



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL

*Proteger a los animales, preservar nuestro futuro*

# Normas, directrices y resolución de la OIE en materia de resistencia a los antimicrobianos y del uso de agentes antimicrobianos



# **Normas, directrices y resolución de la OIE en materia de resistencia a los antimicrobianos y del uso de agentes antimicrobianos**



**ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL**  
*Proteger a los animales, preservar nuestro futuro*

Todas las publicaciones de la OIE (Organización Mundial de Sanidad Animal) están protegidas por el derecho internacional de propiedad intelectual. Extractos pueden copiarse, reproducirse, adaptarse o publicarse en publicaciones periódicas, documentos, libros o medios electrónicos, y en cualquier otro medio destinado al público, con intención informativa, didáctica o comercial, siempre y cuando se obtenga previamente una autorización escrita por parte de la OIE.

Las designaciones y nombres utilizados y la presentación de los datos que figuran en esta publicación no constituyen de ningún modo el reflejo de cualquier opinión por parte de la OIE sobre el estatuto legal de los países, territorios, ciudades o zonas ni de sus autoridades, fronteras o limitaciones territoriales.

La mención de empresas particulares o de productos manufacturados, sean o no patentados, no implica de ningún modo que éstos se beneficien del apoyo o de la recomendación de la OIE, en comparación con otros similares que no hayan sido mencionados.

Esta publicación ha sido elaborada para apoyar el Plan de Acción Global para la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado en colaboración con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación la Agricultura (FAO) y la OIE.

© OIE, 2015  
Organización Mundial de Sanidad Animal  
12, rue de Prony, 75017 Paris, France  
Tel.: 33-(0)1 44 15 18 88  
Fax: 33-(0)1 42 67 09 87  
[www.oie.int](http://www.oie.int)  
ISBN: 978-92-95108-17-2

# ÍNDICE

Introducción	5
<b>1. Código Sanitario para los Animales Terrestres</b>	
Capítulo 6.6.    Introducción a las recomendaciones para controlar la resistencia a los agentes antimicrobianos	11
Capítulo 6.7.    Armonización de los programas nacionales de vigilancia y seguimiento de la resistencia a los agentes antimicrobianos	12
Capítulo 6.8.    Seguimiento de las cantidades y patrones de utilización de agentes antimicrobianos en los animales destinados a la alimentación	23
Capítulo 6.9.    Uso responsable y prudente de agentes antimicrobianos en medicina veterinaria	27
Capítulo 6.10.   Análisis del riesgo asociado a la resistencia a los agentes antimicrobianos como consecuencia del uso de agentes antimicrobianos en animales	45
<b>2. Código Sanitario para los Animales Acuáticos</b>	
Capítulo 6.1.    Introducción a las recomendaciones para controlar la resistencia a los agentes antimicrobianos	59
Capítulo 6.2.    Principios para el uso responsable y prudente de los agentes antimicrobianos en los animales acuáticos	60
Capítulo 6.3.    Seguimiento de las cantidades y patrones de utilización de agentes antimicrobianos en animales acuáticos	66
Capítulo 6.4.    Desarrollo y armonización de los programas nacionales de vigilancia y seguimiento de la resistencia a los agentes antimicrobianos en los animales acuáticos	71
Capítulo 6.5.    Análisis del riesgo asociado a la resistencia a los agentes antimicrobianos como consecuencia de su uso en animales acuáticos	77
<b>3. Manual de las Pruebas de Diagnóstico y de las Vacunas para los Animales Terrestres</b>	
Directriz 3.1.    Métodos de laboratorio para las pruebas de sensibilidad de las bacterias frente a los antimicrobianos	93
<b>4. Lista OIE de agentes antimicrobianos importantes para la medicina veterinaria</b>	115
<b>5. Resolución n.º 26     Combatir la resistencia a los agentes antimicrobianos y promover el uso prudente de agentes antimicrobianos en los animales     Sesión General OIE 2015</b>	135



# Introducción

Hasta la fecha, la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), con sede en París, ha realizado en más de 130 países una evaluación de la calidad de los sistemas nacionales de sanidad animal, incluyendo los servicios veterinarios.

Se ha constatado que más de 110 países evaluados, en su mayoría países en desarrollo o emergentes, no disponen aún de una legislación pertinente sobre las condiciones adecuadas de importación, fabricación, distribución y uso de los productos veterinarios, incluyendo los agentes antimicrobianos. En ocasiones, la legislación es existente, y cuando existe, no siempre se aplica por falta de fondos públicos para efectuar su implementación.

En estos países, los agentes antimicrobianos a menudo son accesibles a todos directa o indirectamente y sin restricciones. Lo que es aún más grave, estos productos que circulan como mercancías corrientes frecuentemente están adulterados (dosificación inferior a la indicación escrita en el envase, molécula distinta o placebo integral). Miles de toneladas de productos antimicrobianos adulterados destinados a los animales circulan alrededor del mundo (el problema es similar para los productos destinados al hombre).

Lamentablemente, la utilización de antibióticos en los animales por parte de personas no capacitadas para ello no es exclusivo de los países en desarrollo o emergentes. En muchos países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), los productores agropecuarios, a través de internet, tienen un acceso fácil y frecuente a los antibióticos. En algunos de estos países se sigue autorizando tanto el uso de ciertos antibióticos en árboles frutales para combatir determinadas bacteriosis vegetales como la incorporación de ciertos antibióticos en los alimentos de los animales como promotores de crecimiento y con otros fines no terapéuticos. La acción política, por ejemplo a nivel de los países del G8 de la Organización Mundial del Comercio (OMC), podría conseguir que esta categoría de países modifique estas prácticas consideradas como un riesgo por numerosos científicos reputados.

Aunque en el campo de la prevención de la resistencia a los antimicrobianos en los animales (y sus ventajas potenciales para la salud pública), algunos países y regiones ya han adoptado importantes precauciones, es probable que la adopción de disposiciones eficaces por el resto del planeta tome tiempo, y que el asunto sea difícil y controvertido, hasta ilusorio.

Desafortunadamente, la mundialización del intercambio de alimentos, junto con el turismo clásico o médico, permite y permitirá que las bacterias resistentes de origen humano y animal colonicen fácilmente todo el planeta independientemente de las medidas preventivas aplicadas localmente.

¿Qué hacer ante estos retos?

- La OIE brinda formaciones a los puntos focales nacionales nombrados por los Países Miembros y promueve redes de trabajo que les permitan desarrollar o modernizar la legislación asociada a la producción, importación, distribución y uso de productos veterinarios, y realizar actividades como el seguimiento del consumo de antibióticos, ya que hasta el momento, se sabe aún muy poco sobre los volúmenes usados en la mayoría de nuestros 180 Países Miembros concernidos por el programa de la OIE de apoyo a la legislación veterinaria.
- Los Países Miembros de la OIE han adoptado normas internacionales sobre el uso prudente de agentes antimicrobianos y sobre la armonización de las evaluaciones del riesgo que deben llevarse a cabo. De este modo, resulta crucial la solidaridad internacional que se manifiesta en forma de ayuda al desarrollo para asistir a los países en desarrollo y emergentes a aplicar las normas internacionales, sobre todo ante las previsiones de un aumento a corto plazo de más del 50% de la producción animal en estos países que se explica por el uso de sistemas intensivos de producción.
- La OIE preconiza políticas que permiten establecer una red veterinaria mínima para garantizar la vigilancia sanitaria de los animales y una detección precoz de epizootias potenciales (incluidas zoonosis tales como las influencias animales) y una respuesta rápida para atajarlas en su lugar de origen. Además, esta red también permite mejorar la sanidad general de los animales al posibilitar un uso sensato, apropiado y limitado de los antibióticos.

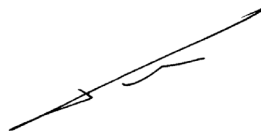
La existencia y la perennidad de esta red veterinaria dependen, entre otros, de los recursos generados por concepto de los servicios prestados por los veterinarios, quienes a menudo trabajan para una gran mayoría de clientes de modestos medios económicos en zonas aisladas o desfavorecidas en las que hay numerosos animales para vigilar. Dichos recursos provienen en gran parte de la dispensación de productos, entre ellos agentes antimicrobianos, que los veterinarios administran directamente a los animales, lo que puede plantear un eventual conflicto de interés que conviene gestionar. Nuestra Organización propone a este efecto:

- Normas y programas destinados a mejorar la excelencia de la formación veterinaria en todo el mundo, especialmente en las áreas de microbiología, farmacología y ética,

- Una norma relativa a la constitución y funcionamiento de los organismos veterinarios estatutarios nacionales y regionales (colegios profesionales veterinarios) que, en virtud de la ley y por delegación del Estado, disponen de los poderes necesarios para supervisar los títulos académicos, la ética y la excelencia profesional, y excluir a quienes no observen un comportamiento apropiado.

Por otra parte, la disociación aplicada por algunos países entre la prescripción y la dispensación de ciertos medicamentos veterinarios, como los antibióticos, puede generar, entre otros, problemas logísticos de reactividad frente a las enfermedades, en especial en las explotaciones, y facilitar prácticas ilegales (autoabastecimiento directo y no controlado, intervención de personas ignorantes y sin escrúpulos, especialmente a través de internet). Los riesgos ligados a estas prácticas entrañan consecuencias potenciales mucho más graves que las eventuales desviaciones de prescripción o de dispensación por parte de los veterinarios, que resultan más fáciles de controlar y de evitar. Varios países que han separado la prescripción y la dispensación de medicamentos han experimentado un aumento del consumo general de antibióticos (según datos de países que están en condiciones de evaluar dicho consumo). Cabe señalar que el consumo de antibióticos en el hombre sigue aumentando, pese a que la disociación prescripción-dispensación está muy difundida en medicina humana.

Por consiguiente, las medidas necesarias tendientes a limitar la emergencia de resistencias en el animales, así como a regular y limitar las prácticas estimadas como de mayor riesgo (incluyendo el uso de agentes antimicrobianos en la producción vegetal) han de ser una prioridad mundial.



Bernard Vallat





**1.**  
**Código Sanitario**  
**para los Animales Terrestres**



## CAPÍTULO 6.6.

# INTRODUCCIÓN A LAS RECOMENDACIONES PARA CONTROLAR LA RESISTENCIA A LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

### Artículo 6.6.1.

#### Objetivo

El propósito de los Capítulos 6.7. à 6.10. es facilitar metodologías que permitan a los Países Miembros enfrentar adecuadamente las medidas adecuadas ante la aparición o difusión de bacterias resistentes, debido a la utilización de *agentes antimicrobianos* en la producción animal, y contener la resistencia a los *agentes antimicrobianos* controlando su utilización.

Estos capítulos deberán leerse junto con las normas, códigos de prácticas y directrices sobre la resistencia a los *agentes antimicrobianos* de la Comisión del Codex Alimentarius.

Los *agentes antimicrobianos* son medicamentos esenciales para la salud y el bienestar del hombre y de los *animales*. La OIE reconoce la necesidad de que la medicina veterinaria tenga acceso a los *agentes antimicrobianos*, ya que son esenciales para el tratamiento y control de las *enfermedades* infecciosas de los *animales*. La OIE considera, por tanto, que garantizar un acceso continuo a los *agentes antimicrobianos* eficaces resulta importante.

La OIE reconoce que la resistencia a los *agentes antimicrobianos* constituye una preocupación mundial, ya que la utilización de estos productos en el hombre y en los *animales*, entre otros, tiene repercusiones sobre la salud pública y la sanidad animal. Quienes trabajan en el sector humano, animal o vegetal comparten la responsabilidad de prevenir o reducir las presiones para la selección de factores de resistencia a los *agentes antimicrobianos* en el hombre y en los *animales*. En virtud de su mandato de protección de la sanidad animal y de seguridad sanitaria de los alimentos, la OIE ha elaborado estos capítulos a fin de proporcionar pautas a los Países Miembros respecto a los riesgos en el conjunto del sector animal.

La aplicación de medidas de evaluación de riesgos ha de basarse en normas internacionales de *análisis de riesgos* y ser apoyada por datos e información fiables si los hay. Las metodologías contempladas en estos capítulos se consultarán en el marco de un enfoque tradicional para prevenir y reducir la resistencia a los *agentes antimicrobianos*.

## CAPÍTULO 6.7.

# ARMONIZACIÓN DE LOS PROGRAMAS NACIONALES DE VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO DE LA RESISTENCIA A LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

### Artículo 6.7.1.

#### Objetivo

El presente capítulo proporciona criterios para:

- 1) la elaboración de programas nacionales de vigilancia y seguimiento de la resistencia a los *agentes antimicrobianos*, y
- 2) la armonización de los programas nacionales existentes de vigilancia y seguimiento de la resistencia a los *agentes antimicrobianos*, aplicables a los animales destinados a la alimentación y a los productos de origen animal destinados al consumo humano.

### Artículo 6.7.2.

#### Propósito de la vigilancia y del seguimiento

La vigilancia y el seguimiento activos (dirigidos) conforman el núcleo de los programas nacionales de vigilancia de la resistencia a los *agentes antimicrobianos*. Por su parte, la vigilancia y el seguimiento pasivos pueden servir para aportar información adicional (véase el Capítulo 1.4.). Deberá alentarse la cooperación entre todos Países Miembros que apliquen la vigilancia de la resistencia a los *agentes antimicrobianos*.

La vigilancia y el seguimiento de la resistencia a los *agentes antimicrobianos* son necesarios para:

- 1) evaluar y determinar las tendencias y las fuentes de la resistencia a los *agentes antimicrobianos* en las bacterias;
- 2) detectar la aparición de nuevos mecanismos de resistencia a los *agentes antimicrobianos*;
- 3) proporcionar los datos necesarios para llevar a cabo *análisis de riesgos* orientados a la protección de la sanidad de los *animales* y de la salud de los seres humanos;

- 4) proporcionar una base para formular recomendaciones sobre políticas de sanidad animal y salud pública;
- 5) aportar información para evaluar las prácticas de prescripción de *agentes antimicrobianos* y recomendaciones de uso prudente;
- 6) evaluar y determinar los efectos de las acciones encaminadas a combatir la resistencia a los *agentes antimicrobianos*.

#### Artículo 6.7.3.

### **Elaboración de programas de vigilancia y seguimiento de la resistencia a los agentes antimicrobianos**

#### 1. Aspectos generales

La vigilancia periódica de la resistencia a los *agentes antimicrobianos* o el seguimiento permanente de la prevalencia de la resistencia de las bacterias presentes en los *animales*, los alimentos, el medio ambiente y los seres humanos constituyen una faceta crítica de las estrategias de sanidad animal y seguridad sanitaria de los alimentos destinadas a limitar la propagación de la resistencia a los *agentes antimicrobianos* y optimizar la elección de los *agentes antimicrobianos* con fines terapéuticos.

Igualmente, deberá tenerse en cuenta el seguimiento de las bacterias presentes en los productos de origen animal destinados al consumo humano muestreados en las diferentes etapas de la cadena alimentaria, incluidos el procesamiento, el embalaje y la venta al por menor.

Los programas nacionales de vigilancia y seguimiento de la resistencia a los *agentes antimicrobianos* deben apoyarse en fundamentos científicos y podrán incluir los siguientes elementos:

- a) encuestas basadas en estadísticas;
- b) muestreos y análisis de los animales destinados a la alimentación, tanto en las granjas como en mercados de animales vivos o en el momento del *sacrificio*;
- c) un programa centinela organizado, que incluya, por ejemplo, el muestreo dirigido de animales destinados a la alimentación, *rebaños*, *manadas* y *vectores* (por ejemplo, aves, roedores);
- d) análisis de las prácticas veterinarias y de los registros de los *laboratorios* de diagnóstico;

- e) muestreos y análisis de productos de origen animal destinados al consumo humano.

## 2. Estrategias de muestreo

- a) El muestreo deberá realizarse sobre una base estadística. La estrategia de muestreo deberá garantizar:
  - la representatividad de la muestra de la población analizada,
  - la solidez del método de muestreo.
- b) Deberán tenerse en cuenta los siguientes criterios:
  - origen de las muestras (como, por ejemplo, animal destinado a la alimentación, alimento o alimento para animales),
  - especie animal,
  - categoría del animal dentro de la especie (como, por ejemplo, grupo de edad o tipo de producción),
  - estado de salud de los animales (como, por ejemplo, sanos o enfermos),
  - selección de la muestra (como, por ejemplo, específica o aleatoria sistemática),
  - tipo de muestra (como, por ejemplo, fecal, canales o producto alimentario),
  - tamaño de la muestra.

## 3. Tamaño de las muestras

El tamaño de las muestras deberá ser suficientemente amplio para permitir la detección de los fenotipos existentes y emergentes de resistencia a los *agentes antimicrobianos*.

El Cuadro 1 muestra estimaciones del tamaño de las muestras para determinar la prevalencia en una población numerosa.

## 4. Origen de las muestras

Los Países Miembros deberán examinar sus sistemas de producción ganadera en base a la información disponible y evaluar qué fuentes pueden contribuir en

mayor medida a un posible riesgo para la sanidad de los *animales* y la salud de los seres humanos.

a) Alimentos para animales

Los Países Miembros deberán considerar la posibilidad de incluir los alimentos para animales en los programas de vigilancia y seguimiento, ya que dichos productos pueden verse contaminados por bacterias resistentes a los *agentes antimicrobianos*, por ejemplo *Salmonella*.

b) Animales destinados a la alimentación

Las categorías de animales destinados a la alimentación que se consideren para el muestreo deberán tener una relación con el sistema de producción nacional.

c) Alimentos

Los Países Miembros deberán considerar la posibilidad de incluir productos de origen animal destinados al consumo humano en los programas de vigilancia y seguimiento, ya que, por lo general, se considera que la transmisión por los alimentos constituye una importante vía de transferencia de la resistencia a los *agentes antimicrobianos*.

**Cuadro 1: Estimaciones del tamaño de las muestras para determinar la prevalencia en una población numerosa.**

Prevalencia esperada	Nivel de confianza del 90%			Nivel de confianza del 95%		
	Precisión deseada			Precisión deseada		
	10%	5%	1%	10%	5%	1%
10%	24	97	2.429	35	138	3.445
20%	43	173	4.310	61	246	6.109
30%	57	227	5.650	81	323	8.003
40%	65	260	6.451	92	369	9.135
50%	68	270	6.718	96	384	9.512
60%	65	260	6.451	92	369	9.135
70%	57	227	5.650	81	323	8.003
80%	43	173	4.310	61	246	6.109
90%	24	97	2.429	35	138	3.445



## 5. Tipos de muestras que se han de tomar

Deberán tomarse muestras de alimentos para animales en cantidad suficiente como para permitir el aislamiento de las bacterias resistentes de interés (al menos, 25 g) y deberán relacionarse con los programas de vigilancia de agentes patógenos.

Deberán tomarse muestras fecales en cantidad suficiente como para permitir el aislamiento de las bacterias resistentes de interés (al menos, 5 g en los bovinos y los porcinos, y todo el ciego de las *aves de corral*).

La toma de muestras de canales en el *matadero* proporciona información sobre los métodos de *sacrificio* y su higiene, así como sobre el nivel de contaminación microbiológica y contaminación cruzada de la *carne*. La toma de muestras suplementarias del producto durante la venta al por menor puede proporcionar información adicional sobre la contaminación microbiológica general desde el *sacrificio* hasta que el producto llega al consumidor.

Los programas existentes de seguimiento microbiológico del procesamiento de los alimentos y de gestión basada en el riesgo y otros programas de seguridad sanitaria de los alimentos pueden proporcionar muestras útiles para la vigilancia y el seguimiento de la resistencia en la cadena alimentaria después del *sacrificio*.

El Cuadro 2 muestra ejemplos de orígenes de las muestras, de tipos de muestras y de resultados de seguimiento.

## 6. Cepas bacterianas aisladas

Podrán ser objeto de seguimiento las siguientes categorías de bacterias:

- a) Bacterias patógenas de los animales relevantes para las prioridades de los países

El seguimiento de la resistencia de los agentes patógenos de los *animales* a los productos antimicrobianos es importante para:

- i) detectar la aparición de una resistencia que pueda representar una preocupación para la sanidad de los *animales* y la salud de los seres humanos;
- ii) guiar a los *veterinarios* en sus decisiones a la hora de hacer la prescripción.

En general, la información sobre la aparición de resistencia a los *agentes antimicrobianos* en los agentes patógenos de los *animales* proviene de material clínico de rutina enviado a los *laboratorios* veterinarios de diagnóstico. Estas muestras, a menudo obtenidas de *casos* clínicos graves

o recurrentes, incluidos los fracasos terapéuticos, pueden proporcionar una información sesgada.

