, Oxford, U.K., pp. 107-128.
- Hurd, H. S.; Doores, S.; Hayes, D.; Mathew, A.; Maurer, J.; Siley, P.; Singer, R. S. and Jones, R. N. (2004): «Public health consequences of macrolide use in food animals: A deterministic risk assessment». *Journal of Food Protection*, 67(5), 980-992.
- Institute of Medicine (1989): *Human health risks with the subtherapeutic use of penicillin or tetracyclines in animal feed*. Washington, DC: National Academy Press.
- Jacob-Rietsma, W.; Kan, C. A., and Bolder, M. N. (1994): «The introduction of quinolone resistance in *Campylobacter* bacteria in broilers by quinolone treatment». *Letters in Applied Microbiology*, 19, 228-231.
- Jawetz, E.; Gunnison, J. B. and Coleman, V. R. (1950): «The combined action of penicillin with streptomycin and chloramphenicol on enterococci *in vitro*». *Science*, 111, 254-256.
- Jawetz, E.; Gunnison, J. B. and Speck, R. S. (1951): «Studies on antibiotics synergism and antagonism: the interference of aureomycin, chloramphenicol and terramycin with the action of streptomycin». *American Journal of the Medical Sciences*, 222, 404-412.
- Jawetz, E. and Gunnison, J. B. (1952): «An experimental basis of combined antibiotic action». *Journal of the American Medical Association*, 150, 693-695.
- JECFA (1957): *Procedures for the testing of intentional food additives to establish their safety for use*. Second Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical report Series 144, WHO, Geneva.
- Kahlmeter, G.; Brown, D. F. J.; Goldstein, F. W.; MacGowan, A. P.; Mouton, J. W.; Österlund, A.; Rodloff, A.; Steinbakk, M.; Urbaskova, P. and Vatopoulos, A. (2003): «European harmonization of MIC breakpoints for antimicrobial susceptibility testing of bacteria». *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 52, 145-146.
- Karlsson, M.; Oxberry, S. L. and Hampson, D. J. (2002): «Antimicrobial susceptibility testing of Australian isolates of *Brachyspira hyo-*

- dysenteriae* using a new broth dilution method». *Veterinary Microbiology*, 84, 123-133.
- Kircheggessner, M.; Windisch, W. and Roth, F. X. (1995): «Effect of avilamycin and tylosin on the metabolizable energy in growing and finishing pigs». *Archive Animal Nutrition*, 48, 63-70.
- Klaassen, C. D. (2001): *Casarett & Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons*. McGraw-Hill, New York.
- Klare, I.; Heier, H.; Claus, H.; Reissbrodt, R. and Witte, W (1995): «*vanA*-mediated high-level glycopeptide resistance in *Enterococcus faecium* from animal husbandry». *FEMS Microbiology letters*, 125, 165-172.
- Kruse, H. and Sorum, H. (1994): «Transfer of multiple drug resistance plasmids between bacteria of diverse origins in natural microenvironments». *Applied and Environmental Microbiology*, 60, 4015-4021.
- Lebek, G. and Egger, R. (1989): «The effect of low levels of antibiotics on the selection of resistance in intestinal bacteria *in vitro* observations». *Advances in Veterinary Medicine, Supplement to Journal of Veterinary Medicine*, 42, 21-26.
- Leclercq, R. and Courvalin, P. (1991): «Intrinsic and unusual resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics in bacteria». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 35, 1273-1276.
- Leclercq, R.; Derlot, E.; Weber, M., Duval, J. and Courvalin, P. (1989): «Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium*». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 33, 10-15.
- Levy, S. B.; FitzGerald, G. B., and Maccone, A. B. (1976): «Spread of antibiotic-resistant plasmids from chickens to chicken and from chicken to man». *Nature*, 260, 40-42.
- Levy, S. (1996): «Antibiotic resistance: an ecological imbalance». In *Proceedings of Antibiotic Resistance: Origins, Evolution, Selection and Spread*. Ciba Foundation Symposium 207, July 16-18, London. Wiley, Chichester, pp. 1-9.
- Levy, S. B. (1998): «La resistencia contra los antibióticos». *Investigación y Ciencia*, 5, 14-21.
- Lindenbaum, J.; Rund, D. L., and Butler, V. P. (1981): «Inactivation of digoxin by the gut flora: Reversal by antibiotic therapy». *New England Journal of Medicine*, 305, 789-794.

- Linton, A. H.; Howe, K., Osborne, A. D. (1975): «The effects of feeding tetracycline, nitrovin and quindoxin on the drug-resistance of *coli-aerogenes* bacteria from calves and pigs». *Journal of Applied Bacteriology*, 38, 255-275.
- Linton, A. H.; Howe, K.; Bennett, P. M. and Richmond, M. H. (1977): «The colonization of human gut by antibiotic resistant *Escherichia coli* from chickens». *Journal of Applied Bacteriology*, 43, 465-469.
- Low, J. C.; Angus, M.; Hopkins, G.; Munro, D. and Rankin, S. C. (1997): «Antimicrobial resistance of *Salmonella enterica typhimurium* DT104 isolates and investigation of strains with transferable apramycin resistance». *Epidemiol. Infect.* 118, 97-103.
- Mackinnon, J. D. (1986): «The role of growth promoters in pig production». *The Pig Veterinary Society Proceedings*, 17, 69-100.
- Mantel, N. and Scheniderman, M. A. (1975): «Estimating “safe” levels, a hazardous undertaking». *Cancer Research*, 35, 1379-1386.
- Martínez-Knavery, J. F. (1990): «Food poisoning related to consumption of illicit beta-agonist in liver (letter)». *Lancet*, 36, 1311.
- Mellon, M.; Benbrook, C., and Benbrook, K. L. (2001): *Hoggins it: estimates of antimicrobial abuse in livestock*. Cambridge: UCS Publications.
- Morley, P. S.; Apley, M. D.; Besser, T. E.; Burney, D. P.; Fedorka-Cray, P. L.; Papich, M. G.; Traub-Dargatz, L. T. and Weese, J. S. (2005): «Antimicrobial drug use in veterinary emdicine». *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19, 617-629.
- Munro, I. C. and Krewski, D. R. (1981): «Risk assessment and regulatory decision making». *Food and Cosmetics Technology*, 19, 549-560.
- Nacional Academy of Sciences Committee on Drug Use in Food Animals (1999): *The use of drugs in food animals: benefits and risks*. Washington, DC. National Academy Press.
- Nicas, T. I.; Zeckel, M. L. and Braun, D. K. (1997): «Beyond vancomycin : new therapies to meet the challenge of glycopeptide resistance». *Trends in Microbiology*, 5, 240-249.
- Nord, L. E. and Edlund, C. (1990): «Impact of antimicrobial agents on human intestinal microflora». *Journal of Chemotherapy*, 2, 218-237.