**Cuadro 2: Ejemplos de orígenes de las muestras, de tipos de muestras y de resultados de seguimiento**

<b>Origen</b>	<b>Tipo</b>	<b>Resultado</b>	<b>Información adicional necesario o estratificación adicional</b>
Rebaño o manada de origen	Fecal o leche de tanque	Prevalencia de bacterias resistentes procedentes de poblaciones animales (de diferentes tipos de producción). Relación entre la resistencia y la utilización de agentes antimicrobianos.	Categorías de edad, tipos de producción, etc. Utilización de agentes antimicrobianos a lo largo del tiempo.
Matadero	Fecal	Prevalencia de bacterias resistentes procedentes de animales sacrificados.	
	Ciego o intestinos	Igual que el mencionado precedentemente.	
	Cadáver	Higiene, contaminación durante el sacrificio.	
Procesamiento, embalaje	Productos alimentarios	Higiene, contaminación durante el procesamiento y la manipulación.	
Puntos de venta al por menor	Productos alimentarios	Prevalencia de bacterias resistentes procedentes de productos alimentarios, datos de exposición para los consumidores.	
Diversos orígenes	Alimentos para animales	Prevalencia de bacterias resistentes procedentes de alimentos para animales, datos de exposición para los animales.	

b) Bacterias zoonóticas

i) *Salmonella*

Deberán tomarse muestras de *Salmonella* de los alimentos para animales, de los animales destinados a la alimentación y de los productos alimentarios de origen animal. Para facilitar la coherencia y la armonización, las muestras deberán tomarse de preferencia en el *matadero*.

Los programas de vigilancia y seguimiento podrán incluir también cepas bacterianas aisladas que provengan de otras fuentes siempre que se obtengan de *laboratorios* nacionales designados.

El aislamiento y la identificación de las bacterias y las cepas bacterianas deberán llevarse a cabo de acuerdo con los procedimientos normalizados a nivel nacional o internacional.

Deberán incluirse serovares importantes para la salud pública, como, por ejemplo, *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis*. La inclusión de otros serovares pertinentes dependerá de la situación epidemiológica de cada país.

Deberán determinarse el serotipo y, si procede, el lisotipo de todas las cepas de *Salmonella* aisladas, de acuerdo con los métodos normalizados utilizados en los *laboratorios* designados a nivel nacional. Aquellos países que dispongan de la debida capacidad podrán determinar igualmente el genotipo de *Salmonella* usando métodos de huella genética.

ii) *Campylobacter*

*Campylobacter jejuni* y *C. coli* deberán aislarse de los animales destinados a la alimentación y de los productos alimentarios relacionados (principalmente de *aves de corral*). El aislamiento y la identificación de estas bacterias deberán llevarse a cabo de acuerdo con los procedimientos normalizados a nivel nacional o internacional. La identificación de las cepas de *Campylobacter* aisladas deberá llegar hasta el nivel de la especie.

iii) Otras bacterias patógenas emergentes

En los programas de vigilancia y seguimiento de la resistencia a los *agentes antimicrobianos* se pueden incluir otras bacterias patógenas emergentes, como *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (MRSA), *Listeria monocytogenes* u otras bacterias patógenas para el ser humano.

## c) Bacterias comensales

Pueden tomarse muestras de *E. coli* y *enterococci* (*Enterococcus faecium* y *E. faecalis*) de alimento para animales, animales destinados a la alimentación y productos de origen animal destinados al consumo humano.

Estas bacterias se utilizan con frecuencia como indicadores en programas de vigilancia y seguimiento, en los que proporcionan información sobre el posible reservorio de genes de resistencia a los *agentes antimicrobianos*, que podrían transferirse a bacterias patógenas. Se considera que estas bacterias deben aislarse de *animales* sanos, preferiblemente en el *matadero*, y que debe realizarse un seguimiento de las mismas para comprobar si son resistentes a los *agentes antimicrobianos*.

7. Almacenamiento de cepas bacterianas

De ser posible, las cepas aisladas deberán conservarse por lo menos hasta que se haya finalizado el informe, pero es preferible conservarlas de manera permanente. Las colecciones de cepas bacterianas, establecidas mediante el almacenamiento de todas las que se hayan aislado durante cierto número de años, ofrecerán la posibilidad de llevar a cabo estudios retrospectivos.

8. Antibiogramas

Deberán incluirse en los programas de vigilancia de la resistencia a los *agentes antimicrobianos* los *agentes antimicrobianos* o las clases de éstos que sean importantes desde el punto de vista clínico y que se utilicen en medicina humana y veterinaria. A efectos del seguimiento, los Países Miembros deberán guiarse por la lista de la OIE de medicamentos antimicrobianos de importancia veterinaria. No obstante, los recursos financieros del país pueden obligar a limitar el número de *agentes antimicrobianos* analizados.

Deberán utilizarse antibiogramas debidamente validados, de acuerdo con lo indicado en la Directriz 3.1. del *Manual Terrestre* sobre las metodologías de laboratorio para los antibiogramas. Los datos de susceptibilidad a los *agentes antimicrobianos* deberán indicarse cuantitativamente (concentraciones inhibitorias mínimas [CIM] o diámetros de la zona de inhibición), en lugar de cualitativamente.

9. Registro, almacenamiento e interpretación de datos

a) Datos el volumen y la complejidad de la información que se debe almacenar, así como la necesidad de tener acceso a esa información durante un período

de tiempo indeterminado, se deberá concebir cuidadosamente la base de datos.

- b) El almacenamiento de datos sin procesar (primarios, no interpretados) es esencial para permitir la evaluación de los datos en respuesta a varios tipos de preguntas, incluidas las que puedan surgir en el futuro.
- c) Deberán tomarse en consideración los requisitos técnicos de los sistemas de informática cuando se prevea intercambiar datos entre diferentes sistemas (comparabilidad o compatibilidad del registro automático de los datos de *laboratorio* y transferencia de estos datos entre y en el seno de programas de seguimiento de la resistencia). Deberán recopilarse los resultados en una base de datos nacional adecuada. Dichos resultados deberán registrarse de manera cuantitativa en forma de:
  - i) distribuciones de las CIM en miligramos por litro (microgramos por mililitro);
  - ii) o diámetros de las zonas de inhibición en milímetros.
- d) La información que se debe registrar deberá incluir, siempre que sea posible, por lo menos los siguientes aspectos:
  - i) programa de muestreo,
  - ii) fecha del muestreo,
  - iii) especies de *animales* o tipo de producción,
  - iv) tipo de muestras,
  - v) objetivo del muestreo,
  - vi) tipo de antibiograma empleado,
  - vii) origen geográfico (datos del sistema de información geográfica cuando estén disponibles) del *rebaño*, la *manada* o el *animal*,
  - viii) características del *animal* (por ejemplo, edad, condición, estado de salud, identificación, sexo).
- e) El informe sobre los datos de laboratorio deberá incluir la siguiente información:
  - i) identidad del laboratorio,
  - ii) fecha de aislamiento,
  - iii) fecha del informe,
  - iv) especie bacteriana,

y, cuando sea pertinente, otras características de la tipificación, tales como:

- v) serotipo o serovar,
  - vi) lisotipo,
  - vii) resultados de susceptibilidad a los *agentes antimicrobianos* o fenotipo de la resistencia,
  - viii) genotipo.
- f) Deberá notificarse la proporción de cepas que se consideran resistentes, incluyendo los criterios interpretativos utilizados.
- g) En el marco clínico, se utilizan valores críticos para clasificar las cepas bacterianas como susceptibles, intermedias o resistentes. Estos valores críticos clínicos pueden establecerse a nivel nacional y variar según los países.
- h) Deberán registrarse las normas y directrices aplicadas en los antibiogramas.
- i) Para fines de vigilancia, será preferible utilizar el valor crítico microbiológico (también llamado límite epidemiológico), que se basa en la distribución de las concentraciones mínimas inhibitorias o los diámetros de la zona de inhibición de la especie bacteriana específica analizada. Cuando se utilicen valores críticos microbiológicos, solo se considerará resistente la población bacteriana con una resistencia adquirida que se desvíe claramente de la distribución de la población susceptible normal.
- j) Idealmente, los datos deberán tomarse a nivel de cepa individual de forma que puedan registrarse los patrones de resistencia.

#### 10. Laboratorio de referencia e informes anuales

- a) Los Países Miembros deberán designar un centro de referencia nacional que asuma las siguientes responsabilidades:
- i) coordinar las actividades relacionadas con los programas de vigilancia y seguimiento de la resistencia a los *agentes antimicrobianos*;
  - ii) coordinar y recopilar la información procedente de los laboratorios de vigilancia que participen en el programa en el país;
  - iii) redactar un informe anual sobre la situación de la resistencia a los *agentes antimicrobianos* en el país.

- b) El centro de referencia nacional deberá tener acceso a:
- i) los datos sin procesar,
  - ii) los resultados completos de las actividades de aseguramiento de la calidad y de calibración entre laboratorios,
  - iii) los resultados de las pruebas comparativas de eficacia entre laboratorios,
  - iv) la información sobre la estructura del sistema de seguimiento,
  - v) la información sobre los métodos de laboratorio elegidos.
-

## CAPÍTULO 6.8.

# SEGUIMIENTO DE LAS CANTIDADES Y PATRONES DE UTILIZACIÓN DE AGENTES ANTIMICROBIANOS EN LOS ANIMALES DESTINADOS A LA ALIMENTACIÓN

### Artículo 6.8.1.

#### Propósito

El propósito de las presentes recomendaciones es describir un método de seguimiento de las cantidades de *agentes antimicrobianos* utilizados en los animales destinados a la alimentación.

Con el fin de evaluar la exposición a los *agentes antimicrobianos* de los animales destinados a la alimentación, se deberá recabar información cuantitativa que permita seguir los patrones de utilización en función de la especie animal, del *agente antimicrobiano* o de la clase, del tipo de utilización (terapéutica o no terapéutica) y de la vía de administración.

### Artículo 6.8.2.

#### Objetivos

La información que contienen las presentes recomendaciones es esencial para llevar a cabo el *análisis del riesgo* de resistencia a los *agentes antimicrobianos* y la planificación, y deberá leerse junto con lo dispuesto en los Capítulos 6.7. y 6.10. Esta información es necesaria para interpretar los datos procedentes de la vigilancia de la resistencia a los *agentes antimicrobianos* y puede ayudar a responder a los problemas de resistencia a los *agentes antimicrobianos* de manera precisa y específica. La recopilación continua de esta información básica puede contribuir igualmente a dar una indicación de las tendencias en la utilización de *agentes antimicrobianos* en los *animales* a lo largo del tiempo y de las posibles vinculaciones con la resistencia a los *agentes antimicrobianos* en los *animales*. Esta información también puede coadyuvar a la *gestión del riesgo* evaluando la eficacia de los esfuerzos tendentes a garantizar un uso responsable y prudente y a instaurar estrategias de mitigación (por ejemplo, mediante la identificación de cambios en los hábitos de prescripción veterinaria) e indicando cuándo puede ser oportuno



modificar los hábitos de utilización de *agentes antimicrobianos*. La publicación de esa información es importante con miras a garantizar transparencia y permitir que todas las partes interesadas evalúen las tendencias y lleven a cabo *evaluaciones del riesgo*, y la *información sobre el riesgo*.

### Artículo 6.8.3.

#### **Elaboración y normalización de los sistemas de seguimiento de los agentes antimicrobianos**

Los sistemas de seguimiento de la utilización de los *agentes antimicrobianos* se componen de los siguientes elementos:

##### 1. Fuentes de datos sobre los agentes antimicrobianos

###### a) Fuentes básicas

Las fuentes de datos varían de un país a otro. Estas fuentes pueden incluir datos de aduanas, estadísticas de importación y exportación, y datos de fabricación y ventas.

###### b) Fuentes directas

Los datos procedentes de las autoridades encargadas del registro de *productos médicos veterinarios*, de mayoristas, minoristas, farmacéuticos, *veterinarios*, comercios de alimentos, fábricas de piensos y asociaciones de la industria farmacéutica pueden constituir fuentes eficaces y prácticas. Un mecanismo posible para recabar esta información es establecer entre los requisitos para la inscripción de los *agentes antimicrobianos* en el registro que los fabricantes farmacéuticos proporcionen a la autoridad reguladora la información apropiada.

###### c) Fuentes de utilización final (veterinarios y productores de animales destinados a la alimentación)

Estas fuentes pueden ser apropiadas cuando no puedan utilizarse las fuentes básicas o directas para la recopilación de rutina de esta información o cuando se necesite información más exacta y localmente específica (como la utilización derogatoria o que no está prevista en la autorización).

Una recopilación periódica de este tipo de información puede ser suficiente.

Los procesos de recopilación, almacenamiento y procesamiento de los datos procedentes de fuentes de utilización final deberán diseñarse

meticulosamente, ejecutarse correctamente y poseer la capacidad de producir información exacta y específica.

d) Otras fuentes

Cuando se disponga de ellas, podrá recurrirse asimismo a fuentes no convencionales, incluidos los datos extraídos de Internet relativos a las ventas de *agentes antimicrobianos*.

Los Países Miembros pueden desear plantearse, por razones económicas y de eficacia administrativa, la posibilidad de recopilar en un programa único los datos relativos a la utilización de *agentes antimicrobianos* en medicina, en los animales destinados a la alimentación, en la agricultura y en otros campos. Además, un programa consolidado facilitará las comparaciones de los datos de utilización en los *animales* y en los seres humanos, con vistas a efectuar un *análisis de riesgos*, y contribuirá a promover una utilización óptima de los *agentes antimicrobianos*.

2. Tipos de datos sobre la utilización de agentes antimicrobianos y formatos de informes

a) Tipos de datos sobre la utilización de los agentes antimicrobianos

Los datos recopilados deberán ser, como mínimo, los relativos al peso en kilogramos del ingrediente activo presente en el(los) utilizado(s) anualmente en la producción de animales destinados a la alimentación. Podrá estimarse la utilización total recopilando datos sobre las ventas, datos de prescripción, de fabricación, de importación y exportación, o cualquier combinación de los anteriores datos.

El número total de animales destinados a la alimentación por especies, el tipo de producción y el peso en kilogramos de los animales destinados a la alimentación por año (según el país de producción) también constituirá información básica esencial.

A la hora de estimar la utilización de *agentes antimicrobianos* en los animales destinados a la alimentación, cabrá incluir igualmente información sobre los regímenes de dosificación (las dosis, el intervalo y la duración de la administración).

b) Formatos de informes sobre los datos de utilización de agentes antimicrobianos

Los *agentes antimicrobianos*, y sus clases y subclases, que vayan a incluirse en los informes de datos deberán escogerse teniendo en cuenta los mecanismos de actividad antimicrobiana y los datos sobre la resistencia a los *agentes antimicrobianos* conocidos hasta la fecha.

La nomenclatura de los *agentes antimicrobianos* deberá respetar las normas internacionales cuando existan.

Para los ingredientes activos presentes en forma de compuestos o derivados, deberá registrarse la masa de principio activo de la molécula. Para los *agentes antimicrobianos* expresados en Unidades Internacionales, deberá indicarse el factor utilizado para convertir esas unidades en masa de principio activo.

En relación con los datos procedentes de fuentes de utilización final, para el análisis de la utilización de *agentes antimicrobianos*, será posible desglosar además los datos a escala regional, local, de *rebaño*, de *veterinario* individual o de actividad veterinaria.

Artículo 6.8.4.

## Interpretación

De conformidad con las directrices de la OIE sobre la *evaluación de riesgos* (véase el Capítulo 6.10.), factores tales como el número o porcentaje de *animales* tratados, los regímenes de tratamiento, los tipos de utilización y las vías de administración constituyen elementos esenciales de consideración.

Al comparar los datos relativos a la utilización de los *agentes antimicrobianos* a lo largo del tiempo, también deberán tenerse en cuenta los cambios registrados en el tamaño y la composición de las poblaciones de *animales*.

La interpretación y la comunicación de los resultados deberán tomar en consideración aspectos tales como la estacionalidad y las condiciones de la *enfermedad*, las especies animales y las edades afectadas, los sistemas agropecuarios (condiciones de explotación extensiva y plantas de engorde), los desplazamientos de *animales* y los regímenes de dosificación con *agentes antimicrobianos*.

## CAPÍTULO 6.9.

# USO RESPONSABLE Y PRUDENTE DE AGENTES ANTIMICROBIANOS EN MEDICINA VETERINARIA

### Artículo 6.9.1.

#### **Propósito**

Este documento brinda asesoramiento para el uso responsable y prudente de los *agentes antimicrobianos* en medicina veterinaria, con vistas a proteger la sanidad de los *animales* y la salud de los seres humanos, así como el medio ambiente. Define las responsabilidades respectivas de las *autoridades competentes* y las partes interesadas, como la industria farmacéutica veterinaria, los *veterinarios*, los fabricantes de alimento para animales, los distribuidores y los productores de animales destinados a la alimentación que participan en la autorización, producción, control, importación, exportación, distribución y uso de *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos*.

El uso responsable y prudente se determina teniendo en cuenta las especificaciones detalladas en la licencia de comercialización y su implementación cuando se administran *agentes antimicrobianos* a los *animales*; y forma parte de las buenas prácticas veterinarias y agrícolas.

Las actividades relativas al uso prudente y responsable de los *agentes antimicrobianos* implican la participación de todas las partes interesadas relevantes.

Se recomienda una coordinación de dichas actividades a nivel nacional o regional, que podrá respaldar la implementación de acciones previstas por las partes interesadas involucradas y favorecer comunicaciones claras y transparentes.

### Artículo 6.9.2.

#### **Objetivos del uso responsable y prudente**

El uso responsable y prudente incluye la implementación de medidas y recomendaciones prácticas destinadas a mejorar la sanidad y el *bienestar animal* previniendo y reduciendo al mismo tiempo la selección, la emergencia y la

propagación de bacterias resistentes a los *agentes antimicrobianos* en los *animales* y en el ser humano. Dichas medidas son las siguientes:

- 1) garantizar el uso racional de los *agentes antimicrobianos* en los *animales*, con vistas a optimizar su eficacia y su inocuidad;
- 2) cumplir con la obligación ética y la necesidad económica de mantener a los *animales* en buen estado de salud;
- 3) prevenir o reducir la transferencia de microorganismos resistentes o determinantes de resistencia en el seno de las poblaciones animales, su entorno y entre los *animales* y los seres humanos;
- 4) contribuir a mantener la eficacia y la utilidad de los *agentes antimicrobianos* utilizados en medicina humana y veterinaria;
- 5) proteger la salud del consumidor garantizando la inocuidad de los alimentos de origen animal en relación con los residuos de *agentes antimicrobianos*.

#### Artículo 6.9.3.

### **Responsabilidades de la autoridad competente**

#### 1. Licencia de comercialización

Todos los Países Miembros deberán combatir activamente la fabricación no autorizada, la formulación, importación, publicidad, comercio, distribución y uso de productos sin licencia, adulterados o falsificados, incluidos ingredientes activos a granel, mediante controles reguladores y otras medidas adecuadas.

La *autoridad competente* tiene la responsabilidad de conceder la licencia de comercialización, lo cual deberá realizarse de acuerdo con las disposiciones del *Código Terrestre*. Desempeña un papel importante en la especificación de los términos de la licencia y el suministro de la información apropiada a *veterinarios* y a todas las demás partes interesadas pertinentes.

La *autoridad competente* deberá establecer e implementar procedimientos de registro legales eficaces que evalúen la calidad, inocuidad y eficacia de los *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos*. De acuerdo con el Artículo 3.1.2. la *autoridad competente* deberá estar exenta de cualquier tipo de presión comercial, financiera, jerárquica, política o de otro tipo que pudiera afectar sus juicios o decisiones.

Los Países Miembros que no disponen de los recursos necesarios para establecer un procedimiento eficaz de registro de los productos médicos veterinarios que contengan *agentes antimicrobianos* y que estén importando dichos productos, deberán tomar las siguientes medidas:

- a) evaluar la eficacia de los controles administrativos de las importaciones de estos *productos médicos veterinarios*;
- b) evaluar la validez de los procedimientos de registro del *país exportador* y fabricante, según proceda;
- c) desarrollar la cooperación técnica necesaria con las autoridades expertas relevantes para verificar la calidad de los *productos médicos veterinarios* importados, así como la validez de las condiciones de utilización recomendadas.

Las *autoridades competentes* de los *países importadores* deberán solicitar que la industria farmacéutica presente certificados de calidad preparados por la *autoridad competente* del país exportador y fabricante, según proceda.

La autorización de comercialización se otorga en base a los datos presentados por la industria farmacéutica o el país solicitante y solo si se cumplen los criterios de inocuidad, calidad y eficacia.