- O'Brien, J.; Renwick, A. G.; Constable, A.; Dybing, E.; Müller, D. J. G.; Schalatter, J.; Slob, W.; Tueting, W.; van Benthem, J.; Williams, G. M. and Wolfreys, A. (2006): «Approaches to the risk assessment of genotoxic carcinogens in food: A critical appraisal». *Food and Chemical Toxicology*, 44, 1613-1635.
- Ohmae, K.; Yonezawa, S. and Terakado, N. (1983): «Epizootiological studies on R plasmid with carbadox resistance». *Japanese Journal of Veterinary Science*, 45, 165-170.
- OIE (2006): Resolution n.º XXXIII. List of antimicrobials of veterinary importance. Adopted by the International Committee of the OIE on 25 May 2006.
- Paige, J. C.; Tollefson, L. and Miller, M. (1997): «Public health impact of drug residues in animal tissues». *Veterinary and Human Toxicology*, 39, 62-69.
- Panagea, S. and Chadwick, P. R. (1996): «Heat tolerance of vancomycin resistant *Enterococcus faecium*». *Journal of Clinical Pathology*, 49, 687-689.
- Perreten, V.; Kollöffel, B. and Teuber, M. (1997): «Conjugal transfer of the Tn916-like transposon TnFO1 from *Enterococcus faecalis* isolated from cheese to other gram-positive bacteria». *Systematic and Applied Microbiology*, 20, 27-38.
- Pillette, M.; Claudel, J. D.; Muller, C. and Lorette (1990): «Toxidermie à la pristinamycine après sensibilisation à la virginiamycine topique». *Allergie et Immunologie*, 22, 197.
- Poyart, C.; Pierre, C.; Quesne, G.; Pron, B.; Berche, P. and Trieu-Cuot, P. (1997): «Emergence of vancomycin resistance in the genus *Streptococcus*: characterisation of a *vanB* transferable determinant in *Streptococcus bovis*». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 41, 24-29.
- Pressman, B. C. and Fahim, M. (1983): «Cardiovascular toxicity of ionophores used as feed additives». *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 161, 543-561.
- Pugh, D. M. (2002): «The EU precautionary bans of animal feed additive antibiotics». *Toxicology Letters*, 128, 35-44.
- Pulce, C.; La Maison, D.; Keck, G.; Bostvironnois, C.; Nicolas, J. and Descotes, J. (1991): «Collective human food poisoning by clenbuterol residues in veal tissues». *Veterinary and Human Toxicology*, 33, 480-481.

- Raibaud, P.; Ducluzeau, R.; Dubos, F.; Hudault, S.; Bewa, H. and Muller, M. C. (1980): «Implantation of bacteria from digestive tract of man and various animal into gnotobiotic mice». *American Journal of Clinical Nutrition*, 148, 2440-2447.
- Reglamento (CEE) n.º 2377/90 del Consejo, de 26 de junio, por el que se establece un procedimiento comunitario para fijar los límites máximos de residuos (LMRs) o tolerancias de medicamentos veterinarios (DOCE n.º L 224, 18-8-90).
- Reglamento (CE) n.º 1831/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de septiembre, sobre aditivos para uso en nutrición animal (DOCE n.º L 268, 18-10-2003).
- Reglamento (CE) n.º 434/97 del Consejo, de 3 de marzo de 1997, que modifica el Reglamento (CEE) n.º 2377/90, por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal (DOCE n.º L67, 7-3-1997).
- Reglamento (CE n.º 2821/98 del Consejo, por el que se modifica la Directiva 70/524/CEE, sobre los aditivos en la alimentación animal en lo que respecta a la revocación de la autorización de determinados antibióticos.
- Rosen, G. D. (1995): «Antibacterials in poultry and pig nutrition». In: Wallace, R. C., Chesson, A. (Eds): *Biotechnology in Animal Feeds and Animal Feeding*, VCH Verlagsgesellschaft mbh, Weinheim, Germany, pp. 143-172.
- Roura, E.; Homedes, J. and Klasing, K. C. (1992): «Prevention of immunologic stress contributes to the growth-permitting ability of dietary antibiotics in chicks». *Journal of Nutrition*, 122, 2383-2390.
- Rumney, C. J. and Rowland, I. R. (1992): «*In vivo* and *in vitro* models of the human colonic flora». *Critical Reviews in Food Sciences and Nutrition*, 31, 299-331.
- Salyers, A. A. (1995): *Antibiotic resistance gene transfer in the mammalian intestinal tract: implications for human health, food safety and biotechnology*. Springer-Verlag Berlin and Heidelberg GmbH&. Co. KG.
- SCAN Committee Report (1996): Report of the EU Scientific Committee for Animal Nutrition on the case of avoparcine as a feed additive VI/6474/96.

- Schwartz, M. N. (1994): «Hospital-acquired infection: Diseases with increasingly limited therapies». *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 91, 2420-2427.
- Simon, G. L. and Gorbach, S. L. (1986): «The human intestinal microflora». *Digestive Diseases and Sciences*, 1, 475-625.
- Smith, H. W. and Tucker, J. F. (1978): «The effect of antimicrobial feed additives on the colonization of the alimentary tract of chickens by *Salmonella typhimurium*». *Journal of Hygiene*, 80, 217-231.
- (1980): «Further observations on the effects of feeding diet containing avoparcin, bacitracin and sodium arsenilate on the colonization of the alimentary tract of poultry by *Salmonella typhimurium* organisms». *Journal of Hygiene*, 84, 137-150.
- Solomon, S. E.; Taylor, D. J. and Greene, R. (1991): «How bacteria affect the gut lining». *Pig International*, 11, 24-27.
- (1991): «How bacteria affect the gut lining». *Pig International*, 11, 24-27.
- Spierenburg, T. J.; Baars, A. J.; De Graaf, G. J. and Jager, L. P. (1988): «Carbadox-induced inhibition of aldosterone production in porcine adrenals *in vitro*». *Toxicology in Vitro*, 2, 141-143.
- Stahly, T. (1996): «Impact of immune system activation on growth and optimal dietary regimens of pigs». In *Recent Advances in Animal Nutrition*. Edited by E. Gansworthy, Butterworths, London, UK, pp. 197-206.
- Stahly, T. S.; Williams, N. H. and Zimmermann, D. R. (1995): «Impact of tylosin on rate, efficiency and composition of growth in pigs with a low or high level of immune system activation». *Journal of Animal Science*, 73 (Suppl. 1), 84.
- Stutz, M. W.; Johnson, S. L.; Judith, F. R. and Muir, L. A. (1983): «Effect of the antibiotic thiopepton on *Clostridium perfringens* and growth and feed efficiency of broiler chicks». *Poultry Science*, 62, 1633-1638.
- Sundlof, S. F. (1989): «Drug and chemical residues in livestock». *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 5, 411-447.
- (1994): «Human health risks associated with drug residues in animal-derived foods». *Journal of Agromedicine*, 1(2), 5-22.

- Tancrede, C. (1989): «Microbial ecology of the intestinal flora». *Journal of Veterinary Medicine*, 42 (Suppl), 18-19.
- Tancrede, C. and Barakat, R. (1989): «Ecological impact of low doses of oxytetracycline on human intestinal microflora». *Journal of Veterinary Medicine*, 42 (Suppl), 35-39.
- Teale, C. (2002): «Antimicrobial resistance in porcine bacteria». *Pig Journal*, 49, 52-69.
- Tikkanen, M. J.; Adlercreutz, H. and Pulkkinen, M. O. (1973): «Effects of antibiotics on oestrogen metabolism (letter)». *British Medical Journal*, 2, 369.
- U.S. Food and Drug Administration (1993): *Proposed FDA Guideline Microbiological Testing of Antimicrobial Drug Residues in Food*. Center for Veterinary Medicine, Rockville, USA.
- Visek, W. J. (1978): «The mode of action of growth promotion by antibiotics». *Journal of Animal Science*, 46, 1447-1469.
- VLA (2003): *Salmonella in livestock production in GB 2002*. Report for the Department for Environment, Food and Rural Affairs.
- (2004): *VLA antimicrobial sensitivity report 2002*. Report for the Department for Environment, Food and Rural Affairs.
- Watts, J. L. and Lindeman, C. J. (2006): In: Aarestrup, F. M. (Ed.): *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*. ASM Press, Washington, DC, USA, ISBN: 1-55581-306-2, pp. 29-35.
- WHO (1974): *Assessment of the carcinogenicity and mutagenicity of chemicals: report of a WHO scientific group (meeting held in Geneva from 3 to 17 August, 1973)*. World Health Organisation, Geneva, Switzerland.
- (2000): *WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food*. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
- (2003): *International review panel evaluation of the termination of the use of antimicrobial growth promoters in Denmark*. World Health Organisation, Geneva, Switzerland.
- (2005): *Critically important antibacterial agents for human medicine or risks management strategies of non-human use*. Report of a WHO working group consultation. 15-18 February 2005. Canberra, Australia.

- Williams, G. M. (1999): «Chemically induced rodent preneoplastic lesions as indicators of carcinogenicity activity». In: McGregor, D. B. *et al.* (Eds): *The Use of Short- and Medium-Term Tests for Carcinogenicity and Data on Genetic Effects in Carcinogenic Hazard Evaluation*, IARC Scientific Publications, No 146. IARC, Lyon, pp. 185-202.
- Williams, G. M. and Iatropoulos, M. J. (2001): «Principles of testing for carcinogenic activity». In: Hayes W. (Ed.): *Principles & Methods of Toxicology*. Fourth ed. Taylor & Francis, Philadelphia, pp. 959-1000.
- Williams, P. E. V. (1991): «New developments in nutrition for growth enhancement». *Pig Journal*, 27, 75-91.
- Woodward, K. N. (1992): «Use and regulation of veterinary drugs». In *Xenobiotics and Food-Producing Animals. Metabolism and Residues*. Eds. Hutson, D. H.; Hawkins, D. R.; Paulson, G. D. & Struble, C. American Chemical Society, Washington, D.C., pp. 2-16.
- (1997): «Progress with the establishment of maximum residue limits for veterinary drugs in the European Union». *Toxicology and Environmental News/Reviews*, 4, 46-54.
- (1998): «The use of microbiological end-points in the safety evaluation and elaboration of maximum residue limits for veterinary drugs intended for use in food producing animals». *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 21, 47-53.
- (1999): *Regulation of veterinary drugs*. In Ballantyne, B.; Marrs, T. C.; Syversen, T. Eds. *General and Applied Toxicology*. Macmillan, London, pp. 1633-1652.