Se alienta a los Países Miembros a aplicar las directrices existentes establecidas por la Cooperación Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de productos médicos veterinarios (VICH).

Deberá llevarse a cabo una evaluación de los riesgos y beneficios potenciales que puede conllevar para los *animales* y los seres humanos la utilización de *agentes antimicrobianos*, con especial énfasis en los animales destinados a la producción de alimentos. Esta evaluación deberá centrarse en cada *agente antimicrobiano* considerado individualmente y no deberán generalizarse los resultados a toda la clase de antimicrobianos a la que pertenece el ingrediente activo en cuestión. Se deberán adjuntar instrucciones de uso para todas las especies de destino, las vías de administración, los regímenes de dosificación, los periodos de suspensión y las diferentes duraciones de tratamiento que se proponen.

La *autoridad competente* deberá acelerar el procedimiento de autorización de nuevos *agentes antimicrobianos* con el fin de responder a una necesidad específica de tratamiento de una *enfermedad* animal.

## 2. Control de calidad de los agentes antimicrobianos y productos médicos veterinarios que contengan agentes antimicrobianos

Deberán llevarse a cabo controles de calidad:

- a) de acuerdo con las disposiciones de las *buenas prácticas de fabricación*;
- b) para asegurarse de que las especificaciones para el análisis de los *agentes antimicrobianos* utilizados como ingredientes activos cumplen con las disposiciones de las documentaciones de registro (como monografías) aprobadas por la *autoridad competente*;
- c) para asegurarse de que la calidad de los *agentes antimicrobianos* en sus formas de dosificación comercializada se mantiene hasta la fecha de caducidad, establecida en función de las condiciones de almacenamiento recomendadas;
- d) para asegurarse de la estabilidad de los *agentes antimicrobianos* cuando se mezclen con alimento para animales o agua potable;
- e) para asegurarse de que todos los *agentes antimicrobianos* y los *productos médicos veterinarios* que los contengan se fabrican con vistas a obtener la calidad y pureza adecuadas para garantizar su inocuidad y eficacia.

## 3. Evaluación de la eficacia terapéutica

### a) Ensayos preclínicos

#### i) Los ensayos preclínicos deberán:

- determinar el espectro de los *agentes antimicrobianos* contra los microorganismos patógenos y no patógenos (comensales) pertinentes;
- evaluar la capacidad de los *agentes antimicrobianos* de inducir resistencia *in vitro* e *in vivo*, teniendo en cuenta las cepas resistentes tanto intrínsecamente como preexistentes;
- establecer un régimen de dosificación apropiado (dosis, intervalo de dosificación y duración del tratamiento) y una vía de administración necesarios para asegurar la eficacia terapéutica de los *agentes antimicrobianos* y limitar la selección de resistencia a los antimicrobianos. Los datos y modelos de farmacocinética y farmacodinámica pueden ayudar en esta evaluación.

- ii) La actividad de los *agentes antimicrobianos* sobre los microorganismos objetivo deberá determinarse por pruebas farmacodinámicas. Se tomarán en consideración los siguientes criterios:
  - espectro de actividad y modo de acción;
  - concentración inhibitoria mínima y concentración bactericida mínima contra cepas recientemente aisladas;
  - si la actividad depende del tiempo, de la concentración, o de ambos;
  - la actividad en el lugar de la *infección*.
- iii) Los regímenes de dosificación que permiten mantener niveles eficaces de antimicrobianos se deberán determinar por farmacocinética. Se tomarán en consideración los siguientes criterios:
  - biodisponibilidad según la vía de administración;
  - distribución de los agentes antimicrobianos en el animal tratado y concentración en el lugar de la infección;
  - metabolismo;
  - vías de excreción.

Se deberá respaldar científicamente la utilización de combinaciones de *agentes antimicrobianos*.

#### b) Ensayos clínicos

Deberán llevarse a cabo ensayos clínicos en las especies animales de destino para confirmar la validez de las indicaciones terapéuticas anunciadas y de los regímenes de dosificación establecidos durante la fase preclínica. Se tomarán en cuenta los siguientes criterios:

- i) diversidad de los casos clínicos observados cuando se llevan a cabo ensayos en diferentes centros;
- ii) conformidad de los protocolos con las buenas prácticas clínicas;
- iii) idoneidad de los casos clínicos estudiados, basada en criterios apropiados de diagnósticos clínicos y bacteriológicos;
- iv) parámetros para la evaluación cualitativa y cuantitativa de la eficacia del tratamiento.



4. Evaluación de la capacidad de los agentes antimicrobianos para generar resistencia

Se pueden solicitar otros estudios para apoyar la evaluación de la capacidad de los *agentes antimicrobianos* de generar resistencia. La parte que solicita la autorización de comercialización deberá, siempre que sea posible, suministrar datos obtenidos de las especies animales de destino en las condiciones de utilización previstas.

Para ello, puede tomarse en consideración lo siguiente:

- a) la concentración de *agentes antimicrobianos* o metabolitos activos en el intestino del *animal* (donde reside la mayoría de los agentes patógenos que pueden ser transmitidos por los alimentos) con el nivel de dosis definido;
- b) la vía de exposición de los seres humanos a los microorganismos resistentes a los antimicrobianos;
- c) el grado de resistencia cruzada;
- d) el nivel basal intrínseco y preexistente de resistencia de los agentes patógenos que representan un riesgo para la salud humana en los *animales* y los seres humanos.

5. Determinación de la ingesta diaria aceptable, del límite máximo de residuos y de los períodos de suspensión en los animales destinados a la producción de alimentos

- a) Cuando se establece la ingesta diaria aceptable (IDA) y el límite máximo de residuos (LMR) de un *agente antimicrobiano*, la evaluación de la inocuidad también deberá incluir los posibles efectos biológicos sobre la flora intestinal de los seres humanos.
- b) Se deberá determinar la IDA de cada *agente antimicrobiano* y un LMR autorizado en cada alimento de origen animal antes de conceder la licencia de comercialización a un *producto médico veterinario* que contenga dicho *agente antimicrobiano*.
- c) Para cada *producto médico veterinario* que contenga *agentes antimicrobianos* se deberán establecer los períodos de suspensión del tratamiento necesarios para cada especie animal, con el fin de garantizar el respeto de los LMR, teniendo en cuenta:
  - i) los LMR establecidos para el *agente antimicrobiano* en los tejidos comestibles;

- ii) la composición del producto y la forma farmacéutica;
  - iii) el régimen de dosificación;
  - iv) la vía de administración.
- d) El candidato deberá indicar los métodos para el análisis reglamentario de los residuos en los alimentos en base a los residuos marcadores establecidos.

6. Protección del medio ambiente

Deberá evaluarse el impacto medioambiental de los *agentes antimicrobianos* cuya utilización se propone.

7. Resumen de las características del producto para cada producto médico veterinario que contenga agentes antimicrobianos

El resumen de las características del producto contiene la información necesaria para un uso apropiado de los *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos*, y constituye la referencia oficial para su etiquetado y prospecto. Este resumen deberá contener los siguientes elementos:

- a) ingrediente activo y clase,
- b) propiedades farmacológicas,
- c) cualquier efecto adverso potencial,
- d) especie animal de destino y, según corresponda, edad o categoría de producción,
- e) indicaciones terapéuticas,
- f) microorganismo contra el que es activo,
- g) régimen de dosificación y vía de administración,
- h) períodos de suspensión,
- i) incompatibilidades e interacciones,
- j) condiciones de almacenamiento y vida útil,
- k) seguridad del operario,
- l) precauciones particulares antes del uso,

- m) precauciones particulares para la eliminación correcta de los productos inutilizados o caducados,
- n) información sobre las condiciones de uso pertinentes para la posible selección de resistencia,
- o) contraindicaciones.

#### 8. Vigilancia de los agentes antimicrobianos después de la comercialización

La información recopilada mediante los programas de farmacovigilancia existentes, incluida la falta de eficacia, y cualquier otro dato científico pertinente, deberán formar parte de la estrategia general de reducción al mínimo de la resistencia a *agentes antimicrobianos*. Además de esto, deberá considerarse lo siguiente:

##### a) Vigilancia epidemiológica general

La *vigilancia* de los microorganismos animales resistentes a *agentes antimicrobianos* es esencial. Las autoridades pertinentes deberán implementar un programa de acuerdo con el Capítulo 1.4.

##### b) Vigilancia específica

La *vigilancia* específica para evaluar el impacto de la utilización de un *agente antimicrobiano* específico puede llevarse a cabo después de la concesión de una licencia de comercialización. El programa de vigilancia deberá evaluar no sólo la resistencia en los agentes patógenos de los animales a los que se administra el producto, sino también en los agentes patógenos y/o comensales presentes en los alimentos, si es pertinente y posible. Esto también contribuirá a la *vigilancia* epidemiológica general de la resistencia a los antimicrobianos.

#### 9. Suministro y administración de los productos médicos veterinarios que contengan agentes antimicrobianos

Las autoridades pertinentes deberán asegurarse de que todos los *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos* utilizados en los *animales*:

- a) son prescritos por un *veterinario* o por otra persona con la debida formación y autorizada para prescribir *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos* de acuerdo con la legislación nacional y bajo la supervisión de un *veterinario*;

- b) son suministrados únicamente mediante sistemas de distribución con licencia o autorizados;
- c) son administrados a los *animales* por un *veterinario* o bajo la supervisión de un *veterinario* o por otras personas autorizadas.

Las autoridades pertinentes deberán elaborar procedimientos eficaces para la recogida y eliminación o destrucción inocua de los *productos médicos veterinarios* inutilizados o caducados que contengan *agentes antimicrobianos*. Sus etiquetas deberán incluir instrucciones adecuadas de eliminación y destrucción.

#### 10. Control de la publicidad

Toda la publicidad de *agentes antimicrobianos* deberá ser compatible con los principios de uso responsable y prudente y ser controlada por códigos de normas publicitarias. Las autoridades pertinentes deberán asegurarse de que la publicidad de estos productos:

- a) cumple con las autorizaciones de comercialización otorgadas, en particular en lo que respecta al contenido del resumen de las características del producto;
- b) se destina a un *veterinario* u otra persona con la debida formación y autorizada para prescribir *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos* de acuerdo con la legislación nacional y bajo la supervisión de un *veterinario*.

#### 11. Formación en materia de uso de agentes antimicrobianos

La formación en materia de uso de *agentes antimicrobianos* deberá incluir a todas las organizaciones pertinentes, tales como la *autoridad competente*, la industria farmacéutica, las facultades de veterinaria, los institutos de investigación, las organizaciones profesionales de *veterinarios* y otros usuarios aprobados, como los propietarios de animales destinados a la producción de alimentos y los fabricantes de alimento medicado para *animales*. Esta formación deberá centrarse en la preservación de la eficacia de los *agentes antimicrobianos* e incluir:

- a) la información sobre las estrategias de prevención, gestión y mitigación de la *enfermedad*;
- b) la capacidad de los *agentes antimicrobianos* de seleccionar microorganismos resistentes en los *animales* y la importancia relativa de dicha resistencia para la salud pública y la sanidad animal;

- c) la necesidad de observar las recomendaciones de uso responsable de los *agentes antimicrobianos* en producción animal, de acuerdo con lo dispuesto en las licencias de comercialización;
- d) las condiciones adecuadas de almacenamiento y la forma apropiada de eliminación de los *productos médicos veterinarios* inutilizados o caducados;
- e) el mantenimiento de un registro.

## 12. Investigación

Las autoridades pertinentes deberán fomentar la investigación pública o financiada por la industria, por ejemplo sobre métodos de identificación y mitigación de los riesgos para la salud pública relacionados con usos específicos de *agentes antimicrobianos*, o sobre la ecología de la resistencia a los *agentes antimicrobianos*.

### Artículo 6.9.4.

## **Responsabilidades de la industria farmacéutica veterinaria con respecto a los productos médicos veterinarios que contengan agentes antimicrobianos**

### 1. Licencia de comercialización

La industria farmacéutica veterinaria tiene la responsabilidad de:

- a) proporcionar toda la información solicitada por la *autoridad competente* nacional;
- b) garantizar la calidad de esta información de acuerdo con las disposiciones de las buenas prácticas de fabricación, de laboratorio y clínicas;
- c) aplicar un programa de farmacovigilancia y, cuando se solicite, proceder a una vigilancia específica de los datos de susceptibilidad y de resistencia de los microorganismos.

### 2. Comercialización y exportación

Para la comercialización y la exportación de los *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos*:

- a) solamente deberán venderse y suministrarse los *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos* con licencia y

aprobados oficialmente, y exclusivamente mediante sistemas de distribución con licencia/autorización;

- b) la industria farmacéutica deberá proporcionar certificados de calidad preparados por la *autoridad competente* de los países *exportadores* y fabricantes al *país importador*;
- c) se deberá entregar a la autoridad reguladora nacional la información necesaria para evaluar la cantidad de *agentes antimicrobianos* comercializados.

### 3. Publicidad

La industria farmacéutica veterinaria deberá respetar los principios de uso responsable y prudente y cumplir con los códigos establecidos de las normas publicitarias incluyendo:

- a) distribuir la información de acuerdo con las disposiciones de la autorización otorgada;
- b) no hacer publicidad de los *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos* dirigida directamente a los criadores de animales destinados a la producción de alimentos.

### 4. Formación

La industria farmacéutica veterinaria deberá participar en los programas de formación de acuerdo con lo indicado en el punto 11 del Artículo 6.9.3.

### 5. Investigación

La industria farmacéutica veterinaria deberá contribuir a la investigación de acuerdo con lo indicado en el punto 12 del Artículo 6.9.3.

## Artículo 6.9.5.

### **Responsabilidades de los distribuidores al por mayor y al por menor**

- 1) Los distribuidores de *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos* deberán distribuirlos únicamente cuando los prescriba un *veterinario* u otra persona con la formación adecuada y autorizada para prescribirlos, de acuerdo con la legislación nacional y bajo la supervisión de un *veterinario*. Todos los productos deberán estar debidamente etiquetados.

- 2) Los minoristas deberán promover las recomendaciones para el uso responsable y prudente de los *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos* y mantener registros detallados de:
  - a) la fecha de suministro,
  - b) el nombre de quien receta,
  - c) el nombre del usuario,
  - d) el nombre del producto,
  - e) el número de lote,
  - f) la fecha de caducidad,
  - g) la cantidad suministrada,
  - h) la copia de la prescripción.
- 3) Los distribuidores también deberán participar en programas de formación sobre el uso prudente y responsable de los *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos*, de acuerdo con lo indicado en el punto 11 del Artículo 6.9.3.

#### Artículo 6.9.6.

### **Responsabilidades de los veterinarios**

La responsabilidad de los *veterinarios* es promover la salud pública, la sanidad y el *bienestar animal*, incluyendo la identificación, la prevención y el tratamiento de las *enfermedades* de los *animales*. La promoción de métodos de cría de *animales*, procedimientos de higiene y estrategias de *vacunación* y *bioseguridad* racionales puede ayudar a reducir al mínimo la necesidad de utilizar *agentes antimicrobianos* en animales destinados a la producción de alimentos.

Los *veterinarios* sólo deberán recetar *agentes antimicrobianos* para los *animales* de los que se ocupan.

#### 1. Utilización de agentes antimicrobianos

Las responsabilidades de los *veterinarios* son proceder a un examen clínico adecuado del *animal* y después:

- a) administrar o recetar *agentes antimicrobianos* sólo cuando sea necesario y teniendo en cuenta la lista de la OIE de los *agentes antimicrobianos* de importancia veterinaria;
- b) elegir el *agente antimicrobiano* más apropiado, basándose en la experiencia clínica y la información obtenida en el laboratorio de diagnóstico (aislamiento, identificación y antibiograma del agente patógeno) cuando sea posible;
- c) suministrar un protocolo detallado de tratamiento, incluyendo las precauciones y los periodos de suspensión, en particular al prescribir para usos distintos o adicionales a los que figuran en la etiqueta.

## 2. Elección de los agentes antimicrobianos

- a) La eficacia esperada del tratamiento se basa en:
  - i) la experiencia clínica del *veterinario*, su perspicacia diagnóstica y su juicio terapéutico;
  - ii) la información obtenida en el laboratorio de diagnóstico (aislamiento, identificación y antibiograma del agente patógeno);
  - iii) la farmacodinamia, incluyendo la actividad contra los agentes patógenos considerados;
  - iv) la conveniencia del régimen de dosificación y la vía de administración;
  - v) la farmacocinética y distribución en los tejidos para tener la seguridad de que el producto terapéutico seleccionado es eficaz en el lugar de la *infección*;
  - vi) el historial epidemiológico de la unidad de cría, en particular en lo relativo a los perfiles de resistencia a los *agentes antimicrobianos* de los agentes patógenos considerados.

Si falla un primer tratamiento antibiótico o si se reproduce la *enfermedad*, el segundo tratamiento deberá basarse, en la medida de lo posible, en los resultados de las pruebas de diagnóstico. En ausencia de tales resultados, se podrá utilizar un *agente antimicrobiano* apropiado perteneciente a una clase o subclase distinta.

En caso de emergencia, puede ser necesario que un *veterinario* trate a un grupo de *animales* sin recurrir a un diagnóstico preciso ni a un análisis de la susceptibilidad a los *agentes antimicrobianos*, para evitar que aparezca *enfermedad* clínica y por motivos de *bienestar animal*.



- b) El uso de combinaciones de *agentes antimicrobianos* deberá ser respaldado científicamente. Las combinaciones de *agentes antimicrobianos* pueden utilizarse, por su efecto sinérgico, para aumentar la eficacia terapéutica o para ampliar el espectro de actividad.

### 3. Uso apropiado de los productos médicos veterinarios que contienen agentes antimicrobianos elegidos

Cuando se receten *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos* deberá indicarse de manera precisa el régimen de dosificación, el período de suspensión, si corresponde, y la cantidad de *producto médico veterinario* que contenga *agentes antimicrobianos* que debe suministrarse, según la dosis y el número de *animales* que deben ser tratados.

La utilización no indicada («off-label») o adicional a las previstas en la etiqueta de un *producto médico veterinario* que contengan *agentes antimicrobianos* puede permitirse en circunstancias apropiadas y deberá realizarse de acuerdo con la legislación nacional en vigor, incluidos los períodos de suspensión que deberán aplicarse, si corresponde. Incumbe al *veterinario* la responsabilidad de definir las condiciones de uso responsable en este tipo de casos, incluido el régimen de dosificación, la vía de administración y el periodo de suspensión.

El uso de *productos médicos veterinarios* compuestos que contengan *agentes antimicrobianos* y el uso de *productos médicos veterinarios* registrados que contengan *agentes antimicrobianos* para utilidades no indicadas o adicionales a las que figuran en la etiqueta deberá limitarse a los casos en los que no se disponga de un producto registrado adecuado.

### 4. Registro de datos

Deberán mantenerse registros sobre los *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos* de acuerdo con la legislación nacional. Los registros de información deberán incluir lo siguiente:

- a) la cantidad de *producto médico veterinario* utilizada por especie animal;
- b) la lista de todos los *productos médicos veterinarios* suministrados a cada explotación de cría de animales destinados a la producción de alimentos;
- c) el calendario de tratamiento incluyendo la identificación del *animal* y los períodos de suspensión;
- d) los datos sobre las susceptibilidades a los *agentes antimicrobianos*;
- e) los comentarios sobre la respuesta de los *animales* al tratamiento;

- f) la investigación de las reacciones adversas al tratamiento antimicrobiano, incluida la ausencia de respuesta debida a la posible resistencia al *agente antimicrobiano*. Deberá notificarse a las autoridades reguladoras pertinentes cualquier sospecha de reacción adversa.

Los *veterinarios* también deberán consultar periódicamente los registros relativos al uso de los *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos* para asegurar que se cumplen con sus instrucciones o prescripciones, y usar estos registros para evaluar la eficacia de los tratamientos.

## 5. Etiquetado

Todos los *productos médicos veterinarios* recetados por un *veterinario* deberán llevar una etiqueta, de acuerdo con la legislación nacional.

## 6. Formación y desarrollo de la formación profesional continua

Las organizaciones profesionales de *veterinario* deberán participar en programas de formación, según se indica en el punto 11 del Artículo 6.9.3. Se recomienda que las organizaciones profesionales de *veterinario* elaboren para sus miembros recomendaciones de práctica clínica específicas para las diferentes especies sobre el uso prudente y responsable de los *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos*.