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN
POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO
EXCMO. SR. D. JUAN TAMARGO MENÉNDEZ**

Excmo. Señor Presidente,

Señoras y Señores Académicos,

Señoras y Señores:

Estamos hoy de enhorabuena, pues incorporamos a nuestra Academia a Don Arturo Ramón Anadón Navarro, quien viene a ocupar la medalla número 24 de la Sección de Medicina Veterinaria, ocupada entre 1978 a 2001 por el Excmo. Señor Doctor Don Emilio Ronda Laín, a quien tributamos hoy también un emocionado recuerdo.

La Real Academia de Ciencias Veterinarias me concede hoy un nuevo honor, el privilegio de representarla en esta ocasión solemne de recepción de un nuevo académico, el Doctor Arturo Anadón Navarro. Cuando se convocó la medalla número 24, en el uso de nuestra responsabilidad de buscar a los candidatos más idóneos, uní mi propuesta a la de los Académicos Numerarios, Excelentísimos Señores Doctores Don Félix Pérez y Pérez y Don José Vicente Tarazona Lafarga a favor de la candidatura del Profesor Arturo Anadón Navarro, que recibió la aprobación de la Junta de Gobierno. Siguiendo la tradición, en este acto debo realizar dos agradables tareas. En primer lugar, debo presentar a esta respetable audiencia, los múltiples méritos de nuestro nuevo compañero. Debería corregir esta afirmación de inmediato e indicar que para no excederme de los límites del tiempo asignado y razonable, resumiré sus méritos, pues son ellos tantos y tan variados que no desearía aturdir a los presentes con una descripción pormenorizada de los mismos. Por otro lado, debo hacer una glosa de su discurso de ingreso, que acabáis de oír y que recomiendo encarecidamente puedan leer con mayor tranquilidad *in extenso*.

APUNTE BIOGRÁFICO

El Profesor Arturo Ramón Anadón Navarro nació en Lleida en 1946 en el seno de una familia con tradición veterinaria, ya que su abuelo Arturo, su padre Ramón y su hermano Luis Blas fueron miembros destacados del Cuerpo Nacional Veterinario. Cursó la carrera de Veterinaria en las Universidades de Zaragoza y Complutense de Madrid, obteniendo en esta última, en 1971, el Grado de Licenciado con la calificación de Sobresaliente y Premio Extraordinario. Nada más acabar su Licenciatura se integra en el Departamento de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense, que por aquel entonces dirigía el Profesor Félix Sanz Sánchez, miembro fundador de esta Academia junto con los Profesores Cristino García Alfonso y Carlos Luis de Cuenca y González Ocampo, a quienes quiero rendir mi respeto y admiración.

En 1974 obtuvo el Grado de Doctor con la Calificación de Sobresaliente *Cum Laude*, y en 1978 el Diploma en la Especialidad de Farmacología Básica, ambos por la Universidad Complutense. En 1997 es miembro Fundador y Diplomado del European College of Veterinary Pharmacology and Toxicology.

En los años 1975 y 1977, respectivamente, ingresa como funcionario de carrera del Cuerpo de Veterinarios Titulares del Ministerio de Sanidad y Consumo y como funcionario de Carrera del Cuerpo Nacional Veterinario del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, con el número uno de su promoción, desempeñando, entre otras, funciones en el campo de la Farmacología y Toxicología en el Instituto Nacional de Investigaciones Agrarias.

Entre 1974 y 1988, el nuevo académico recorrió las diversas escalas del profesorado universitario. En 1974 fue nombrado Profesor Ayudante de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense y en 1978 obtuvo la plaza de Profesor Adjunto numerario de Farmacología y Toxicología. En 1982 obtuvo la plaza de Profesor Agregado numerario de Farmacología, Terapéutica, Toxicología y Veterinaria Legal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba, y en 1988 alcanzó la plaza de Catedrático numerario de Farmacología, Terapéutica, Toxicología y Veterinaria Legal de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de León.

En esta Facultad ocupó el cargo de Director del Departamento de Farmacología y Toxicología. Entre los años 1988 y 1991 conviví con el Profesor Anadón, ya que se había incorporado como Profesor numerario en nuestro Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense. Finalmente en 1991, el Profesor Anadón obtuvo brillantemente la plaza de Catedrático de Toxicología y Legislación Sanitaria de la Universidad Complutense de Madrid, adscrita al Departamento de Toxicología y Farmacología de la Facultad de Veterinaria, del que es Director desde el año 1999. En nuestra universidad ha impartido sus enseñanzas en el área de conocimiento de la Toxicología en las Licenciaturas en Veterinaria, Farmacia, y en Ciencia y Tecnología de los Alimentos, y en la Diplomatura en Nutrición Humana y Dietética y a nivel de post-grado.

Querría en este punto recordar que desde hace más de treinta y cinco años los Departamentos de Farmacología de la Facultad de Medicina y el de Toxicología y Farmacología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense se han fundido en una estructura común, el Instituto de Farmacología y Toxicología, participado por la Universidad Complutense y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Ello me ha permitido ser un observador imparcial de la carrera vertiginosa del Profesor Anadón y es justo reconocer públicamente que siempre ha estado dispuesto a prestarme su ayuda cuando las necesidades me hicieron preciso solicitarla y a ofrecerme su siempre sabio y acertado consejo. Por ello, tengo una razón más para agradecer a esta Corporación el que me haya permitido dar la bienvenida y contestar no sólo al profesor, sino también al amigo y compañero. Pero ha sido esta trayectoria común la que me permitió a mi llegada a Madrid, allá por el año 1972, conocer no sólo al Profesor Arturo Anadón, sino a la persona que desde hace muchos años ha sido su compañera, amiga, consultora, guía, apoyo y colaboradora infatigable, su esposa, la Profesora María Rosa Martínez-Larrañaga. A ella quiero extender mi más cordial enhorabuena y el abrazo de bienvenida que posteriormente daré a su esposo.