### Artículo 6.9.7.

## **Responsabilidades de los criadores de animales destinados a la producción de alimentos**

- 1) Los criadores de animales destinados a la producción de alimentos ayudados y guiados por un *veterinario* tienen la responsabilidad de aplicar los programas de sanidad y *bienestar* de los *animales* en sus explotaciones para promover la sanidad animal y la seguridad sanitaria de los alimentos.
- 2) Los criadores de animales destinados a la producción de alimentos deberán:
  - a) elaborar con el *veterinario* que atiende a los *animales* un plan sanitario que detalle las medidas preventivas (por ejemplo, planes sanitarios para los lotes de *animales* de engorde, plan para el control de la mastitis, programas para el control de los endo y ectoparásitos, programas de *vacunación* y medidas de *bioseguridad*);

- b) utilizar los *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos* únicamente cuando hayan sido prescritos por un *veterinario* u otra persona con la debida formación y autorizada para prescribirlos según la legislación nacional y bajo la supervisión de un *veterinario*;
- c) utilizar los *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos* en función de las instrucciones de la etiqueta del producto, incluyendo las condiciones de almacenamiento, o las instrucciones del *veterinario* que trate a los *animales*;
- d) aislar a los *animales* enfermos, cuando proceda, para evitar la transferencia de agentes patógenos; eliminar los *animales* muertos o moribundos rápidamente, en condiciones aprobadas por las autoridades pertinentes;
- e) respetar las medidas de *bioseguridad* dentro de la *explotación* y aplicar precauciones básicas de higiene según corresponda;
- f) respetar y registrar los períodos de suspensión recomendados para que los niveles de residuos en los alimentos de origen animal no entrañen riesgos para el consumidor;
- g) utilizar *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos* antes de la fecha de caducidad y eliminar el excedente de los *productos médicos veterinarios* sin usar o caducados que contengan *agentes antimicrobianos* de manera que no sean perjudiciales para el medio ambiente;
- h) conservar todos los informes de laboratorio relativos a pruebas bacteriológicas y de susceptibilidad; el *veterinario* encargado de tratar a los *animales* deberá tener acceso a estos datos;
- i) llevar registros adecuados de todos los *productos médicos veterinarios* que contienen *agentes antimicrobianos*, que incluyan lo siguiente:
  - i) nombre del producto y de la sustancia activa, número de lote y fecha de caducidad,
  - ii) nombre de quien receta y del proveedor,
  - iii) fecha de administración,
  - iv) identificación del *animal* o del grupo de *animales* al(los) que se administró el *agente antimicrobiano*,
  - v) *enfermedades* clínicas tratadas,
  - vi) dosificación,

- vii) períodos de suspensión incluyendo la fecha de finalización del periodo de suspensión,
- viii) resultado de las pruebas de laboratorio,
- ix) eficacia de la terapia;
- j) informar al veterinario responsable de los problemas de recurrencia de la *enfermedad*.

### 3. Formación

Los productores de animales destinados a la producción de alimentos deberán participar en los programas de formación como lo establece el punto 11 del Artículo 6.9.3. Se recomienda que las organizaciones de productores de animales destinados a la producción de alimentos trabajen en cooperación con las organizaciones profesionales de *veterinario* con el fin de implementar las directrices existentes para el uso responsable y prudente de los *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos*.

#### Artículo 6.9.8.

### **Responsabilidades de los fabricantes de alimento para animales**

- 1) Los fabricantes de pienso medicado con *agentes antimicrobianos* solo podrán suministrar alimento medicado a productores de animales de abasto previa prescripción de un *veterinario* u otras personas con la debida formación y autorizadas para prescribir *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos*, de acuerdo con la legislación nacional y bajo la supervisión de un *veterinario*. Los fabricantes de alimento para animales que preparen alimentos medicados lo deberán hacer, siguiendo las normas establecidas por la *autoridad competente*, de acuerdo con la legislación nacional. Todos los alimentos y premezclas medicados deberán ir adecuadamente etiquetados.
- 2) Reforzar las regulaciones y recomendaciones sobre el uso responsable y prudente de *productos médicos veterinarios* que contengan *agentes antimicrobianos* y llevar registros detallados.
- 3) Utilizar sólo procedencias de medicamentos autorizadas: los fabricantes de alimento para animales que preparen alimentos medicados deberán asegurarse de añadir a los piensos sólo medicamentos de procedencias autorizadas, y en las cantidades y para los fines y especies que permita la etiqueta de la premezcla medicamentosa o la prescripción veterinaria.

- 4) Garantizar un adecuado etiquetado en el que conste la identificación del producto, las instrucciones de uso y el periodo de suspensión: los fabricantes de alimento para animales que preparen alimentos medicados deberán asegurarse de que los alimentos medicados se etiquetan con la información adecuada (por ejemplo, la concentración de medicación, las alegaciones autorizadas, la especie de destino, las instrucciones de uso, las advertencias y las precauciones) con el fin de garantizar un uso eficaz e inocuo por parte del productor.
  - 5) Implementar prácticas adecuadas de producción para prevenir la contaminación de otros alimentos: los fabricantes de alimento para animales que preparen alimentos medicados deberán implementar prácticas adecuadas de producción para evitar una innecesaria contaminación por arrastre y una peligrosa contaminación cruzada de piensos no medicados.
-

## CAPÍTULO 6.10.

# ANÁLISIS DEL RIESGO ASOCIADO A LA RESISTENCIA A LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS COMO CONSECUENCIA DEL USO DE AGENTES ANTIMICROBIANOS EN ANIMALES

### Artículo 6.10.1.

#### **Recomendaciones para analizar los riesgos que entrañan para la salud de las personas y la sanidad de los animales los microorganismos de origen animal resistentes a los agentes antimicrobianos**

#### 1. Introducción

La resistencia a los *agentes antimicrobianos* es un fenómeno que se produce naturalmente y que está influenciado por muchos factores. No obstante, los problemas relacionados con la resistencia a los *agentes antimicrobianos* están intrínsecamente relacionados con el uso de *agentes antimicrobianos* en cualquier entorno, ya sea en el hombre, los animales y otras utilidades.

La resistencia a los *agentes* derivada de la administración de esos *agentes antimicrobianos* con fines terapéuticos o no terapéuticos ha inducido la selección y diseminación de microorganismos resistentes a los *agentes antimicrobianos* y la consecuente pérdida de eficacia terapéutica de uno o varios de esos *agentes* tanto en la medicina humana como en la veterinaria.

#### 2. Objetivo

A efectos del presente capítulo, el principal objetivo del *análisis del riesgo* es ofrecer a los Países Miembros un método transparente, objetivo y justificable científicamente para proceder a la evaluación y la *gestión de los riesgos* que entrañan para la salud de las personas y la sanidad de los *animales* la selección y la diseminación de la resistencia que puede surgir como consecuencia de la administración de *agentes antimicrobianos* a los *animales*.

Las Directrices del Codex para el análisis de los riesgos de resistencia a los antimicrobianos transmitida por los alimentos (CAC/GL77-2011) incluyen información sobre dicho tema en relación con el uso de *agentes antimicrobianos* en especies distintas del ser humano.

### 3. Proceso de análisis del riesgo

Los componentes del *análisis del riesgo* que se describen en este capítulo son la identificación del *peligro*, la *evaluación del riesgo*, la *gestión del riesgo* y la *información sobre el riesgo*.

El capítulo incluye factores para tener en cuenta en las distintas etapas del proceso de *análisis del riesgo*. Estos factores no pretenden ser exhaustivos y no todos los elementos serán aplicables en todas las situaciones.

### 4. Identificación del peligro

A efectos del presente capítulo, el *peligro* es el microorganismo resistente o el determinante de resistencia que surge como consecuencia de la administración de un *agente antimicrobiano* específico a los *animales*. Esta definición refleja la posibilidad de que los microorganismos resistentes causen efectos adversos en la salud, así como la posibilidad de una transferencia horizontal de determinantes genéticos entre microorganismos. Las circunstancias en las que el *peligro* puede tener consecuencias adversas son todas las situaciones en las cuales personas o *animales* puedan verse expuestos a un agente patógeno resistente a los *agentes antimicrobianos*, caer enfermos y ser tratados con un *agente antimicrobiano* que haya dejado de ser eficaz.

### 5. Evaluación del riesgo

La evaluación del *evaluación del riesgo* que entrañan para la salud de las personas y la sanidad de los *animales* los microorganismos resistentes a los *agentes antimicrobianos* como consecuencia de la administración de *agentes antimicrobianos* a los *animales* deberá tener en cuenta los siguientes elementos:

- a) probabilidad de aparición de microorganismos resistentes como consecuencia de la administración de un *agente antimicrobiano* o, más específicamente, transmisión de determinantes de resistencia si existe posibilidad de transmisión entre microorganismos;
- b) todas las vías posibles de exposición de las personas y los *animales* a microorganismos resistentes o a determinantes de resistencia, importancia de dichas vías y probabilidad de exposición;
- c) consecuencias de la exposición en términos de *riesgos* para la salud de las personas o la sanidad de los *animales*.

Los principios generales de la *evaluación del riesgo* son aplicables por igual tanto a la *evaluación del riesgo cuantitativa* como a la *cuantitativa*. Como mínimo, siempre deberá llevarse a cabo una *evaluación del riesgo cualitativa*.

## Artículo 6.10.2.

**Análisis de los riesgos para la salud humana**1. Definición del riesgo

Infección de seres humanos por microorganismos que han adquirido resistencia debido a la administración de *agentes antimicrobianos* a los *animales*, y la consecuente pérdida del beneficio de la terapia antimicrobiana destinada a combatir la infección humana.

2. Identificación del peligro

- Microorganismos que han adquirido resistencia (incluso resistencia múltiple) como consecuencia de la administración de un *agente antimicrobiano* a los *animales*.
- Microorganismos que han adquirido un determinante de resistencia de otros microorganismos que, a su vez, han adquirido resistencia como consecuencia de la administración de un *agente antimicrobiano* a los *animales*.

La identificación del *peligro* deberá tener en cuenta la clase o subclase del *agente antimicrobiano* considerado. Esta definición deberá leerse conjuntamente con el punto 4 del Artículo 6.10.1.

3. Evaluación de la difusión

Una evaluación de la difusión describe las vías biológicas que pueden conllevar la difusión de microorganismos resistentes o de determinantes de resistencia a un ambiente determinado debido a la administración de un determinado *agente antimicrobiano* a los *animales*. Estima asimismo cualitativa o cuantitativamente la probabilidad de que se produzca ese proceso completo. La evaluación de la difusión describe la probabilidad de difusión de cada uno de los *peligros* posibles en cada serie de circunstancias concretas con respecto a cantidades y momentos, e indica cómo podrían ser modificados por diferentes acciones, acontecimientos o medidas.

La evaluación de la difusión deberá tener en cuenta los siguientes factores:

- especies animales, su categoría tal y como animal destinado a la alimentación, de zoológico, de entretenimiento o de compañía y, cuando corresponda, tipo de producción tal y como terneros de engorde o vacas lecheras; pollos de engorde o gallinas ponedoras, tratadas con el *agente antimicrobiano* considerado;



- número de *animales* tratados, y su edad, distribución geográfica y, en su caso, sexo;
- prevalencia de la *infección o enfermedad* para la cual esté indicado el *agente antimicrobiano* en la población animal de destino;
- datos sobre las tendencias de la utilización del *agente antimicrobiano* y de los cambios en los sistemas de producción de la explotación;
- datos sobre usos no autorizados o no previstos en la etiqueta;
- métodos y vías de administración del *agente antimicrobiano*;
- régimen de dosificación (dosis, intervalo de administración y duración del tratamiento);
- propiedades farmacocinéticas y pertinentes propiedades farmacodinámicas del *agente antimicrobiano*;
- prevalencia de los agentes patógenos que pueden desarrollar resistencia en una especie animal;
- prevalencia de bacterias comensales que pueden transferir resistencia a los agentes patógenos del ser humano;
- mecanismos y vías de transmisión directa o indirecta de la resistencia;
- posible relación entre las características de la virulencia y la resistencia;
- resistencia cruzada o co-resistencia con otros *agentes antimicrobianos*;
- datos sobre las tendencias y la aparición de microorganismos resistentes obtenidos mediante la vigilancia de los *animales*, de los productos de origen animal y de los despojos de origen animal.

#### 4. Evaluación de la exposición

Una evaluación de la exposición describe las vías necesarias para la exposición de las personas a los microorganismos resistentes o a los determinantes de resistencia difundidos por determinada administración de un *agente antimicrobiano* a los *animales*, y estima asimismo la probabilidad de que se produzcan esas exposiciones. La probabilidad de exposición a los *peligros* identificados se estima teniendo en cuenta determinadas condiciones de exposición con respecto a cantidades, momentos, frecuencia, duración de la exposición, vías de exposición, especie y otras características de la población humana expuesta.

La evaluación de la exposición deberá tener en cuenta los siguientes factores:

- demografía humana, incluidas subpoblaciones, y hábitos de consumo de alimentos, incluidas las costumbres y tradiciones culturales respecto a la preparación y al almacenaje de alimentos;
- prevalencia de microorganismos resistentes en los alimentos en el momento de consumirlos;
- carga microbiana en alimentos contaminados en el momento de consumirlos;
- contaminación medioambiental por microorganismos resistentes;
- aparición, en alimentos para animales, de microorganismos resistentes capaces de establecerse en los *animales* y, por lo tanto, de contaminar los alimentos de origen animal;
- transmisión de microorganismos resistentes y sus determinantes de resistencia entre las personas, los *animales* y el medio ambiente;
- medidas tomadas para la descontaminación microbiana de los alimentos destinados al consumo humano;
- capacidad de supervivencia y diseminación de los microorganismos resistentes durante el proceso de producción de los alimentos destinados al consumo humano (incluidas las operaciones de sacrificio, transformación, almacenamiento, transporte y venta al por menor);
- métodos de eliminación de los despojos y probabilidad de exposición humana a microorganismos resistentes o a determinantes de resistencia a través de esos despojos;
- capacidad de los microorganismos resistentes de establecerse en los seres humanos;
- transmisión de los microorganismos considerados de ser humano a ser humano;
- capacidad de los microorganismos resistentes de transmitir resistencia a los microorganismos comensales del organismo humano y a los agentes zoonóticos;
- cantidad y tipo de *agentes antimicrobianos* utilizados para tratar a los seres humanos;
- propiedades farmacocinéticas, como metabolismo, biodisponibilidad y distribución en la flora intestinal.

## 5. Evaluación de las consecuencias

Una evaluación de las consecuencias describe la relación entre determinadas exposiciones a microorganismos resistentes o a determinantes de resistencia y las consecuencias de esas exposiciones. Deberá existir un proceso causal por el que esas exposiciones tengan consecuencias sanitarias o medioambientales perjudiciales que puedan, a su vez, tener consecuencias socioeconómicas. La evaluación de las consecuencias describe las consecuencias que puede tener una exposición determinada y estima la probabilidad de que se produzcan.

La evaluación de las consecuencias deberá tener en cuenta los siguientes factores:

- dosis microbiana y consiguientes interacciones de respuesta del hospedador;
- variaciones de susceptibilidad a la *enfermedad* de las poblaciones o subpoblaciones expuestas;
- variaciones y frecuencia de los efectos de la pérdida de eficacia de los *agentes antimicrobianos* en la salud humana y los costes derivados;
- posible relación entre las características de la virulencia y la resistencia;
- cambios de hábitos de consumo de alimentos debidos a una pérdida de confianza en la seguridad sanitaria de los productos alimentarios y *riesgos* secundarios asociados;
- interferencia con una terapia antimicrobiana en los seres humanos;
- importancia del *agente antimicrobiano* en medicina humana;
- prevalencia de la resistencia en los seres humanos de los agentes patógenos bacterianos de considerados.

## 6. Estimación del riesgo

Una estimación del *riesgo* suma los resultados de la evaluación de la difusión, de la evaluación de la exposición y de la evaluación de las consecuencias para obtener una estimación general de los *riesgos* asociados a los *peligros*. Por consiguiente, la estimación del *riesgo* toma en cuenta todo el proceso de materialización del *riesgo*, desde la identificación del *peligro* hasta las consecuencias indeseables.

La estimación del *riesgo* deberá tener en cuenta los siguientes factores:

- número de personas que enferman y proporción de ellas infectadas por microorganismos resistentes a *agentes antimicrobianos*;

- efectos adversos en subpoblaciones humanas vulnerables (niños, personas inmunocomprometidas, personas de edad avanzada, mujeres embarazadas, etc.);
- aumento de la gravedad o de la duración de la *enfermedad* infecciosa;
- número de personas/ días de *enfermedad* al año;
- muertes (número total de muertes al año; probabilidad de que muera al año cualquier miembro de la población o un miembro de una determinada subpoblación, o de que vea reducida su esperanza de vida) vinculadas a microorganismos resistentes a *agentes antimicrobianos* en comparación con las muertes vinculadas a microorganismos sensibles de la misma especie;
- gravedad de la *enfermedad* causada por los microorganismos resistentes considerados;
- disponibilidad y coste de una terapia antimicrobiana alternativa;
- posibles consecuencias de cambiar a un *agente antimicrobiano* alternativo (por ejemplo, alternativas con posible mayor toxicidad);
- aparición de resistencia a *agentes antimicrobianos* en los agentes patógenos considerados observada en las personas;
- consecuencias de la repercusión global del *riesgo* (*enfermedad* y hospitalización, por ejemplo).

## 7. Componentes de la gestión del riesgo

La OIE define la *gestión del riesgo* como el conjunto de los siguientes pasos.

- a) *Apreciación del riesgo*: Es el proceso de comparación del *riesgo* estimado en la *evaluación del riesgo* con la reducción del *riesgo* que se espera de las medidas de *gestión del riesgo* propuestas.
- b) *Evaluación de las opciones*:

Existen varias opciones de *gestión del riesgo* para minimizar la aparición y diseminación de resistencia a los *agentes antimicrobianos*, que pueden ser reguladoras o no reguladoras, como el desarrollo de códigos de práctica para el uso de *agentes antimicrobianos* en la producción animal. Al tomar una decisión respecto a la *gestión del riesgo* es necesario tener en cuenta todas las implicaciones de cada una de estas opciones tanto en la salud de las personas como en la sanidad y el bienestar de los animales, así como las consideraciones económicas y todo posible aspecto medioambiental relacionado. Un control eficaz de ciertas *enfermedades* de los *animales* puede tener la doble ventaja de reducir los *riesgos* para la salud humana derivados

tanto del agente bacteriano en consideración como de la resistencia a los *agentes antimicrobianos*.

c) Implementación

Los gestores del *riesgo* deberán desarrollar un plan de implementación que describa cómo, quién y cuándo se aplicará la decisión. Las *autoridades competentes* deberán garantizar un marco regulador y una infraestructura adecuados.

d) Seguimiento y revisión

Deberá llevarse a cabo un continuo seguimiento y revisión de las distintas opciones de *gestión del riesgo*, con el fin de garantizar que se estén cumpliendo los objetivos.

8. Información sobre el riesgo

Deberá promoverse la comunicación con todas las partes interesadas a la menor oportunidad, e integrarse en todas las fases de *análisis del riesgo*. Ello permitirá que todas las partes interesadas, incluidos los gestores del *riesgo*, comprendan mejor los enfoques de la *gestión del riesgo*. La *información sobre el riesgo* también deberá quedar bien documentada.

Artículo 6.10.3.

## **Análisis de los riesgos para la salud de los animales**

1. Definición del riesgo

*Infección* de *animales* por microorganismos que han adquirido resistencia debido a la administración de *agentes antimicrobianos* a los *animales*, y la consecuente pérdida del beneficio de la terapia antimicrobiana destinada a combatir la *infección* animal.

2. Identificación del peligro

- Microorganismos que han adquirido resistencia (incluso resistencia múltiple) como consecuencia de la administración de un *agente antimicrobiano* a los *animales*.

- Microorganismos que han adquirido un determinante de resistencia de otros microorganismos que, a su vez, han adquirido resistencia como consecuencia de la administración de un *agente antimicrobiano* a los *animales*.

La identificación del *peligro* deberá tener en cuenta la clase o subclase del *agente antimicrobiano* considerado. Esta definición deberá leerse conjuntamente con el punto 4 del Artículo 6.10.1.

### 3. Evaluación de la difusión

La evaluación de la difusión deberá tener en cuenta los siguientes factores:

- especies animales, su categoría tal y como animal destinado a la alimentación, de zoológico, de entretenimiento o de compañía y, cuando corresponda, tipo de producción tal y como terneros de engorde o vacas lecheras, pollos de engorde o gallinas ponedoras, tratadas con el *agente antimicrobiano* considerado;
- número de *animales* tratados, y su edad, distribución geográfica y, en su caso, sexo;
- prevalencia de la *infección o enfermedad* para la cual esté indicado el *agente antimicrobiano* en la población animal de destino;
- datos sobre las tendencias de la utilización del *agente antimicrobiano* y de los cambios en los sistemas de producción de la explotación;
- datos sobre los posibles usos no autorizados o no previstos en la etiqueta;
- régimen de dosificación (dosis, intervalo de administración y la duración de la utilización);
- métodos y vías de administración del *agente antimicrobiano*;
- propiedades farmacocinéticas y pertinentes propiedades farmacodinámicas del *agente antimicrobiano*;
- lugar y tipo de *infección*;
- desarrollo de microorganismos resistentes;
- mecanismos y vías de transmisión de la resistencia;
- resistencia cruzada o co-resistencia con otros *agentes antimicrobianos*;
- datos sobre las tendencias y la aparición de microorganismos resistentes obtenidos mediante la vigilancia de los *animales*, de los productos de origen animal y de los despojos de origen animal.

#### 4. Evaluación de la exposición

La evaluación de la exposición deberá tener en cuenta los siguientes factores:

- prevalencia y tendencias de los microorganismos resistentes en los *animales* clínicamente enfermos y clínicamente no afectados;
- aparición de microorganismos resistentes en los alimentos para animales y en el ambiente animal;
- transmisión de microorganismos resistentes y sus determinantes de resistencia de animal a animal (prácticas de producción de los *animales* y desplazamientos de los *animales*);
- número o porcentaje de *animales* tratados;
- cantidades y tendencias en cuanto a *agentes antimicrobianos* administrados a los *animales*;
- capacidad de supervivencia y diseminación de los microorganismos resistentes;
- exposición de la *fauna silvestre* a microorganismos resistentes;
- métodos de eliminación de los despojos y probabilidad de exposición de los *animales* a microorganismos resistentes o a determinantes de resistencia a través de esos despojos;
- capacidad de los microorganismos resistentes de establecerse en los *animales*;
- exposición a determinantes de resistencia procedentes de otras fuentes, como agua, aguas residuales, contaminación por residuos, etc.;
- propiedades farmacocinéticas, como metabolismo, biodisponibilidad y distribución en la flora intestinal;
- transmisión de microorganismos resistentes y sus determinantes de resistencia entre las personas, los *animales* y el medio ambiente.

#### 5. Evaluación de las consecuencias

La evaluación de las consecuencias deberá tener en cuenta los siguientes factores:

- dosis microbiana y consiguientes interacciones de respuesta del hospedador;
- variaciones de susceptibilidad a la *enfermedad* de las poblaciones o subpoblaciones expuestas;

- variaciones y frecuencia de los efectos de la pérdida de eficacia de los *agentes antimicrobianos* en la salud de los *animales* y los costes derivados;
- posible relación entre las características de la virulencia y la resistencia;
- importancia del *agente antimicrobiano* en la sanidad animal (consúltese la lista de la OIE de *agentes antimicrobianos* de importancia en veterinaria).

## 6. Estimación del riesgo

La estimación del *riesgo* deberá tener en cuenta los siguientes factores:

- carga adicional de *enfermedad* debida a microorganismos resistentes a *agentes antimicrobianos*;
- número de fracasos terapéuticos debidos a microorganismos resistentes a *agentes antimicrobianos*;
- aumento de la gravedad o de la duración de la *enfermedad* infecciosa;
- consecuencias para el bienestar de los *animales*;
- estimación del impacto económico y del coste para la salud y la producción animal;
- muertes (número total de muertes al año; probabilidad de que muera al año cualquier miembro de la población o un miembro de una determinada subpoblación, o de que vea reducida su esperanza de vida) vinculadas a microorganismos resistentes a *agentes antimicrobianos* en comparación con las muertes vinculadas a microorganismos sensibles de la misma especie;
- disponibilidad y coste de una terapia antimicrobiana alternativa;
- posibles consecuencias de cambiar a un *agente antimicrobiano* alternativo, por ejemplo, alternativas con posible mayor toxicidad.

## 7. Componentes de la gestión del riesgo

Serán de aplicación las pertinentes disposiciones del punto 7 del Artículo 6.10.2.

## 8. Información sobre el riesgo

Serán de aplicación las pertinentes disposiciones del punto 8 del Artículo 6.10.2.





**2.**  
**Código Sanitario**  
**para los Animales Acuáticos**



## CAPÍTULO 6.1.

# INTRODUCCIÓN A LAS RECOMENDACIONES PARA CONTROLAR LA RESISTENCIA A LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

### Artículo 6.1.1.

#### Objetivo

El propósito de esta sección es facilitar orientaciones que permitan a los Países Miembros tomar las medidas adecuadas para la selección y diseminación de microorganismos resistentes y de determinantes de antibioresistencia, debido a la utilización de *agentes antimicrobianos* en *animales acuáticos*.

Los *agentes antimicrobianos* son medicamentos esenciales para la salud y el bienestar del hombre y de los animales. La OIE reconoce la necesidad de que la medicina veterinaria tenga acceso a los *agentes antimicrobianos*: estos productos son esenciales para el tratamiento y el control de las *enfermedades* infecciosas de los *animales acuáticos*. La OIE considera, por tanto, que garantizar un acceso continuo a *agentes antimicrobianos* eficaces es importante.

La OIE reconoce que la resistencia a los *agentes antimicrobianos* es un tema de interés mundial, ya que la utilización de estos productos en el hombre y en los animales, entre otros, tiene repercusiones sobre la salud pública y la sanidad de los animales. Quienes trabajan en el sector humano, animal o vegetal comparten la responsabilidad de la gestión de la resistencia a los *agentes antimicrobianos*. En virtud de su mandato de protección de la sanidad animal y de seguridad sanitaria de los alimentos, la OIE ha elaborado estos capítulos a fin de proporcionar pautas a los Países Miembros respecto a los riesgos en el sector animal.

La aplicación de medidas de *evaluación del riesgo* y de *gestión de riesgos* ha de basarse en normas internacionales de *análisis de riesgos* microbiológicos y estar respaldada por informaciones y datos fiables si los hay. Las orientaciones definidas en estos capítulos se consultarán en el marco de un enfoque estándar para reducir los riesgos asociados con la selección y diseminación de microorganismos de antibioresistencia y de determinantes de antibioresistencia.

## CAPÍTULO 6.2.

# PRINCIPIOS PARA EL USO RESPONSABLE Y PRUDENTE DE LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS EN LOS ANIMALES ACUÁTICOS

### Artículo 6.2.1.

#### Objetivos

Los siguientes principios suministran las pautas necesarias para el uso responsable y prudente de *agentes antimicrobianos* en los *animales acuáticos*, con el objetivo de proteger la salud humana y la sanidad animal. Las *autoridades competentes*, responsables del registro y de la autorización de comercialización al igual que del control de todas las organizaciones que intervienen en la producción, la distribución y el uso de *agentes antimicrobianos*, tienen obligaciones específicas.

### Artículo 6.2.2.

#### Objetivos del uso responsable y prudente

El uso responsable y prudente incluye un conjunto de medidas y recomendaciones prácticas destinadas a disminuir el riesgo asociado con la selección y la diseminación de microorganismos resistentes a los *agentes antimicrobianos* y de determinantes de antibiorresistencia en la producción de *animales acuáticos* con el fin de:

- 1) mantener la eficacia de los *agentes antimicrobianos*, tanto para la medicina veterinaria como humana, y garantizar el uso racional en los *animales acuáticos* con vistas a optimizar su eficacia e inocuidad;
- 2) cumplir con las exigencias éticas y la necesidad económica de mantener a los *animales acuáticos* en buena salud;
- 3) prevenir o limitar la transferencia tanto de microorganismos resistentes como de sus determinantes de resistencia a partir de los *animales acuáticos* hacia el hombre o los animales terrestres;
- 4) prevenir en los alimentos la aparición de residuos de *agentes antimicrobianos* cuya concentración supera el límite máximo de residuos establecido.

## Artículo 6.2.3.

**Definiciones**

*Farmacovigilancia del agente antimicrobiano*: designa la detección y el estudio de los efectos del uso de estos productos, con el fin de garantizar principalmente la inocuidad y eficacia en *animales acuáticos* y la seguridad de las personas expuestas a los mismos.

## Artículo 6.2.4.

**Responsabilidades de las autoridades competentes**

Las *autoridades competentes*, responsables de las licencias de comercialización de los *agentes antimicrobianos*, cumplen una función preponderante en la especificación de los términos que autorizan la comercialización y en el suministro de la información apropiada al *veterinario* u a otro *profesional de sanidad para los animales acuáticos*, por medio del etiquetado y/o por otros medios, con el fin de favorecer el uso prudente de los *agentes antimicrobianos* para los *animales acuáticos*.

Es responsabilidad de las *autoridades competentes* desarrollar directivas actualizadas con los requisitos necesarios para evaluar la aplicación de los *agentes antimicrobianos*.

Las *autoridades competentes* en cooperación con los profesionales de sanidad animal y salud pública deberán adoptar un enfoque proactivo para promover el uso prudente de *agentes antimicrobianos* en *animales acuáticos* como un elemento de una estrategia integral para la contención de la resistencia a los *agentes antimicrobianos*.

Dentro de los elementos de esta estrategia integral, figuran las buenas prácticas de producción animal, las campañas de vacunación y el desarrollo de los cuidados en materia de sanidad animal en los establecimientos de producción, además de consultas con un *veterinario* u otro *profesional de sanidad para los animales acuáticos*; todos estos elementos deberán contribuir a la reducción de la prevalencia de las *enfermedades* animales que exijan un tratamiento antimicrobiano.

Las *autoridades competentes* deberán esforzarse por acelerar la asignación de las autorizaciones de comercialización si se cumplen los criterios de calidad, eficacia y seguridad exigidos.

El análisis de las solicitudes de las autorizaciones de comercialización deberá incluir una evaluación de los riesgos sanitarios para los animales, los humanos y el

medio ambiente, que resultan del uso de *agentes antimicrobianos* en los *animales acuáticos*. Esta evaluación deberá centrarse en cada *agente antimicrobiano* y tomar en consideración la familia a la que pertenece la sustancia activa. Los efectos potenciales sobre el hombre de un medicamento destinado a los *animales acuáticos* deberán tenerse en cuenta a la hora de evaluar la inocuidad del medicamento para las indicaciones recomendadas: por ejemplo, hay que verificar que el tratamiento de los *animales acuáticos* destinados al consumo humano no genere resistencias en los microorganismos presentes en dichos animales. Deberá realizarse una evaluación del impacto ambiental del *agente antimicrobiano*.

Las *autoridades competentes* deberán asegurarse de que la publicidad sobre los *agentes antimicrobianos* respete la legislación correspondiente y las autorizaciones de comercialización acordadas, desalentando otras campañas publicitarias que las legalmente autorizadas para prescribir el *agente antimicrobiano*.

La información recopilada mediante los programas de farmacovigilancia existentes, incluida la falta de eficacia, debe formar parte de la estrategia general de reducción al mínimo de la resistencia a los *agentes antimicrobianos* de la *autoridad competente*.

Las *autoridades competentes* deberán difundir a *veterinarios* y a otros *profesionales de sanidad para los animales acuáticos* la información sobre las tendencias observadas en materia de antibiorresistencia obtenidas durante los programas de vigilancia y deberán controlar el rendimiento de los laboratorios a cargo de la evaluación de la sensibilidad de los microorganismos frente a los *agentes antimicrobianos*.

Las *autoridades competentes* y las partes interesadas deberán mancomunar esfuerzos para ofrecer procedimientos eficaces en la recogida y la destrucción de *agentes antimicrobianos* no usados o vencidos.

#### Artículo 6.2.5.

### **Responsabilidades de la industria farmacéutica veterinaria**

La industria farmacéutica veterinaria tiene la responsabilidad de suministrar la información solicitada por las *autoridades competentes* en cuanto a la calidad, eficacia e inocuidad de los *agentes antimicrobianos*. Las responsabilidades de la industria farmacéutica veterinaria incluyen las etapas anteriores y posteriores a la fase de comercialización, entre ellas la fabricación, venta, importación, etiquetado, publicidad y farmacovigilancia.

La industria farmacéutica veterinaria tiene la responsabilidad de proveer a las *autoridades competentes* la información necesaria para evaluar la cantidad de

*agentes antimicrobianos* comercializados. La industria farmacéutica veterinaria deberá garantizar que evitará las campañas publicitarias de *agentes antimicrobianos* orientadas directamente a los productores de *animales acuáticos*.

#### Artículo 6.2.6.

### **Responsabilidades de los distribuidores al por mayor y al por menor**

Los distribuidores deberán garantizar que sus actividades cumplen con la legislación pertinente.

Los distribuidores deberán garantizar que la información sobre el uso apropiado y la eliminación de los *agentes antimicrobianos* se adjunten a todos los productos distribuidos y también deberán ser responsables del mantenimiento y la eliminación del producto según las recomendaciones establecidas por el fabricante.

#### Artículo 6.2.7.

### **Responsabilidades de los veterinarios y de otros profesionales de sanidad para los animales acuáticos**

Las responsabilidades de los *veterinarios* y de otros *profesionales de sanidad para los animales acuáticos* incluyen la identificación, la prevención y el tratamiento de las *enfermedades* de los *animales acuáticos*, además de la promoción de métodos de cría razonables, procedimientos de higiene, la vacunación y las otras estrategias alternativas destinadas a minimizar la necesidad de utilizar *agentes antimicrobianos* en los *animales acuáticos*.

Los *veterinarios* u otros *profesionales de sanidad para los animales acuáticos* autorizados a prescribir medicamentos veterinarios sólo deberán prescribir, suministrar o administrar un tratamiento específico con un *agente antimicrobiano* para los *animales acuáticos* de los que se ocupan.

Es responsabilidad de los *veterinarios* y de los otros *profesionales de sanidad para los animales acuáticos* llevar a bien una evaluación clínica completa de los *animales acuáticos*, incluyendo cuando sea necesario un examen clínico, una inspección post-mortem, un estudio bacteriológico con cultivo acompañado de un estudio de sensibilidad y de otras pruebas de laboratorio hasta alcanzar el *diagnóstico* más definitivo posible antes de iniciar un tratamiento específico con un *agente antimicrobiano*. Es fundamental evaluar los factores ambientales y de cría del establecimiento de producción (por ejemplo, la calidad del agua) que deberán



considerarse como eventuales parámetros fundamentales causantes de la *infección* y examinarse antes de prescribir un tratamiento con un *agente antimicrobiano*.

Si se estima necesaria la terapia con un *agente antimicrobiano*, deberá iniciarse lo más pronto posible. La elección del producto deberá basarse en el conocimiento y la experiencia del *veterinario* u otro *profesional de sanidad para los animales acuáticos* autorizados a prescribir medicamentos veterinarios.

Lo más pronto posible, deberán llevarse a cabo pruebas de sensibilidad del microorganismo objetivo para confirmar la elección del tratamiento. Los resultados de todas las pruebas de sensibilidad deberán conservarse y estar a disposición de las *autoridades competentes*.

El *veterinario* u otro *profesional de sanidad para los animales acuáticos* autorizados a prescribir medicamentos veterinarios deberá indicar con exactitud al productor del *animal acuático* el tratamiento, incluyendo la dosis, la frecuencia de administración, su duración, el periodo de suspensión y la cantidad de *agente antimicrobiano* que debe administrarse, según la dosis y el número de *animales acuáticos* que deben tratarse.

El uso de *agentes antimicrobianos* para aplicaciones previstas o no en la autorización de comercialización puede autorizarse en determinadas circunstancias, en conformidad con la legislación correspondiente.

Los registros sobre el uso de *agentes antimicrobianos* deberán mantenerse de acuerdo con la legislación pertinente. Periódicamente, los *veterinarios* u otros *profesionales de sanidad para los animales acuáticos* deberán revisar los registros de los establecimientos de producción sobre el uso de *agentes antimicrobianos* para asegurarse del cumplimiento de sus directivas y utilizar dichos registros para evaluar la eficacia de los tratamientos. Se deberán notificar a las *autoridades competentes* las reacciones adversas sospechosas, incluyendo la falta de eficacia. Los datos de sensibilidad correspondientes deberán acompañar el informe sobre la falta de eficacia.

#### Artículo 6.2.8.

### **Responsabilidades de los criadores de animales acuáticos**

Los criadores de *animales acuáticos* deberán implementar programas de salud en sus establecimientos con el fin de mejorar la sanidad de los *animales acuáticos* y la seguridad sanitaria de los alimentos. Esto puede lograrse con una planificación adecuada de las estrategias de producción para mantener la sanidad de los *animales acuáticos* a través de programas de *bioseguridad*, cría, alimentación, vacunación, mantenimiento de una buena calidad del agua, etc.

Los productores de *animales acuáticos* deberán recurrir a *agentes antimicrobianos* sólo si así lo prescribe un *veterinario* u otro *profesional de sanidad para los animales acuáticos* autorizados a prescribir medicamentos veterinarios y, además, respetar sus recomendaciones en materia de posología, método de aplicación y periodo de suspensión.

Los criadores de *animales acuáticos* deberán asegurarse de que los *agentes antimicrobianos* se hayan almacenado, manipulado y eliminado correctamente.

Los criadores de *animales acuáticos* deberán mantener un registro de los *agentes antimicrobianos* utilizados, conservar los resultados de las pruebas de sensibilidad y bacteriológicas y mantener estos registros a disposición de los *veterinarios* o de otros *profesionales de sanidad para los animales acuáticos*.

Los criadores de *animales acuáticos* deberán informar al *veterinario* o a los otros *profesionales de sanidad para los animales acuáticos* de la existencia de *enfermedades* recurrentes y de la falta de eficacia del tratamiento de *agentes antimicrobianos*.

#### Artículo 6.2.9.

### **Formación de los usuarios de agentes antimicrobianos**

En la formación de los usuarios de *agentes antimicrobianos* participarán todos los organismos implicados, tales como las autoridades reguladoras pertinentes, la industria farmacéutica, las escuelas de veterinaria, los institutos de investigación y las organizaciones profesionales de *veterinarios*, además de los otros usuarios autorizados, como es el caso de los propietarios de *animales acuáticos*.

#### Artículo 6.2.10.

### **Investigación**

Con el fin de completar la falta significativa de información sobre numerosas especies de *animales acuáticos*, las autoridades reguladoras pertinentes y otras instituciones deberán fomentar la investigación con fondos públicos o privados.

## CAPÍTULO 6.3.

# SEGUIMIENTO DE LAS CANTIDADES Y PATRONES DE UTILIZACIÓN DE AGENTES ANTIMICROBIANOS EN ANIMALES ACUÁTICOS

### Artículo 6.3.1.

#### Propósito

El propósito de las presentes recomendaciones es describir enfoques para el seguimiento de las cantidades de *agentes antimicrobianos* utilizados en *animales acuáticos*, incluyendo las especies criadas para alimento y ornamentación.

Las presentes recomendaciones se destinan para recabar información objetiva y cuantitativa que permita determinar patrones de utilización en función de la clase de *agente antimicrobiano*, de su vía de administración y de la especie animal, a fin de evaluar la exposición de los microorganismos a los *agentes antimicrobianos*.

En algunos países, la colecta de información sobre el uso de *agentes antimicrobianos* en *acuicultura* puede estar limitada por la escasez de recursos disponibles, una falta de etiquetado correcto de los productos, una insuficiente documentación de los canales de distribución y una falta de asesoría o supervisión profesional. Por lo tanto, este capítulo puede considerarse como un indicador de la dirección que los países deben tomar con respecto a la colecta de los datos y la información sobre el uso de *agentes antimicrobianos* en *animales acuáticos*.

### Artículo 6.3.2.

#### Objetivos

La información que contienen las presentes recomendaciones es esencial para llevar a cabo el *análisis del riesgo* y la planificación puede ser útil para interpretar los datos procedentes de la vigilancia de la resistencia a los *agentes antimicrobianos* y para ayudar a solucionar los problemas de resistencia a los *agentes antimicrobianos* de manera precisa y específica. Además, la recopilación continua de esta información básica ayudará a dar una indicación de las tendencias en la administración de *agentes antimicrobianos* a los *animales acuáticos* y su posible incidencia en la aparición de

resistencias en las bacterias de los *animales acuáticos*, incluyendo bacterias con potencial zoonótico. Igualmente, puede contribuir a la *gestión del riesgo* al evaluar la eficacia de los esfuerzos para la institución de un uso prudente y responsable, así como estrategias de mitigación e indicar cuándo puede ser oportuno modificar los hábitos de prescripción de *agentes antimicrobianos* en *animales acuáticos*. La publicación y la interpretación de estos datos es importante con miras a garantizar la transparencia y permitir que todas las partes interesadas evalúen las tendencias y lleven a cabo el *análisis del riesgo* y la *comunicación sobre el riesgo*.