La actividad investigadora del Profesor Anadón se inicia en 1971 cuando obtiene una Beca del Plan de Formación de Personal Investigador del Ministerio de Educación y Ciencia. Continuó su formación posdoctoral en diversas Instituciones de reconocido prestigio. Así, entre 1971 y 1975 realizó diversas

estancias como Becario de la Cátedra de Pathologie Medicale du Betail et des Animaux de Basse-Cour de la Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (Francia) bajo la dirección del Doctor Pierre Brocas y del Profesor Jules Tournut, desarrollando estudios de mecanismos patológicos y modelos experimentales para evaluar agentes antiinfecciosos, tranquilizantes, bacterias con efecto-barrera sobre la flora intestinal.

En 1978 y 1979, como Profesor visitante y becado por el IRI Research Institute de Nueva York (EE.UU.), realizó una estancia en el Medical Research Council, Departamento de Fisiología del Royal College of Surgeons de Londres, donde desarrolló un proyecto de investigación de gran interés sobre el aislamiento y purificación de sustancias activas en el plexo de Auerbach y caracterización de nuevos transmisores inhibitorios bajo la dirección del Profesor Nachman Ambache. Posteriormente, en los años 1982 y 1984, volvió a esta Institución inglesa para desarrollar en el Departamento de Farmacología del Royal College of Surgeons de Londres estudios de prostaglandinas endógenas y leucotrienos en procesos fisio-patológicos incluyendo modelos de edema pulmonar.

A lo largo de su carrera, el Profesor Anadón ha publicado más de 150 trabajos de investigación, la mayoría en revistas internacionales de reconocido prestigio y presentado casi 250 comunicaciones científicas en reuniones nacionales e internacionales y es autor de 93 capítulos en libros y monografías. Ha impartido un importante número de conferencias en foros nacionales e internacionales y ha participado en numerosas mesas redondas y cursos de su especialidad. Además, ha dirigido 5 Tesinas de Licenciatura, 13 Diplomas de Estudios Avanzados y 25 Tesis Doctorales para obtener el Grado de Doctor en Veterinaria en Farmacia, en Medicina y en Odontología. Toda esta actividad avala su importante trayectoria científica. Es y ha sido el investigador principal de numerosos proyectos de investigación de financiación pública, obtenidos en convocatorias nacionales de la Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología (CICYT), Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FIS), Comunidad de Madrid e internacionales de la Comisión Europea, así como numerosos contratos de investigación acogidos al artículo 11 de la Ley de Reforma Universitaria y al artículo 83 de la Ley Orgánica de Universidades. Ello confirma la importante y competitiva actividad investigadora

del grupo de investigación que dirigen los Profesores Anadón y Martínez-Larrañaga.

Además es miembro del Comité Editorial de diversas revistas nacionales (tales como *Revistas de Toxicología*, *Albítar*, *Medicina Veterinaria*, *Consulta*, *ASIS Veterinaria*, *ARGOS*, *Producción Animal*, *Avances en Tecnología Porcina y Científica*) e internacionales (*Journal of Veterinary Pharmacology and Toxicology*, *Revista Obiettivi e Documenti Veterinari*, *Trakia Journal of Experimental Sciences*, *Food and Chemical Toxicology*, *Bulletin de l'Academie Vétérinaire de France*). Es miembro de diversas Sociedades Científicas Nacionales, de las Sociedades Inglesa y Americana de Farmacología y Toxicología y ha sido vocal de la Sociedad Española de Toxicología. Representante español, vocal y actualmente Presidente de la European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology (EAVPT). También es en la actualidad el Presidente del Nominating y del Examination Committees del European College of Veterinary Pharmacology and Toxicology. El Profesor Anadón es Académico Numerario de la Acadèmia de Ciències Veterinàries de Catalunya y miembro Asociado extranjero de l'Académie Vétérinaire de Francia y ha recibido numerosos Premios, entre los que destaco el Award of Honorary Membership de la European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology, el de la Real Academia de Ciencias Veterinarias y dos premios a la mejor Comunicación en sendos Congresos Internacionales.

De entre sus múltiples nombramientos sólo reseñaré, a riesgo de equivocarme, aquéllos que me han parecido más relevantes. A nivel nacional ha sido y es miembro de varios Grupos de Trabajo de los Ministerios de Agricultura, Pesca y Alimentación y del Ministerio de Sanidad y Consumo, miembro de la Comisión Nacional de Evaluación y Registro de Productos Zoonosarios del Ministerio de Agricultura de la que también ha sido su Presidente, miembro del Comité de Evaluación de Medicamentos para Uso Veterinario de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y de Nutrición, ambos del Ministerio de Sanidad y Consumo. A nivel internacional, ha sido reconocido como experto en Farmacología y Toxicología por la República Francesa, ha sido miembro y Vice-Presidente del Comité Científico de Alimentación Animal

y miembro del Comité Científico de Pesticidas de la Comisión de las Comunidades Europeas, representante español en el Grupo de Seguridad de Residuos del Comité de Medicamentos Veterinarios de la Comunidad Económica Europea, miembro del Grupo de Seguridad de medicamentos veterinarios de la Agencia Europea del Medicamento (EMEA), miembro de la Agencia Europea para la Seguridad Alimentaria (EFSA), experto de la Agencia Internacional para la Energía Atómica, consultor de la Organización de Estados Americanos, experto en Seguridad Alimentaria por la Organización Mundial de la Salud (OMS), miembro del Comité de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) y de la Comisión del *Codex Alimentarius* de la FAO/OMS.

A estas alturas de mi relación creo que todos los presentes hemos podido evaluar la gran actividad docente, investigadora y profesional desarrollada por el nuevo académico en los últimos treinta y cinco años, que lo confirman como una persona polifacética, abierta en la línea de la modernidad a todos los intereses del saber.