### Artículo 6.3.3.

#### **Elaboración y normalización de los sistemas de seguimiento para los agentes antimicrobianos**

Las *autoridades competentes* pueden, por razones económicas y de eficacia administrativa, colectar en un solo programa los datos sobre el uso de *agentes antimicrobianos* en el campo médico, agrícola, y acuícola. Cuando en un país la industria ganadera y acuícola dependen de múltiples autoridades, la colaboración entre las mismas es necesaria con el fin de desarrollar un sistema de supervisión coordinado que facilite la colecta de los datos. Además, un programa consolidado facilitará la comparación de los resultados sobre el uso de *agentes antimicrobianos* en *animales acuáticos* con el uso en el hombre necesaria para un *análisis del riesgo* completo.

Los sistemas destinados a supervisar la utilización de los *agentes antimicrobianos* pueden componerse de los siguientes elementos:

#### 1. Fuentes de datos sobre los agentes antimicrobianos

##### a) Fuentes básicas

Los datos de las fuentes básicas pueden incluir información general sin atribución específica (tales como peso, cantidad y clase de *agente antimicrobiano*).

Las fuentes de datos varían de un país a otro. Estas fuentes pueden incluir datos de aduanas, estadísticas de importación, exportación, fabricación y venta.

##### b) Fuentes directas

Los datos de las fuentes directas pueden incluir información más específica (tales como especies acuáticas diana, ruta de administración e ingrediente activo).

Los datos procedentes de las autoridades encargadas del registro de productos médicos veterinarios, productores, mayoristas, minoristas,

tiendas de piensos y fábricas de piensos pueden constituir fuentes útiles. Un mecanismo posible para recabar esta información es establecer entre los requisitos para la autorización de comercialización (registro del *agente antimicrobiano*) que los fabricantes de *agentes antimicrobianos* de uso veterinario proporcionen a la autoridad reguladora la información apropiada.

c) Usuarios finales

Los datos de los usuarios finales tienen la ventaja de brindar información más detallada sobre el tipo y los propósitos de uso y pueden completar las otras fuentes.

Entre los usuarios finales se pueden citar los *veterinarios*, los *profesionales de sanidad para los animales acuáticos* y los productores de *animales acuáticos*. Las fuentes de usuarios finales pueden resultar útiles en caso de que se requiera información más exacta y específica a nivel local (utilización derogatoria o que no está prevista en la autorización).

La colecta de este tipo de información puede exigir muchos recursos, por lo tanto, la colecta periódica resulta suficiente. La colecta de datos deberá realizarse en el periodo de utilización más pertinente.

En algunos países, los usuarios finales pueden ser la única fuente práctica de información.

d) Otras fuentes

Otra fuente de información la constituyen las asociaciones industriales farmacéuticas y las asociaciones de productores de *animales acuáticos*, de profesionales del sector veterinario, profesiones afines y otras partes interesadas con conocimiento indirecto de las cantidades de *agentes antimicrobianos* usados.

Igualmente, se puede coleccionar, si existen, los datos de fuentes no convencionales, entre ellas la información sobre las ventas de *agentes antimicrobianos* por internet. Dicha información resultará particularmente útil con respecto a las especies ornamentales.

2. Elementos para la colecta de datos y la notificación

a) Los datos básicos que se han de coleccionar deberán incluir:

- i) la cantidad absoluta, expresada en kilogramos, del ingrediente activo de *agente(s) antimicrobiano(s)* utilizado anualmente, por categoría/subcategoría del *agente antimicrobiano*;

para los ingredientes activos presentes en forma de compuestos o derivados, deberá registrarse la masa de principio activo de la molécula; para los *agentes antimicrobianos* expresados en Unidades Internacionales, el cálculo requiere convertir estas unidades en masa de principio activo; asimismo, se puede estimar el uso total a partir de la colecta de los datos sobre las ventas, las prescripciones, la producción, importación/exportación o una combinación de esta información;

- ii) el número total de *animales acuáticos* tratados y su peso en kilogramos.
- b) Se pueden coleccionar resultados para categorizar aún más la exposición de los microorganismos a los *agentes antimicrobianos* incluyendo:
- i) las especies de peces, crustáceos, moluscos o anfibios tratados;
  - ii) el empleo, es decir, especies de animales acuáticos para consumo humano, peces ornamentales y carnadas;
  - iii) la vía de administración (piensos medicados, tratamientos de baño, vía parenteral) y el método empleado para calcular la dosis (biomasa de los animales acuáticos, volumen de agua tratada);
  - iv) las indicaciones para el uso.

Las categorías/subcategorías de *agentes antimicrobianos* que se han de incluir en la notificación de información deberán basarse en los mecanismos que se conocen actualmente sobre la actividad de los mecanismos de resistencia a los *agentes antimicrobianos*.

La nomenclatura de los productos antimicrobianos deberá cumplir con las normas internacionales, siempre que existan.

Al hacer pública la información, la *autoridad competente* deberá garantizar la confidencialidad y el de las empresas individuales.

### 3. Consideraciones para la colecta de información

Se puede recopilar información sobre el uso de *agentes antimicrobianos* de manera periódica, o en un momento específico, dependiendo de la disponibilidad de recursos y/o de la necesidad de controlar el uso de *agentes antimicrobianos*, o de examinar un problema específico de antibioresistencia.

El registro de productos con un etiquetado que refleje con exactitud el uso previsto de los *agentes antimicrobianos* facilitará la colecta de información sobre las cantidades y los patrones de utilización.

La recopilación, el almacenamiento y el procesamiento de datos procedentes de usuarios finales son acciones que deberán llevarse a cabo meticulosamente, ya que presentan la ventaja de producir información exacta y específica.

#### Artículo 6.3.4.

### **Elementos para la interpretación de los datos sobre la utilización de agentes antimicrobianos**

Si se encuentra disponible, la siguiente información puede apoyar la interpretación de los resultados sobre el uso de *agentes antimicrobianos* y una mayor caracterización de las vías de exposición:

- 1) tipo de sistema de *acuicultura* (extensivo o intensivo, en estanques o tanques, flujo continuo o recirculación, establecimiento de incubación o cría y sistema integrado);
- 2) movimientos de animales (transferencia entre instalaciones o del entorno natural a la instalación, clasificación);
- 3) especies, etapa de crecimiento y etapa del ciclo de producción;
- 4) parámetros ambientales y de producción (estación, temperatura, salinidad y pH);
- 5) ubicación geográfica y unidades específicas de producción;
- 6) peso/biomasa, regímenes de dosificación y duración del tratamiento con *agentes antimicrobianos*;
- 7) bases para el tratamiento (históricas, empíricas, clínicas, clínicas con confirmación del laboratorio y pruebas de sensibilidad).

Igualmente, para la *evaluación del riesgo* se deberán considerar factores tales como el número/porcentaje de animales / unidades de cultivo tratadas, regímenes de tratamiento, tipo de utilización y vía de administración.

Cuando se analiza el uso de *agentes antimicrobianos* a lo largo del tiempo, se deberán tener en cuenta los cambios de tamaño y la composición de las poblaciones de animales.

Un *veterinario* u otro *profesional de sanidad para los animales acuáticos* puede realizar el análisis del uso de *agentes antimicrobianos*, a partir de los datos provenientes de los usuarios finales a nivel regional, local o de la granja.

## CAPÍTULO 6.4.

# DESARROLLO Y ARMONIZACIÓN DE LOS PROGRAMAS NACIONALES DE VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO DE LA RESISTENCIA A LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS EN LOS ANIMALES ACUÁTICOS

### Artículo 6.4.1.

#### Objetivo

El presente capítulo proporciona criterios útiles para los *animales acuáticos* y los *productos de animales acuáticos* destinados al consumo humano para:

- 1) la elaboración de programas nacionales de vigilancia y seguimiento de la resistencia a los *agentes antimicrobianos*,
- 2) la armonización de los programas nacionales de vigilancia y seguimiento existentes.

### Artículo 6.4.2.

#### Objetivo de los programas de vigilancia y seguimiento

Las *autoridades competentes* deberán llevar a cabo programas de vigilancia y seguimiento de la resistencia a los *agentes antimicrobianos* de manera activa.

La vigilancia y el seguimiento de la resistencia a los *agentes antimicrobianos* son necesarios para:

- 1) establecer datos de referencia sobre la prevalencia de microorganismos y determinantes de resistencia a los *agentes antimicrobianos*;
- 2) coleccionar información sobre las tendencias de resistencia a los *agentes antimicrobianos* en microorganismos pertinentes;



- 3) explorar la posible relación entre resistencia a los *agentes antimicrobianos* en microorganismos de *animales acuáticos* y la utilización de *agentes antimicrobianos*;
- 4) detectar la aparición de mecanismos de resistencia a los *agentes antimicrobianos*;
- 5) llevar a cabo los *análisis del riesgo* que requiere la protección de la salud humana y la sanidad de los *animales acuáticos*;
- 6) proporcionar recomendaciones sobre políticas y programas de salud humana y sanidad de los *animales acuáticos*;
- 7) aportar información para facilitar el uso prudente, incluyendo directrices para los profesionales que prescriben la utilización de *agentes antimicrobianos* en *animales acuáticos*, y elaborar normas y recomendaciones de uso prudente.

Se deberá promover la cooperación a escala regional entre los países que realizan actividades de vigilancia de la resistencia a los *agentes antimicrobianos*.

Los resultados de los programas de vigilancia y seguimiento deberán compartirse a nivel regional e internacional, con el fin de maximizar la comprensión de los riesgos mundiales para la sanidad de los *animales acuáticos* y la salud humana. La publicación de estos datos y su interpretación es importante con miras a garantizar la transparencia y permitir a todas las partes interesadas evaluar las tendencias, llevar a cabo el *análisis del riesgo* y la *comunicación sobre el riesgo*.

#### Artículo 6.4.3.

### **Consideraciones generales para la elaboración de programas de vigilancia y seguimiento**

La vigilancia de la resistencia a los *agentes antimicrobianos* a intervalos definidos o el seguimiento permanente de la resistencia en microorganismos de *animales acuáticos*, *productos de animales acuáticos* destinados al consumo humano constituyen una faceta crítica de la estrategia de salud humana y sanidad de los *animales acuáticos* destinada a limitar la propagación de la resistencia a los *agentes antimicrobianos* y a optimizar la elección de los *agentes antimicrobianos* con fines terapéuticos.

En la *acuicultura*, es esencial vigilar y efectuar el seguimiento de los microorganismos que infectan a los *animales acuáticos* y de los microorganismos, incluyendo los patógenos humanos, presentes en los alimentos derivados de los *animales acuáticos* con fines terapéuticos.

## Artículo 6.4.4.

**Diseño de programas de vigilancia y seguimiento para la susceptibilidad a los agentes antimicrobianos de los microorganismos que infectan animales acuáticos**

Una de las principales consideraciones para el diseño de los programas de vigilancia y seguimiento de la susceptibilidad a los *agentes antimicrobianos* de los microorganismos que infectan a los *animales acuáticos* es la falta de métodos de prueba de *agentes antimicrobianos* normalizados y validados para un número significativo de especies de bacterias de importancia para los *animales acuáticos*. Se deberá emplear métodos validados cuando estén disponibles. Siempre se deberá notificar claramente toda desviación de la metodología estándar. En el caso de pruebas realizadas en especies de bacterias cuyos métodos estándar no se hayan desarrollado totalmente, se deberán suministrar los detalles completos de los métodos utilizados.

Un requisito preliminar para el desarrollo de un programa de vigilancia y seguimiento es la identificación y priorización de la bacteria aislada de *animales acuáticos* para el desarrollo de métodos.

**1. Selección de los microorganismos**

La información sobre la aparición de resistencia a los *agentes antimicrobianos* en microorganismos que infectan a *animales acuáticos* deberá provenir de un seguimiento regular de los aislados obtenidos de laboratorios de diagnóstico. Estos aislados deberán haberse identificado como agentes causales primarios de enfermedades epizooticas significativas en *animales acuáticos*.

Es importante que los programas de seguimiento se centren en microorganismos asociados con *infecciones* comúnmente recurrentes en las principales especies acuáticas criadas en el área de crecimiento regional / local.

La selección deberá realizarse con miras a reducir el sesgo resultado de la sobrerrepresentación de aislados obtenidos a partir de epizootias severas o asociadas con fracasos terapéuticos.

En algunos casos, los microorganismos pertenecientes a una especie o grupo particular pueden seleccionarse para un estudio intensivo, con el fin de brindar información sobre un problema particular.

2. Métodos utilizados para analizar la susceptibilidad de microorganismos a agentes antimicrobianos

Los laboratorios participantes deberán realizar pruebas de difusión en disco, de concentración inhibitoria mínima (CIM) y otras pruebas de susceptibilidad para supervisar las frecuencias de resistencia. Siempre se deberán usar protocolos normalizados internacionalmente y validados para el estudio de microorganismos aislados de *animales acuáticos*.

3. Requisitos para los laboratorios que participan en el seguimiento de la resistencia

Los laboratorios que realizan el seguimiento regional o nacional de la resistencia antimicrobiana deberán tener la suficiente capacidad y experiencia para cumplir con todos los requisitos de control de calidad de los protocolos de pruebas normalizadas. Igualmente, deberán poder participar en todos los estudios intercalibraciones y en las pruebas de normalización de los métodos.

4. Elección de los agentes antimicrobianos

En las pruebas de sensibilidad, deberán incluirse todas las clases de *agentes antimicrobianos* representativos utilizados para tratar *enfermedades* en especies de *animales acuáticos*.

5. Notificación de resultados

Los resultados de los programas de vigilancia y seguimiento, incluyendo los datos sobre la susceptibilidad, deberán publicarse y ponerse a disposición de las partes interesadas pertinentes. Siempre se deberán notificar los datos básicos y los criterios de interpretación utilizados.

6. Vigilancia y seguimiento para propósitos epidemiológicos

Con fines de vigilancia epidemiológica, es preferible el uso de valores de corte epidemiológicos (también llamados puntos microbiológicos de corte), que se basan en la distribución de CIM o en los diámetros de la zona de inhibición de las especies específicas de bacterias en prueba.

Al informar sobre las interpretaciones generadas por la aplicación de los valores de corte epidemiológico, las categorías resultantes deberán indicarse como de tipo silvestre o de tipo no silvestre. Cuando las interpretaciones se realizan a través de la aplicación de los puntos de quiebre clínicos, las categorías resultantes deberán indicarse como sensible, intermedia o resistente.

En el caso de combinaciones de *agente antimicrobiano* y especie microbiana, cuando a nivel internacional no se hayan establecido valores de corte epidemiológicos, los laboratorios pueden establecer sus propios valores específicos siempre y cuando brinden información clara y precisa sobre los métodos utilizados.

## 7. Vigilancia y seguimiento para propósitos clínicos

La aplicación de los puntos de quiebre clínicos puede ser apropiada cuando el objetivo del programa es suministrar información que facilite el uso prudente, incluyendo orientaciones para profesionales a la hora de prescribir *agentes antimicrobianos* en *animales acuáticos*. La selección de *agentes antimicrobianos* para la administración terapéutica basándose en la información obtenida de la aplicación de puntos de corte validados para los resultados de pruebas de sensibilidad de *agentes antimicrobianos* para microorganismos aislados de *animales acuáticos* representa un elemento fundamental en el uso prudente de dichos agentes.

El uso de los puntos de quiebre clínicos permite identificar microorganismos que es poco probable que respondan a concentraciones *in vivo* de *agentes antimicrobianos* lograda a través de un régimen terapéutico estándar. Con el fin de facilitar el desarrollo de estos puntos de quiebre, se requiere información que permita una correlación clínica completa. Por esta razón, siempre que sea posible, se deberán coleccionar y notificar los datos que asocien la susceptibilidad *in vitro* de los aislados con los resultados clínicos de los tratamientos bajo regímenes de dosis y condiciones ambientales específicas.

Se podrá obtener información útil con respecto a la aplicación de los puntos de quiebre clínicos de situaciones en las que se notifica un fracaso terapéutico. La *autoridad competente* deberá incluir, en un programa de vigilancia y seguimiento, sistemas para recolectar detalles sobre tratamientos fallidos y sobre las pruebas de susceptibilidad de los microorganismos involucrados.

### Artículo 6.4.5.

## **Elaboración de programas de vigilancia y seguimiento para los microorganismos presentes en los productos de animales acuáticos destinados al consumo humano**

Se deberá consultar el Capítulo 6.7. del *Código Sanitario para los Animales Terrestres* de la OIE para los detalles de los protocolos de pruebas y los procedimientos de análisis requeridos para los programas de vigilancia y seguimiento de la resistencia

a los *agentes antimicrobianos* en microorganismos presentes en *productos de animales acuáticos* y destinados al consumo humano.

Cabe destacar que el término «comensal» empleado en el Capítulo 6.7. del *Código Sanitario para los Animales Terrestres* de la OIE tiene una importancia menor debido a la naturaleza transitoria de la microflora intestinal de los *animales acuáticos*. La inclusión de la microflora intestinal en los programas de vigilancia y seguimiento sólo se deberá considerar cuando existan pruebas de que han residido el tiempo suficiente para constituir un factor de riesgo afectado por los *agentes antimicrobianos*.

Al elaborar un programa de muestreo, es importante tomar en consideración que la contaminación de *productos de animales acuáticos* con microorganismos resistentes capaces de infectar al hombre puede surgir de fuentes diferentes a los *animales acuáticos*. Se deberán considerar todas las fuentes de contaminación, por ejemplo, la entrada de estiércol en entornos acuáticos. El número de estos microorganismos asociados con los *animales acuáticos* es inferior a los que se encuentran en los animales terrestres. Sin embargo, en un programa de vigilancia y seguimiento se deberán incluir, como mínimo, las siguientes especies:

- 1) *Salmonella* spp.;
  - 2) *Vibrio parahaemolyticus*;
  - 3) *Listeria monocytogenes*.
-

## CAPÍTULO 6.5.

# ANÁLISIS DEL RIESGO ASOCIADO A LA RESISTENCIA A LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS COMO CONSECUENCIA DE SU USO EN ANIMALES ACUÁTICOS

### Artículo 6.5.1.

#### **Recomendaciones para analizar los riesgos para la salud humana y la sanidad de los animales acuáticos que entrañan los microorganismos de origen animal resistentes a los agentes antimicrobianos**

##### 1. Introducción

La resistencia a los *agentes antimicrobianos* es un fenómeno que se produce naturalmente y que está influenciado por muchos factores. No obstante, los problemas relacionados con la resistencia a los *agentes antimicrobianos* están intrínsecamente relacionados con el uso de *agentes antimicrobianos* en cualquier entorno, ya sea humano o no humano.

La resistencia a los *agentes antimicrobianos* derivada de la administración de *agentes antimicrobianos* con fines terapéuticos o no terapéuticos ha inducido la selección y diseminación de microorganismos resistentes a los *agentes antimicrobianos*, y la consecuente pérdida de eficacia terapéutica de *agentes antimicrobianos*, tanto en la medicina humana como en veterinaria.

##### 2. Objetivo

A efectos del presente capítulo, el principal objetivo del *análisis del riesgo* es ofrecer a los Países Miembros un método transparente, objetivo y justificable científicamente para proceder a la evaluación y gestión de los riesgos que entrañan para la salud de las personas y la sanidad de los *animales acuáticos* la selección y la propagación de la resistencia que puede surgir como consecuencia de la administración de *agentes antimicrobianos* a los *animales acuáticos*.

Las Directrices del Codex para el Análisis de Riesgos de Resistencia a los Antimicrobianos Transmitida por los Alimentos (CAC/GL77-2011) incluyen información sobre dicho tema en relación con el uso de *agentes antimicrobianos* en especies distintas del ser humano.

### 3. Definiciones

A efectos del presente capítulo, el *peligro* es el microorganismo resistente o el determinante de resistencia que surge como consecuencia de la administración de un *agente antimicrobiano* específico a los *animales acuáticos*. Esta definición refleja la posibilidad de que los microorganismos resistentes causen efectos adversos en la salud, así como la posibilidad de una transferencia horizontal de determinantes genéticos entre microorganismos. Las circunstancias en las que el *peligro* puede tener consecuencias adversas son todas las situaciones en las cuales personas o *animales acuáticos* puedan verse expuestos a un agente patógeno resistente a los *agentes antimicrobianos*, caer enfermos y ser tratados con un *agente antimicrobiano* que haya dejado de ser eficaz.

A efectos del presente capítulo, el riesgo para la sanidad de los *animales acuáticos* es la *infección* de *animales acuáticos* por microorganismos que han adquirido resistencia debido a la administración de *agentes antimicrobianos* en *acuicultura*, y la consecuente pérdida del beneficio de la terapia antimicrobiana destinada a combatir las *enfermedades* de los *animales acuáticos*.