EL DISCURSO

Acabamos de oír la lectura de una pequeña parte de su discurso de ingreso titulado «*Antibióticos de uso veterinario y su relación con la seguridad alimentaria y salud pública*». En él, el Profesor Anadón ha plasmado no sólo el trabajo de un investigador experto, sino que nos ha ofrecido un ensayo en el que vierte reflexiones originales a modo de marco de referencia para sus futuras contribuciones. No podía ser de otra forma, ya que él ha dedicado parte de su vida a investigar los mecanismos de acción y las propiedades cinéticas (absorción, metabolismo, distribución y depleción tisular de fármacos) de diversos antibióticos en animales destinados a consumo humano. Por otro lado, evalúa la relación beneficio-riesgo que para el consumidor tiene la administración de antibióticos en animales que forman parte de la cadena alimenticia del hombre, esta desde una rica experiencia personal, ya que no sólo es un investigador con experiencia, sino un reconocido experto que, como he reseñado anteriormente, ha participado en las discusiones y en la redacción de normativas reguladoras en diversos Comités Cientí-

ficos Nacionales e Internacionales en el ámbito de la eficacia y seguridad de agentes químicos. En suma, este discurso nos hace vislumbrar lo que podemos esperar del nuevo Académico como miembro de nuestra Corporación.

Los antibióticos son agentes terapéuticos de un indudable valor clínico para el hombre y para los animales, pero es necesaria una utilización juiciosa de los mismos a fin de preservar su eficacia y evitar la aparición de resistencias. Partiendo de esta premisa, el Profesor Anadón inicia su exposición abordando la definición de antibiótico y recordando los conceptos de sinergismo y antagonismo, propuestos originalmente por Jawetz y colaboradores, y el de inhibición selectiva o destrucción del crecimiento del microorganismo patógeno, sin alterar a las células del hospedador. A continuación nos plantea la utilización de los antibióticos en los animales productores de alimentos en su triple vertiente: tratamiento, control y/o prevención de una enfermedad infecciosa durante el período de alto riesgo (por ejemplo, después del destete o durante el transporte).

A continuación entra en un tema de indudable interés, el de la utilización de antibióticos como promotores del crecimiento animal. Realiza un análisis histórico en el que nos recuerda que en el año 1950 se constató que el crecimiento de pollos y lechones aumentaba cuando el pienso se suplementaba con pequeñas cantidades de antibiótico. Desde entonces, los antibióticos promotores de crecimiento se adicionaron al pienso de los pavos, pollos, cerdos y ganado vacuno, aumentando este uso conforme se fue desarrollando la producción animal intensiva. De esta forma, el uso de dosis subterapéuticas de antibióticos en los piensos ha formado una parte integrada en las explotaciones ganaderas. Las principales ventajas para los ganaderos de esta práctica serían una mayor uniformidad en el crecimiento, la estabilización de la flora intestinal de los animales mejorando el índice de conversión de alimentos y reduciendo la formación de toxinas y el mantenimiento de la salud en presencia de situaciones de estrés medioambiental, habiéndose propuesto que los antibióticos promotores de crecimiento podrían incluso reducir la morbilidad animal. Por otro lado, y dado que los antibióticos promotores del crecimiento no modifican el crecimiento en animales libres de gérmenes, el efecto beneficioso producido sería consecuencia de su capacidad para proteger a los nutrientes frente a la

destrucción bacteriana, mejorar la absorción de nutrientes a través del intestino delgado, disminuir la producción de toxinas por las bacterias intestinales y/o reducir la incidencia de infecciones intestinales subclínicas.

El Profesor Anadón analiza de forma sistemática los posibles mecanismos de acción y los efectos microbiológicos de los antibióticos promotores del crecimiento, a la vez que las consecuencias de esta práctica para la salud pública. Es evidente que el tratamiento de animales productores de alimentos con dosis subterapéuticas de antimicrobianos durante largos períodos conlleva riesgos evidentes, ya que conduce a la selección y mantenimiento de microorganismos resistentes (tanto para el animal como para el hombre), aumenta la posibilidad que los animales sean infectados con patógenos resistentes, podría incrementar la duración y gravedad de las infecciones y, lo que es más importante, reduce nuestro arsenal terapéutico útil. Todas estas premisas han determinado que a partir del 31 de diciembre de 2005, la Unión Europea haya prohibido el uso de los antimicrobianos promotores del crecimiento animal.

Los defensores del uso de antibióticos promotores de crecimiento en animales productores de alimentos argumentan que no existe una evidencia concluyente de que esta práctica aumente el riesgo de la transferencia de resistencia bacteriana al hombre. Pero el que la resistencia no se ha desarrollado hasta la fecha, no asegura que no pueda desarrollarse en un futuro. Por otro lado, sí que existe una evidencia clara de que el uso de antibióticos promotores del crecimiento en animales puede seleccionar la resistencia en bacterias, y que algunas de estas bacterias resistentes pueden ser transmitidas al hombre a través de la cadena alimentaria o que estas bacterias pueden causar enfermedades en el hombre, directa o indirectamente. También se menciona que, dado que la mayoría de los alimentos son cocinados antes de su consumo, es de suponer que en el producto final no existan bacterias resistentes viables. Sin embargo, son demasiado frecuentes algunas infecciones transmitidas por alimentos, como la salmonelosis, lo que debe hacernos recordar que bacterias viables pueden estar presentes en los alimentos que consumimos. De hecho, se ha sugerido que en la población bacteriana normal del hombre, la mayor parte de las enterobacterias resistentes en heces provienen de alimentos contaminados. Incluso en pacientes vegeta-

rianos se ha podido constatar que son portadores de cantidades significativas de bacterias resistentes a antibióticos, algo que podríamos explicar fácilmente si pensamos que los vegetales pueden estar contaminados por los microorganismos de los animales a través del estiércol utilizado como fertilizantes sobre tierras de pasto.

Como médico y como farmacólogo, me parece que la evidencia disponible es más que suficiente para avalar la decisión de la Unión Europea. Imaginémosnos que a las ya numerosas resistencias bacterianas fruto del mal uso clínico de los antibióticos o de su uso prolongado le añadimos el riesgo potencial de que las especies resistentes a antibióticos aisladas en animales pudieran transmitirse al hombre. El resultado sería una impredecible limitación de la eficacia de un número importante de antibióticos reservados exclusivamente para el tratamiento o la prevención de infecciones graves en el hombre y un gravísimo problema de salud pública. El panorama sería aún más sombrío si pensamos en la posibilidad de que se pudieran aparecer resistencias cruzadas en el hombre para los macrólidos (eritromicina, azitromicina, claritromicina), lincosamidas y estreptograminas.

Un apartado de gran interés y actualidad es aquel en el que el Profesor Anadón describe los aspectos microbiológicos de los antibióticos de uso terapéutico en animales. Constata como durante el período de 1998-2002 han aumentado en Inglaterra las resistencias microbianas a *E. coli* (una bacteria marcador útil a través de todas las especies animales para analizar la incidencia de resistencia antimicrobiana) en el cerdo y en aves a tetraciclina y combinaciones de sulfamidas-trimetoprim, así como a fluoroquinolonas (enrofloxacina) en cerdos. Es de señalar que este incremento coincidía en el tiempo con un aumento en el uso de antimicrobianos para el tratamiento del síndrome del desmedro post-destete (PWMS)». La resistencia antimicrobiana en enteropatógenos zoonóticos (por ejemplo, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, y algunas estirpes de *E. coli* serotipo O157:H7) y comensales (por ejemplo, enterococos, el más genérico *E. coli*) es de especial preocupación para la salud pública ya que estas bacterias son probablemente transferidas a través de la cadena alimentaria a humanos, o los genes resistentes en bacterias comensales son transferidos a enteropatógenos zoonóticos.

El tratamiento antimicrobiano puede aumentar la carga de agentes patógenos resistentes en la cadena alimentaria y la posibilidad de que los animales sean infectados con patógenos resistentes. También pueden aumentar la susceptibilidad de los animales a la infección al suprimir la flora normal, facilitar que los patógenos colonicen un determinado lugar («efecto competitivo») o, si se administraron en el tiempo de exposición a una bacteria resistente, facilitar la infección debido a un efecto selectivo. Además, los antimicrobianos pueden prolongar la eliminación o elevar los niveles de agentes patógenos resistentes a antimicrobianos en heces.

En los últimos años, la producción animal en Europa se ha hecho progresivamente más intensiva, especialmente la de aves, cerdos y terneros. Al igual que sucede en el medio hospitalario, este agrupamiento de gran número de animales facilita la propagación de bacterias resistentes. Por otro lado, los residuos fecales de los animales criados bajo condiciones intensivas son utilizados a menudo como fertilizantes sobre tierras de pasto, lo que facilita la propagación de posibles resistencias. Otras veces estos residuos, que han sido almacenados en lagunas, pueden contaminar el medio ambiente con bacterias resistentes o pasar a las aguas subterráneas, lo que facilita la propagación de bacterias resistentes. Todo lo anterior, unido a los contactos indirectos frecuentes con otras manadas o rebaños, el movimiento frecuente para el comercio de los animales y el bajo nivel de higiene favorece la propagación y el mantenimiento de las resistencias. Evidentemente, el riesgo potencial de transferencia de resistencia aumenta en el personal que trabaja de granjas de ganado porcino y aviar, en mataderos y, aunque en menor grado, en aquellas personas que manejan la carne a lo largo de la cadena alimentaria.

El origen de las resistencias, los mecanismos generales de adquisición y transferencia de la resistencia y los factores de riesgo para la propagación de la resistencia a antibióticos son analizados en profundidad por nuestro académico. Hace especial énfasis en que el riesgo de resistencias que se pudieran presentar a lo largo de la cadena alimentaria debe ser analizado, evaluado y controlado. La presencia de genes de resistencia (*erm*, *sat*, *vat*, *vga*, *sbh*) en bacterias aisladas de los tejidos comestibles de animales tratados con macrólidos (tilosina, espiramicina), estreptograminas (virginiamicina) y glicopépti-

dos (vancomicina) es un signo de alarma, aunque ello no implica que la contaminación se efectúe específicamente desde el producto alimenticio de origen animal al consumidor. A pesar de esta consideración, el hallazgo de que la prohibición del uso de antimicrobianos promotores del crecimiento se acompaña una reducción en enterococos resistentes a macrólidos (tilosina, espiramicina), estreptograminas (virginiamicina) y glicopéptidos (vancomicina) confirma la importancia de mantener una política de uso racional de antibióticos tanto en clínica humana como veterinaria. Esta situación exige también un programa de farmacovigilancia, a fin de poder detectar la posible aparición de resistencias a antibióticos usados como aditivos alimentarios en bacterias aisladas a partir de animales (cerdos y pollos) de engorde. Todas estas medidas de vigilancia y control están en línea con la estrategia global para controlar y contener el riesgo que para la salud humana, animal y vegetal representaría la aparición de nuevas resistencias. Estas medidas no pueden ni deben tildarse de excesivas ante el riesgo que tendría para la salud pública la selección y la transferencia de bacterias patógenas (por ejemplo, *Salmonella* resistentes), la selección de bacterias comensales (por ejemplo, enterococos) resistentes en los animales y en el hombre y que son susceptibles de ser patógenas en enfermos de alto riesgo (ancianos, con patologías crónicas, inmunodeprimidos) (por ejemplo, enterococos) y la aparición de resistencias cruzadas, que nos dejaría indefensos en la lucha antimicrobiana, particularmente en los enfermos de alto riesgo (ancianos, con patologías crónicas, inmunodeprimidos). Por ello, como señala muy acertadamente el Profesor Anadón en su discurso, es necesario reducir de forma importante el uso de los antibióticos no esenciales y poner en marcha medidas encaminadas a limitar la aparición de resistencias, como forma de controlar las resistencias de los microorganismos y de prolongar y salvaguardar la vida útil de todos los fármacos antimicrobianos, tanto en medicina veterinaria como humana.