A efectos del presente capítulo, el riesgo para la salud humana es la *infección* de las personas por microorganismos que han adquirido resistencia debido a la administración de *agentes antimicrobianos* a los *animales acuáticos*, y la consecuente pérdida del beneficio de la terapia antimicrobiana destinada a combatir la *infección* humana.

### 4. Proceso de análisis del riesgo

Los componentes del *análisis del riesgo* que se describen en este capítulo son la identificación del *peligro*, la *evaluación del riesgo*, la *gestión del riesgo* y la *comunicación sobre el riesgo*.

El capítulo incluye factores que se deben tener en cuenta en las distintas etapas del proceso de *análisis del riesgo*. Estos factores no pretenden ser exhaustivos y no todos los elementos serán aplicables en todas las situaciones.

### 5. Evaluación del riesgo

La *evaluación del riesgo* que entrañan para la salud de las personas y la sanidad de los *animales acuáticos* los microorganismos resistentes a los *agentes antimicrobianos* como resultado de la administración de *agentes antimicrobianos* a los *animales acuáticos* deberá tener en cuenta:

- a) la probabilidad de emergencia de microorganismos resistentes como consecuencia de la administración de un *agente antimicrobiano* o, más

específicamente, la propagación de determinantes de resistencia, si existe posibilidad de transmisión entre microorganismos;

- b) todas las vías posibles y su contribución a la probabilidad de exposición de las personas y los *animales acuáticos* a microorganismos resistentes o a determinantes de resistencia;
- c) las consecuencias de la exposición en términos de riesgos para la salud humana o la sanidad de los *animales acuáticos*.

Los principios generales de la *evaluación del riesgo* definidos en el Artículo 2.1.3. se aplican por igual, tanto a la *evaluación del riesgo* cuantitativa como a la cualitativa.

#### Artículo 6.5.2.

### **Consideraciones especiales para efectuar un análisis del riesgo de resistencia a los agentes antimicrobianos en acuicultura**

#### 1. Introducción

El *análisis del riesgo* de resistencia a los *agentes antimicrobianos* en *acuicultura* se enfrenta a una variedad de factores que tienen un impacto tanto en la *evaluación* como en la *gestión del riesgo*, entre ellos, la diversidad de la *acuicultura*, la falta relativa de métodos para el cultivo y de pruebas de susceptibilidad a los *agentes antimicrobianos*, la falta relativa de información acerca del uso de medicamentos y el potencial para el desarrollo de reservorios de microorganismos resistentes y de determinantes de resistencia con un potencial de transmisión horizontal.

Sin embargo, los principios fundamentales del *análisis del riesgo* (*evaluación del riesgo*, *gestión del riesgo* e *comunicación sobre el riesgo*) brindan un marco de trabajo tan válido para la *acuicultura* como para la producción de animales terrestres.

#### 2. Colecta de datos

En la *evaluación del riesgo*, se deberá prestar una atención especial al diseño de los programas de colecta de datos, con el fin de tener en cuenta los posibles factores de desviación.

Debido a que muchas de las operaciones de *acuicultura* (en particular, en los sistemas abiertos) se entrecruzan con la producción de animales terrestres y con entornos humanos, es esencial identificar claramente el riesgo que se ha



de evaluar. La selección y la diseminación de microorganismos resistentes o de determinantes de resistencia pueden estar asociadas con el uso de *agentes antimicrobianos* en *animales acuáticos*, o resultar de su utilización en operaciones cercanas de producción ganadera o de la presencia de *agentes antimicrobianos* en aguas residuales provenientes del consumo humano.

### 3. Diversidad de la acuicultura

La variedad de especies cultivadas, la cantidad y diversidad de sistemas de cultivos y la gama de *agentes antimicrobianos* y sus vías de administración tienen un impacto en los elementos de la *evaluación de riesgos*, en particular, en la evaluación de la difusión. De este modo, se ha de ser muy cuidadoso a la hora de agrupar sectores aparentemente similares de la industria acuícola.

La diversidad de la *acuicultura* también influye en la identificación, la selección y el seguimiento de las opciones de *gestión del riesgo*.

### 4. Falta de métodos estandarizados para las pruebas de susceptibilidad a los agentes antimicrobianos

En la actualidad, se carece de métodos estandarizados para las pruebas de susceptibilidad a los *agentes antimicrobianos* en muchas especies importantes para la *acuicultura*, lo que resulta en una incapacidad de cuantificar riesgos específicos. Siempre que existan, se deberán usar los métodos estandarizados de susceptibilidad y, en su ausencia, aplicar enfoques claramente definidos y basados en la ciencia.

### 5. Falta de medicamentos aprobados

El número reducido de *agentes antimicrobianos* aprobados para uso en la *acuicultura* plantea desafíos en el *análisis del riesgo*, tanto en términos de la evaluación como de la *gestión del riesgo*.

Es importante la colecta y utilización de información detallada acerca de los tipos y las cantidades de *agentes antimicrobianos* utilizados en la *acuicultura* y pertinentes para el *análisis del riesgo*. En algunas circunstancias, también se ha de tener en cuenta la utilización derogatoria o no prevista en la autorización de comercialización. Ver Capítulo 6.3.

Para la *gestión del riesgo*, factores como la cantidad reducida de medicamentos aprobados y la diversidad de aspectos reglamentarios y de infraestructura sanitaria para los *animales acuáticos* en los países activos en el sector representan un desafío adicional. Las opciones de *gestión del riesgo* deberán ser prácticas y tener en cuenta la posibilidad real de aplicación y ejecución.

En cuanto a los programas de seguimiento y *vigilancia*, la ausencia de medicamentos aprobados implica recurrir a sistemas de colecta de datos e información sobre las cantidades de *agentes antimicrobianos* empleados que no se limiten a la distribución autorizada o a los medicamentos aprobados, sino que también contemplen el uso de medicamentos sin autorización.

## 6. Potencial para el desarrollo de un reservorio (transmisión horizontal)

Los microorganismos que habitan el entorno acuícola constituyen el reservorio fundamental de determinantes de resistencia en la biosfera. Este reservorio representa el origen básico de todos los determinantes de resistencia a los *agentes antimicrobianos*, tanto en medicina humana como veterinaria. La frecuencia de determinantes de resistencia en microorganismos ambientales se mantiene por factores intrínsecos no generados por el hombre, y todos los usos de *agentes antimicrobianos* en el hombre, incluyendo en la *acuicultura*, tienen el potencial de aumentar el tamaño del reservorio.

Existe el riesgo que la utilización de *agentes antimicrobianos* en la *acuicultura* traiga como consecuencia un incremento de la frecuencia de determinantes de resistencia en el microbioma ambiental. Este aumento de frecuencia se transfiere a los microorganismos capaces de infectar a los humanos, y a los animales terrestres y acuáticos. La evaluación y *gestión del riesgo* es extremadamente compleja. Las vías biológicas para la evaluación de la difusión y la exposición son innumerables y, por el momento, no se pueden brindar orientaciones específicas.

### Artículo 6.5.3.

## **Análisis de los riesgos para la salud humana**

### 1. Definición del riesgo

*Infección* de seres humanos por microorganismos en los que ha surgido la resistencia debido a la administración de *agentes antimicrobianos* a los *animales acuáticos*, y la consecuente pérdida del beneficio de la terapia antimicrobiana destinada a combatir la *infección* humana.

### 2. Peligro

- Microorganismos que han adquirido resistencia, incluso resistencia múltiple, como consecuencia de la administración de un *agente antimicrobiano* a los *animales acuáticos*.

- Microorganismos que han adquirido un determinante de resistencia de otros microorganismos que, a su vez, han adquirido resistencia como consecuencia de la administración de un *agente antimicrobiano* a los *animales acuáticos*.

La identificación del *peligro* deberá tener en cuenta la clase o subclase del *agente antimicrobiano* considerado. Esta definición deberá leerse conjuntamente con el apartado 3 del Artículo 6.5.1.

### 3. Evaluación del riesgo de introducción

La evaluación del riesgo de introducción describe las vías biológicas para que el uso de un *agente antimicrobiano* específico en los *animales acuáticos* conlleve a la liberación de microorganismos resistentes o de determinantes de resistencia en un ambiente dado. Esta evaluación incluye una estimación cualitativa o cuantitativa de la probabilidad de que se produzca ese proceso completo. La evaluación del riesgo de introducción describe la probabilidad de entrada de cada uno de los *peligros* posibles en una serie de circunstancias concretas con respecto a cantidades y periodos precisos.

La evaluación del riesgo de introducción deberá tener en cuenta los siguientes factores:

- especies de *animales acuáticos* tratados con el *agente antimicrobiano* considerado;
- sistema de producción acuícola (intensivo o extensivo, en redes, tanques, jaulas, estanques, etc.);
- número de *animales acuáticos* tratados, su edad y distribución geográfica;
- prevalencia de la *enfermedad* para la cual esté indicado el *agente antimicrobiano* en la población de *animales acuáticos* de destino;
- datos sobre las tendencias de la utilización del *agente antimicrobiano* y de los cambios en los sistemas de producción en *acuicultura*;
- datos sobre usos no autorizados o no previstos en la etiqueta;
- métodos y vías de administración del *agente antimicrobiano*;
- régimen de dosificación (dosis, intervalo de administración y duración del tratamiento);
- propiedades farmacocinéticas y pertinentes propiedades farmacodinámicas del *agente antimicrobiano*;

- lugar y tipo de *infección*;
- desarrollo de microorganismos resistentes;
- prevalencia de los *agentes patógenos* que pueden desarrollar resistencia en una especie de *animales acuáticos*;
- mecanismos y vías de transmisión directa o indirecta de la resistencia;
- posible relación entre las características de la virulencia y la resistencia;
- resistencia cruzada o coresistencia con otros *agentes antimicrobianos*;
- datos sobre las tendencias y la aparición de microorganismos resistentes obtenidos mediante la *vigilancia* de los *animales acuáticos*, de los *productos de animales acuáticos* y de los consiguientes residuos.

En la evaluación del riesgo de introducción se deberán considerar los siguientes factores de interferencia:

- los microorganismos resistentes o los determinantes de resistencia asociados con los *animales acuáticos* o con los *productos de animales acuáticos* resultado de la contaminación del entorno terrestre o acuático, de los *piensos* o del procesamiento poscría.

#### 4. Evaluación de la exposición

La evaluación de la exposición describe las vías biológicas necesarias para la exposición de las personas a los microorganismos resistentes o a los determinantes de resistencia propagados por la administración de un *agente antimicrobiano* a los *animales acuáticos*, y calcula la probabilidad de que se produzcan esas exposiciones. La probabilidad de exposición a los *peligros* identificados se estima con relación a condiciones específicas de exposición, en función de las cantidades, el momento, la frecuencia, la duración de la exposición, las vías de exposición, y otras características de la población humana expuesta.

La evaluación de la exposición deberá tener en cuenta los siguientes factores:

- demografía humana, incluidas subpoblaciones, y hábitos de consumo de alimentos, las costumbres y tradiciones culturales respecto a la preparación y al almacenaje de alimentos;
- prevalencia de microorganismos resistentes en los alimentos en el momento de consumirlos;
- carga microbiana en alimentos contaminados en el momento de consumirlos;

- contaminación medioambiental por microorganismos resistentes;
- transmisión de microorganismos resistentes y sus determinantes de resistencia entre las personas, los *animales acuáticos* y el medio ambiente;
- medidas tomadas para la descontaminación microbiana de los alimentos;
- capacidad de supervivencia y propagación de los microorganismos resistentes durante el proceso de producción de los alimentos (incluidas las operaciones de sacrificio, transformación, almacenamiento, transporte y venta al por menor);
- métodos de eliminación de los desechos y probabilidad de exposición humana a microorganismos resistentes o a determinantes de resistencia a través de dichos residuos;
- capacidad de los microorganismos resistentes de establecerse en los seres humanos;
- transmisión de los microorganismos considerados de ser humano a ser humano;
- capacidad de los microorganismos resistentes de transmitir resistencia a los microorganismos comensales del organismo humano y a los agentes zoonóticos;
- cantidad y tipo de *agentes antimicrobianos* utilizados para tratar a los seres humanos;
- propiedades farmacocinéticas, como metabolismo, biodisponibilidad y distribución en la flora intestinal;
- nivel de contacto directo de los trabajadores del sector de la *acuicultura* o de las industrias de transformación con los organismos resistentes.

## 5. Evaluación de las consecuencias

La evaluación de las consecuencias describe la relación entre exposiciones específicas a microorganismos resistentes o a determinantes de resistencia y las consecuencias de esas exposiciones. Deberá existir un proceso causal por el que las exposiciones tienen consecuencias sanitarias o medioambientales perjudiciales que puedan, a su vez, tener consecuencias socioeconómicas. La evaluación de las consecuencias describe las posibles repercusiones de una exposición dada y estima la probabilidad de que se produzcan.

La evaluación de las consecuencias deberá tener en cuenta los siguientes factores:

- dosis microbiana y consiguientes interacciones de respuesta del hospedador;

- variaciones de susceptibilidad de las poblaciones o subpoblaciones expuestas;
- variaciones y frecuencia de los efectos en la salud humana de la pérdida de eficacia de los *agentes antimicrobianos* y los costes derivados (por ejemplo: *enfermedad* y hospitalización);
- posible relación entre las características de la virulencia y la resistencia;
- cambios de hábitos de consumo de alimentos debidos a una pérdida de confianza en la seguridad sanitaria de los productos alimentarios y riesgos secundarios asociados;
- interferencia con una terapia antimicrobiana en los seres humanos;
- importancia del *agente antimicrobiano* en la sanidad animal y en la salud humana (consúltese la lista de *agentes antimicrobianos* de importancia veterinaria y la lista de antimicrobianos de importancia crítica de la OMS);
- prevalencia de la resistencia en el hombre de los agentes patógenos bacterianos considerados.

## 6. Estimación del riesgo

La estimación del riesgo integra los resultados de la evaluación del riesgo de introducción, la evaluación de la exposición y la evaluación de las consecuencias para obtener una estimación general de los riesgos asociados a los *peligros*. Por consiguiente, la estimación del riesgo toma en cuenta todo el proceso de materialización del riesgo, desde la identificación del *peligro* hasta los efectos indeseables.

## 7. Gestión del riesgo

La *gestión del riesgo* consta los siguientes pasos.

### a) Evaluación del riesgo

Evaluación del riesgo: designa el proceso de comparación del riesgo estimado en la *evaluación del riesgo* con la reducción del riesgo que se espera de las medidas de *gestión del riesgo* propuestas.

### b) Evaluación de las opciones

Existen varias opciones de *gestión del riesgo* para minimizar la aparición y diseminación de resistencia a los *agentes antimicrobianos*, que pueden ser reglamentarias o no, como la elaboración de códigos de práctica para el uso de *agentes antimicrobianos* en la *acuicultura*.

En la toma de decisiones en materia de *gestión del riesgo*, es necesario tener en cuenta todas las implicaciones de las diferentes opciones en la salud de las personas y en la sanidad y el bienestar de los *animales acuáticos*, así como las consideraciones económicas y medioambientales asociadas. Un control eficaz de ciertas *enfermedades* de los *animales acuáticos* puede tener la doble ventaja de reducir los riesgos para la salud humana derivados tanto del agente bacteriano en consideración como de la resistencia a los *agentes antimicrobianos*.

c) Implementación

Los gestores del riesgo deberán desarrollar un plan de implementación que describa cómo, quién y cuándo se aplicará la decisión. Las *autoridades competentes* deberán garantizar un marco reglamentario y una infraestructura adecuados.

d) Seguimiento y revisión

Deberá llevarse a cabo un seguimiento ininterrumpido y una revisión continua de las distintas opciones de *gestión del riesgo*, con el fin de garantizar que se estén cumpliendo los objetivos.

8. Comunicación sobre el riesgo

Deberá promoverse la comunicación con todas las partes interesadas a la menor oportunidad, e integrarse en todas las fases de *análisis del riesgo*. Ello permitirá que todas las partes interesadas, incluidos los gestores del riesgo, comprendan mejor los enfoques de la *gestión del riesgo*. La *comunicación sobre el riesgo* también deberá quedar bien documentada.

Artículo 6.5.4.

**Análisis de los riesgos para la salud de los animales acuáticos**

1. Definición del riesgo

*Infeción* de *animales acuáticos* por microorganismos en los que ha surgido la resistencia debido a la administración de *agentes antimicrobianos* a los *animales acuáticos*, y la consecuente pérdida del beneficio de la terapia antimicrobiana destinada a combatir la *infeción* en los *animales acuáticos*.

## 2. Peligro

- Microorganismos que han adquirido resistencia (incluso resistencia múltiple) como consecuencia de la administración de un *agente antimicrobiano* a los *animales acuáticos*.
- Microorganismos que han adquirido un determinante de resistencia de otros microorganismos que, a su vez, han adquirido resistencia como consecuencia de la administración de un *agente antimicrobiano* a los *animales acuáticos*.

La identificación del *peligro* deberá tener en cuenta la clase o subclase del *agente antimicrobiano* considerado. Esta definición deberá leerse conjuntamente con el apartado 3 del Artículo 6.5.1.

## 3. Evaluación del riesgo de introducción

La evaluación del riesgo de introducción deberá tener en cuenta los siguientes factores:

- especies de *animales acuáticos* tratados con el *agente antimicrobiano* en cuestión;
- sistema de producción acuícola (intensivo o extensivo, en redes, tanques, jaulas, estanques, etc.);
- número de *animales acuáticos* tratados, y su edad, distribución geográfica y, en su caso, sexo;
- prevalencia de la *enfermedad* para la cual esté indicado el *agente antimicrobiano* en la población de *animales acuáticos* de destino;
- datos sobre las tendencias de la utilización o las ventas del *agente antimicrobiano* y de los cambios en los sistemas de producción de *acuicultura*;
- datos sobre los posibles usos no autorizados o no previstos en la etiqueta;
- métodos y vías de administración del *agente antimicrobiano*;
- régimen de dosificación (dosis, intervalo de administración y duración del tratamiento);
- propiedades farmacocinéticas y propiedades farmacodinámicas del *agente antimicrobiano*;
- tipo y lugar de *infección*;
- desarrollo de microorganismos resistentes;



- prevalencia de los *agentes patógenos* que pueden desarrollar resistencia en una especie de *animales acuáticos*;
- mecanismos y vías de transmisión directa o indirecta de la resistencia;
- resistencia cruzada o coresistencia con otros *agentes antimicrobianos*;
- datos sobre las tendencias y la aparición de microorganismos resistentes obtenidos mediante la *vigilancia* de los *animales acuáticos*, de los *productos de animales acuáticos* y de los consiguientes residuos.

En la evaluación del riesgo de introducción, se deberán considerar los siguientes factores de interferencia:

- los microorganismos resistentes o los determinantes de resistencia asociados con los *animales acuáticos* o con los productos de *animales acuáticos* resultado de la contaminación del entorno terrestre o acuático, de los *piensos* o del procesamiento poscría.

#### 4. Evaluación de la exposición

La evaluación de la exposición deberá tener en cuenta los siguientes factores:

- prevalencia y tendencias de los microorganismos resistentes en los *animales acuáticos* clínicamente enfermos y clínicamente no afectados;
- prevalencia de microorganismos resistentes en los *piensos* y en los entornos acuáticos;
- transmisión de microorganismos resistentes y sus determinantes de resistencia de animal a animal (prácticas de producción de los *animales acuáticos* y desplazamientos de los *animales acuáticos*);
- número o porcentaje de *animales acuáticos* tratados;
- cantidades y tendencias de los *agentes antimicrobianos* administrados a los *animales acuáticos*;
- capacidad de supervivencia y propagación de los microorganismos resistentes;
- exposición de la fauna silvestre a microorganismos resistentes;
- métodos de eliminación de los residuos y probabilidad de exposición de los *animales acuáticos* a microorganismos resistentes o a determinantes de resistencia a través de dichos residuos;

- capacidad de los microorganismos resistentes de establecerse en los *animales acuáticos*;
- exposición a determinantes de resistencia procedentes de otras fuentes, como agua, aguas residuales, contaminación por residuos, etc.;
- propiedades farmacocinéticas, como metabolismo, biodisponibilidad y distribución en la flora intestinal, puesto que la flora gastrointestinal de muchas especies de *animales acuáticos* puede ser transitoria;
- transmisión de microorganismos resistentes y determinantes de resistencia entre las personas, los *animales acuáticos* y el medio ambiente.