RESIDUOS DE LOS MEDICAMENTOS EN LOS ALIMENTOS

Los residuos de los medicamentos son compuestos que están presentes en los tejidos comestibles del animal como con-

secuencia del tratamiento del animal e incluyen al fármaco inalterado y/o al(los) compuesto(s) resultante(s) de la biotransformación del fármaco. El uso de antibióticos en los animales productores de alimentos genera residuos en carnes, leche y huevos. No existe una gran evidencia de que los antibióticos presentes como residuos o cuando se administran en alimentos o piensos a concentraciones próximas a las encontradas como residuos, causen morbilidad en los animales o en el hombre. Sin embargo, en ocasiones, sí que pueden producir reacciones adversas, algunas de las cuales pueden poner en peligro la vida del paciente. El Profesor Anadón detalla algunas de estas reacciones adversas, destacando las frecuentes reacciones de hipersensibilidad alérgica cutáneas y el riesgo de anafilaxia, potencialmente mortal, relacionada con el uso de beta-lactámicos en animales de la cadena alimentaria. También describe las consecuencias del uso fraudulento de los agonistas beta-adrenérgicos, destacando la amplia evidencia que relaciona el uso de clenbuterol en ganado vacuno con la aparición de importantes reacciones adversas (palpitaciones, taquicardia, temblor, nerviosismo, mialgias) tras la ingesta del hígado de estos animales. Recuerda los efectos inotrópicos positivos y la cardiotoxicidad de los antibióticos polióteres, la cardiotoxicidad causada por dosis letales agudas de lasalocid y analiza el posible riesgo de aparición de efectos teratogénicos y carcinogénicos producidos por la exposición a residuos de fármacos animales. En este punto, nos recuerda que no está permitido en alimentos ningún residuo de un fármaco animal destinado para consumo humano si el fármaco o su residuo se sabe que induce cáncer cuando se ingiere por el hombre o el animal.

USO «EXTRA-LABEL» Y CASCADA DE PRESCRIPCIÓN

Las «buenas prácticas veterinarias» (BPV) han sido definidas como «el uso propio y selectivo de un medicamento veterinario autorizado, de acuerdo con las directrices indicadas en el etiquetado, indicaciones permitidas cuando el diagnóstico ha sido establecido, teniendo siempre en cuenta el problema de los residuos que pueden originarse en el caso de animales productores de alimentos y el posible impacto ambiental».

Sin embargo, en ocasiones, se utiliza un medicamento veterinario para indicaciones clínicas no registradas o sin seguir

el «sumario de características del producto» (SCP), lo que en el caso de animales de consumo se asocia también a un incumplimiento en los tiempos de espera o de retirada. Esto es lo que se denomina uso «*extra-label*» o «fuera de las indicaciones propuestas». El Profesor Anadón describe los riesgos que esta práctica conlleva, recordando, por ejemplo, que el uso fuera de indicación de las fluoroquinolonas puede conllevar la posible transmisión de organismos resistentes al hombre (*Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *E. coli* serotipo O157:H7).

Resalta que cuando un medicamento veterinario se usa fuera de las indicaciones propuestas o se modifica la posología aprobada, o se usa en una especie o tipo de animal para el que el medicamento no ha sido aprobado, el tiempo de espera pierde su valor como parámetro de seguridad alimentaria. Además, en todas estas circunstancias, no podemos predecir cuál es la seguridad para el consumidor de los productos alimenticios procedentes del animal tratado.

En este apartado, el Profesor Anadón nos remite a la Directiva 2004/28/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, en las que se determinan las medidas para garantizar que, si no existen medicamentos veterinarios autorizados para una enfermedad de una especie no productora de alimentos o para tratar una especie productora de alimentos, el veterinario encargado pueda, de forma excepcional y bajo su responsabilidad directa personal tratar al animal afectado. Muy acertadamente es el momento adecuado para analizar el concepto de «límites máximos de residuos» y los pasos a seguir para fijarlos, incluyendo la identificación del residuo marcador y la determinación en los tejidos diana (tejidos comestibles con mayor afinidad por el fármaco y con eliminación más lenta).

Finaliza su discurso con un apartado al que denomina uso prudente de los antibióticos. Puesto que los antibióticos son agentes terapéuticos de indudable valor, es importante que realicemos un uso prudente y juicioso con el fin de preservar su eficacia a largo plazo en todas las especies animales. Cuando los antibióticos se utilizan de forma racional, se respetan las indicaciones, el modo de empleo y los tiempos de espera, los residuos potenciales que pudieran estar presentes en los animales tratados o en sus productos y subproductos alimen-

ticios destinados a consumo humano estarán por debajo de los «límites máximos de residuos» fijados, es decir, la seguridad para el consumidor no estará comprometida. Si por el contrario, los medicamentos veterinarios se utilizan de forma indiscriminada, sin cumplir las indicaciones y el modo de empleo autorizado, o sin respetar los tiempos de espera, la salud pública estará en riesgo.

Quiero concluir mi presentación. En respuestas a nuestras necesidades, el Profesor Anadón llega ahora, en la cima de su carrera profesional, a la Real Academia de Ciencias Veterinarias. Viene a completar el cuadro de las ciencias básicas un experto en Toxicología y Legislación Sanitaria, que llena los posibles espacios vacíos existentes entre la Fisiología, la Farmacología y las Ciencias Clínicas Veterinarias. Al honor que me habéis concedido he unido la alegría de presentaros a un compañero con reconocidos méritos científicos, entregado a la cultura científica y que sé que está presto a integrarse y a participar de forma muy activa en las actividades de esta Institución. Hemos de felicitarnos todos por esta incorporación. Por ello, en nombre de todos los miembros de la Real Academia de Ciencias Veterinarias, yo le digo: Profesor Arturo Anadón, querido Arturo, recibe con un cordial abrazo nuestra fraternal bienvenida a esta tu Casa.

He dicho.