## 5. Evaluación de las consecuencias

La evaluación de las consecuencias deberá tener en cuenta los siguientes factores:

- dosis microbiana y consiguientes interacciones de respuesta del hospedador;
- variaciones de susceptibilidad a la *enfermedad* de las poblaciones o subpoblaciones expuestas;
- variaciones y frecuencia de los efectos de la pérdida de eficacia de los *agentes antimicrobianos* en la salud de los *animales acuáticos* y los costes derivados;
- posible relación entre las características de la virulencia y la resistencia;
- importancia del *agente antimicrobiano* en la salud de los *animales acuáticos* y en la salud humana (consúltese la lista de la OIE de *agentes antimicrobianos* de importancia en veterinaria y la lista de antimicrobianos de importancia crítica de la OMS);
- carga adicional de *enfermedad* debido a microorganismos resistentes a *agentes antimicrobianos*;
- número de fracasos terapéuticos debidos a microorganismos resistentes a *agentes antimicrobianos*;
- aumento de la gravedad o de la duración de la *enfermedad* infecciosa;
- consecuencias para el bienestar de los *animales acuáticos*;
- estimación del impacto económico y del coste para la salud y la producción de *animales acuáticos*;
- muertes (número total de muertes al año; probabilidad de que muera al año cualquier miembro de la población o un miembro de una

determinada subpoblación) vinculadas a microorganismos resistentes a *agentes antimicrobianos* en comparación con las muertes vinculadas a microorganismos sensibles de la misma especie;

- disponibilidad de una terapia antimicrobiana alternativa;
- posibles repercusiones por pasar a un *agente antimicrobiano* alternativo (por ejemplo, una mayor toxicidad de los productos de sustitución).

#### 6. Estimación del riesgo

La estimación del riesgo integra los resultados de la evaluación del riesgo de introducción, la evaluación de la exposición y la evaluación de las consecuencias para obtener una estimación general de los riesgos asociados a los *peligros*. Por consiguiente, la estimación del riesgo toma en cuenta todo el proceso de materialización del riesgo, desde la identificación del *peligro* hasta los efectos indeseables.

#### 7. Gestión del riesgo

Serán de aplicación las disposiciones pertinentes del apartado 7 del Artículo 6.5.3.

#### 8. Comunicación sobre el riesgo

Serán de aplicación las disposiciones pertinentes del apartado 8 del Artículo 6.5.3.

---

**3.**

**Manual de las Pruebas  
de Diagnóstico  
y de las Vacunas para los  
Animales Terrestres**



## DIRECTRIZ 3.1.

# MÉTODOS DE LABORATORIO PARA LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD DE LAS BACTERIAS FRENTE A LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

### Resumen

*Históricamente, los médicos y los veterinarios seleccionaban agentes antimicrobianos para tratar las enfermedades infecciosas basándose sobre todo en experiencias clínicas pasadas. Sin embargo, con el aumento de la resistencia bacteriana a los agentes antimicrobianos tradicionalmente utilizados, para los clínicos empezó a ser más difícil seleccionar empíricamente un agente antimicrobiano adecuado. Como resultado, deben utilizar métodos validados en las pruebas in vitro de sensibilidad frente a los agentes antimicrobianos (AST) de los agentes patógenos bacterianos relevantes, a partir de muestras tomadas adecuadamente. Por tanto las AST influyen de forma importante en las directrices generales que deben seguirse a nivel mundial para un uso prudente de los agentes antimicrobianos en la producción animal, y los veterinarios de todos los países deben tener en cuenta estos datos para tomar decisiones con conocimiento de causa.*

*Aunque existen varios métodos, el objetivo de una AST in vitro es proporcionar un pronosticador fiable de cómo un microorganismo es probable que responda a una terapia antimicrobiana en el hospedador infectado. Este tipo de información ayuda a los clínicos a seleccionar el agente antimicrobiano apropiado, ayuda en el desarrollo de la política de uso de los agentes antimicrobianos y proporciona datos para una supervisión epidemiológica. Los datos de tal control epidemiológico suministran un punto de partida para elegir adecuadamente un tratamiento empírico (tratamiento de primera línea) y para detectar la aparición y/o la diseminación de cepas bacterianas resistentes así como de determinantes de resistencia en diferentes especies de bacterias. La selección de un método AST particular se basa en muchos factores tales como datos de validación, practicabilidad, flexibilidad, automatización, coste, reproducibilidad, precisión y preferencia individual.*

*El uso de enfoques genotípicos para la detección de genes de resistencia antimicrobiana también ha sido fomentado como una manera de aumentar la velocidad y la precisión de la prueba de sensibilidad a los agentes antimicrobianos. Se han desarrollado muchas pruebas basadas en el ADN para detectar genéticamente la resistencia bacteriana a los antibióticos. Estos métodos, cuando se utilizan junto con análisis fenotípicos, prometen un aumento de la sensibilidad, la especificidad y la rapidez en la detección de genes de resistencia específicos conocidos y pueden utilizarse conjuntamente con los métodos de AST tradicionales de laboratorio.*

## Introducción

La propagación de múltiples bacterias patógenas resistentes a los agentes antimicrobianos ha sido reconocida por la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), la Organización para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), como un serio problema global de salud humana y animal. El desarrollo de la resistencia bacteriana a los agentes antimicrobianos no es un fenómeno ni nuevo ni inesperado. Esta es, sin embargo, una situación problemática debido a la frecuencia con la que nuevos fenotipos de resistencia emergentes ocurren entre muchos agentes patógenos bacterianos e incluso en los microorganismos comensales.

Históricamente muchas infecciones se han podido tratar con éxito mediante la experiencia clínica de los veterinarios (es decir, la terapia empírica). Sin embargo, esto se está convirtiendo más en la excepción que en la regla (Walker, 2007). Se ha observado la resistencia a prácticamente todos los agentes antimicrobianos actualmente aprobados para su uso en medicina clínica humana y veterinaria. Esto, combinado con la variedad de agentes antimicrobianos actualmente disponibles, hace de la selección de un agente apropiado una tarea cada vez más difícil. Esta situación ha hecho que los veterinarios tengan que basarse más en los datos de las AST *in vitro*, y pone de relieve la importancia del laboratorio de diagnóstico en la práctica clínica.

Existen varios métodos de AST disponibles para determinar la sensibilidad bacteriana a los agentes antimicrobianos. La selección de un método se basa en muchos factores, tales como la practicabilidad, la flexibilidad, la automatización, el coste, la reproducibilidad, la precisión y la preferencia del veterinario. La estandarización y homologación de las diversas metodologías de AST, utilizadas en el control epidemiológico de la resistencia a los compuestos antimicrobianos, constituyen un factor clave si se pretende comparar datos entre los diferentes programas nacionales e internacionales de seguimiento de los países miembros de la OIE. Resulta esencial que las AST generen resultados reproducibles en laboratorios normales y que los datos puedan ser comparables con los resultados obtenidos por un método de referencia. En ausencia de métodos estandarizados o de procedimientos de referencia, los resultados de sensibilidad obtenidos en laboratorios diferentes no pueden compararse con fiabilidad. El método utilizado en la selección de las muestras para su inclusión en los programas de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos, así como los métodos utilizados para el aislamiento bacteriano primario, son también factores importantes que deben estandarizarse y homologarse para permitir una comparación directa de los datos entre las diferentes regiones; se ofrecen reflexiones sobre estos temas en un documento de la OIE (Dehaumont, 2004).

A medida que ha progresado la ciencia de las AST, han empezado a comprenderse mejor los múltiples factores que pueden afectar al resultado global de estas

pruebas. Este capítulo contiene directrices y estandarizaciones metodológicas para las AST y la interpretación de los resultados de dichas pruebas.

## 1. Requerimientos de las pruebas

Para lograr la estandarización de los métodos de determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos y la comparación de sus resultados, hay que tener en cuenta los siguientes principios:

- i) Son cuestiones esenciales el uso AST estandarizados y la homologación de los parámetros analíticos de los AST (incluyendo la elección de los agentes antimicrobianos y los subsiguientes criterios de interpretación).
- ii) Los métodos estandarizados, incluyendo las especificaciones esenciales y los criterios de interpretación, deben ser claramente definidos, documentados con detalle y utilizados por todos los laboratorios implicados.
- iii) Todos los métodos de las AST deben dar lugar a resultados reproducibles y precisos.
- iv) Todos los datos han de poder describirse en términos cuantitativos
- v) Resulta esencial establecer una red de laboratorios designados a nivel nacional o regional para coordinar las metodologías, interpretaciones y controles de calidad de los agentes antimicrobianos.
- vi) Los laboratorios de Microbiología deben implementar y mantener un programa de gestión de calidad formal (véase el capítulo 1.1.3 *Gestión de calidad en los laboratorios de pruebas veterinarias*).
- vii) Los laboratorios deben adquirir una acreditación de terceros que incluya las metodologías de AST para ser utilizadas dentro del marco de dicha acreditación. El organismo de acreditación debe cumplir con los estándares y directrices aceptados por el Laboratorio Internacional para la Cooperación de la Acreditación (ILAC) relativos a los estándares utilizados en el proceso de acreditación. Los estándares de acreditación utilizados deben incluir la exigencia de participar en los programas de prueba de competencia.
- viii) La existencia de cepas bacterianas específicas de referencia y control de calidad resulta necesaria a fin de determinar el nivel de control de calidad, la seguridad y la mejora de las pruebas dentro de un mismo laboratorio, y entre varios laboratorios.



## 2. Elección de agentes antimicrobianos para las pruebas e informes

Puede ser difícil elegir los agentes antimicrobianos apropiados para las AST, dado el gran número de agentes disponible. Deben tenerse en cuenta las siguientes directrices:

- i) El taller de expertos de la FAO/OIE/OMS sobre el uso de agentes antimicrobianos en seres vivos distintos del ser humano y sobre la resistencia a los antimicrobianos recomienda elaborar una lista de agentes antimicrobianos cruciales en veterinaria y en medicina humana para los antimicrobianos y los correspondientes informes,
- ii) La elección de los agentes antimicrobianos más apropiados es una decisión que debe hacer cada país miembro de la OIE en colaboración con los organismos adecuados,
- iii) Los agentes antimicrobianos de la misma clase pueden tener actividades *in vitro* similares frente a los agentes patógenos bacterianos seleccionados. En estos casos, debe seleccionarse un agente antimicrobiano representativo que nos permita predecir la sensibilidad a otros miembros de la misma clase,
- iv) Ciertos microorganismos pueden ser intrínsecamente resistentes a clases de agentes antimicrobianos concretas; por tanto, es innecesario y engañoso comprobar si ciertos agentes presentan actividad *in vitro*. Debe determinarse el tipo de resistencia intrínseca para dichos microorganismos bien sea a partir de la bibliografía científica o mediante pruebas.
- v) Debe reducirse al máximo el número de agentes antimicrobianos a comprobar, con el fin de garantizar la relevancia y la practicabilidad del AST.

Se recomienda una revisión periódica de los microorganismos que actualmente son previsiblemente sensibles a ciertos agentes antimicrobianos para garantizar la detección de una resistencia inesperada cuando esta ocurra. También puede sospecharse la presencia de resistencia en caso de mala respuesta a una pauta de tratamiento antimicrobiano estándar.

## 3. Metodología de los agentes antimicrobianos

Deben tenerse en cuenta las siguientes exigencias:

- i) Las bacterias analizadas deben aislarse en cultivo puro a partir de las muestras enviadas.
- ii) Se deben utilizar métodos de referencia estándar para la identificación, de modo que las bacterias estudiadas puedan ser identificadas sin excepción y de forma correcta hasta el nivel de género y/o especie.

- iii) Las cepas bacterianas consideradas más importantes y una muestra de otras cepas, deben ser guardadas para ulteriores análisis (mediante liofilización o conservación en frío a temperaturas de entre  $-70$  y  $-80^{\circ}\text{C}$ ).

Los siguientes factores, que influyen en los AST, deben ser determinados, optimizados y documentados en un detallado procedimiento estandarizado de trabajo.

- i) Una vez aislada la bacteria en cultivo puro, debe determinarse la concentración óptima del inóculo para obtener resultados de sensibilidad precisos. Tanto las bacterias u otros microorganismos utilizados en los AST, deben proceder de un cultivo fresco.
- ii) La composición y preparación de los medios sólidos y líquidos utilizados (en cuanto al pH, cationes, timidina o timina, o el uso de medios de cultivo suplementados). También se deben determinar y documentar el rendimiento y la esterilidad de los lotes de medios, así como los procedimientos empleados.
- iii) El contenido de la sustancia antimicrobiana en la forma de suministro utilizada (antibióticos utilizados en placas de microtitulación, en disco, en tira o en comprimido).
- iv) La composición de los disolventes y diluyentes empleados en la preparación de las soluciones stock de antimicrobianos.
- v) Las condiciones de crecimiento e incubación (tiempo, temperatura, tipo de atmósfera, por ejemplo presencia de  $\text{CO}_2$ ).
- vi) Espesor del agar.
- vii) Número de concentraciones analizadas por caldo y dilución de agar.
- viii) Los controles de las pruebas que deben utilizarse, incluyendo los microorganismos de referencia utilizados.
- ix) Los criterios de interpretación posteriores (puntos de interrupción clínica, valores de corte epidemiológicos).

Por estos motivos, se debe destacar la especial importancia de los procedimientos documentados utilizados y de los métodos validados y bien documentados, ya que sólo puede lograrse una reproducibilidad adecuada mediante el uso de dicha metodología.

#### 4. Elección de la metodología de las AST

La selección de una metodología de AST puede basarse en los siguientes principios:

- i) Facilidad de realización.
- ii) Flexibilidad.
- iii) Adaptación a sistemas automatizados o semi-automatizados.
- iv) Coste.
- v) Reproducibilidad.
- vi) Fiabilidad.
- vii) Exactitud.
- viii) Microorganismos y agentes antimicrobianos que sean de interés en ese particular país miembro de la OIE.
- ix) Disponibilidad de datos de validación apropiados para los microorganismos cuya sensibilidad se ha de determinar.

#### 5. Métodos para determinar la sensibilidad a los agentes antimicrobianos

Los tres métodos que se citan a continuación son los únicos que dan resultados reproducibles y repetibles de forma fiable cuando se siguen correctamente (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2008; Walker, 2007):

- i) Difusión en disco.
- ii) Dilución en medio líquido.
- iii) Dilución en medio sólido con agar.

##### a) Método de difusión en disco

La difusión en disco hace referencia a la difusión que experimenta un agente antimicrobiano a una determinada concentración a partir de discos, tiras o comprimidos, que se depositan en un medio de cultivo sólido que ha sido sembrado con la cepa del inóculo seleccionado en un cultivo aséptico (véase el apartado 3i). El método de difusión en disco se basa en la determinación de una zona de inhibición del crecimiento que es proporcional a la sensibilidad de la bacteria al antimicrobiano presente en el disco.

La difusión de un antimicrobiano en un medio de cultivo inoculado crea un gradiente de la sustancia antimicrobiana. Cuando su concentración llega a ser tan diluida que no logra inhibir el crecimiento de la bacteria analizada, termina la zona de inhibición. El diámetro de esta zona de inhibición alrededor del disco antimicrobiano se corresponde con la concentración mínima inhibitoria (MIC: *minimum inhibitory concentration*) para esa combinación concreta de bacteria y antimicrobiano. En otras palabras, la zona de inhibición se correlaciona de modo inversamente proporcional con el valor de la MIC para la bacteria analizada. En general, cuanto mayor es la zona de inhibición, menor es la concentración del agente antimicrobiano que se requiere para inhibir el crecimiento de los microorganismos. No obstante, esto depende también de la concentración del antibiótico en el disco y de su capacidad de difusión.

Nota: las pruebas de difusión en disco basadas solamente en la presencia o ausencia de una zona de inhibición, sin considerar su tamaño, no son aceptables como AST desde el punto de vista metodológico.

- **Consideraciones sobre el uso de la técnica de difusión en disco**

La difusión en disco es fácil de realizar, reproducible, y no requiere disponer de una infraestructura cara. Sus principales ventajas son:

- i) Bajo coste.
- ii) Facilidad para modificar los discos con los antimicrobianos de prueba cuando así se requiera.
- iii) Se puede utilizar como una prueba de detección frente a gran número de cepas.
- iv) Se puede identificar un subconjunto de cepas para pruebas posteriores por otros métodos, como la determinación de las MIC.

La medición manual de las zonas de inhibición puede llevar un tiempo excesivo. Sin embargo, existen dispositivos automáticos que permiten leer las zonas y que pueden integrarse en sistemas de procesamiento de datos y de informes de laboratorio. Los discos deben distribuirse uniformemente de manera que las zonas de inhibición alrededor de los discos antimicrobianos en la prueba de difusión en disco no se solapen hasta tal punto que no pueda determinarse la zona de inhibición. Generalmente esto se puede conseguir si no se dejan más de 24 mm entre el centro de un disco y el de otro, aunque esto depende de la concentración de los discos y de la capacidad del agente antimicrobiano de difundir en agar.

## b) Métodos de dilución en un medio líquido y en un medio sólido

La finalidad de estos métodos de dilución en caldo y en agar es determinar la concentración más baja del agente antimicrobiano analizado que es capaz de inhibir el crecimiento visible de la bacteria en cuestión (MIC, concentración mínima inhibitoria, que normalmente se expresa en  $\mu\text{g/ml}$  o  $\text{mg/l}$ ). Sin embargo, la MIC no siempre representa un valor absoluto. La «verdadera» MIC es un punto que se encuentra entre la concentración más baja de la prueba que inhibe el crecimiento de la bacteria y la siguiente concentración más baja de la prueba. Por tanto, se puede considerar que las determinaciones de la MIC realizadas empleando una serie de diluciones tienen una variación inherente de una dilución.

La variedad de antimicrobianos debe abarcar tanto los criterios de interpretación (sensibilidad, valor intermedio y resistencia) para una combinación específica de bacteria/antibiótico como los microorganismos de referencia apropiados para el control de calidad.

Los métodos para determinar la sensibilidad a los antimicrobianos que se basan en diluciones parecen ser más reproducibles y fáciles de cuantificar que los basados en difusión en disco. Sin embargo, los antibióticos se analizan normalmente mediante diluciones a la mitad, lo que puede originar datos inexactos relativos a la MIC.

Cualquier laboratorio que pretenda usar un método de dilución y ajustar sus propios reactivos y diluciones de antibióticos debe tener la capacidad de obtener, preparar y mantener soluciones stock de antimicrobianos de grado reactivo y generar diluciones de trabajo de modo regular. Por consiguiente, es importante que tales laboratorios usen microorganismos de calidad garantizada (ver más adelante) para asegurar la precisión y estandarización en sus procedimientos.

### • **Dilución en caldos de cultivo**

La dilución en medio líquido es una técnica en la que se analiza una suspensión de bacterias de una concentración predeterminada, óptima y apropiada frente a varias concentraciones de un agente antimicrobiano (normalmente mediante diluciones seriadas a la mitad) en un medio líquido de formulación documentada y predeterminada. El método se puede realizar tanto en tubos con un contenido mínimo de 2 ml (macrodilución) como en volúmenes más pequeños, utilizando placas de microtitulación (microdilución). Existen en el mercado varios tipos de placas de microtitulación que contienen antibióticos prediluidos liofilizados dentro de los pocillos de las placas. El uso de lotes idénticos de estas placas de microtitulación puede ayudar a reducir al mínimo la variación que puede surgir durante la preparación y dilución de los agentes antimicrobianos que proceden de diferentes laboratorios. Dicho uso, junto a un protocolo de

prueba documentado, que incluya la especificación de los microorganismos de referencia apropiados, facilitará la equivalencia de resultados entre laboratorios.

Debido a que en la actualidad la mayor parte de las pruebas para antimicrobianos mediante microdilución en medio líquido se preparan comercialmente, este método es menos flexible que el basado en la dilución en medio sólido o en la difusión en disco en cuanto a su capacidad para admitir cambios necesarios derivados del programa de control y seguimiento.

Como la compra de placas antimicrobianas y de la infraestructura necesaria puede ser costosa, esta metodología no es viable para algunos laboratorios.

- **Dilución en medio sólido**

La dilución en medio sólido implica la incorporación de concentraciones variadas de agentes antimicrobianos, en un medio solidificado con agar, utilizando generalmente diluciones seriadas dobles y la aplicación de un inóculo bacteriano definido a la superficie de la placa que contiene el agar. A menudo, los resultados derivados de estos ensayos se consideran como los más fiables para la determinación del valor MIC para una determinada combinación bacteria/ agente antimicrobiano en una prueba concreta.

Las ventajas de los métodos de dilución en medio sólido son:

- i) La capacidad de ensayar simultáneamente varias bacterias, excepto las que se acumulan, en una misma placa de medio con agar.
- ii) La mejora potencial en cuanto a la determinación de valores MIC por extensión del rango de concentraciones del antimicrobiano.
- iii) La posibilidad de semi-automatizar el procedimiento mediante la utilización de un replicador del inóculo. Existen en el mercado unos replicadores de los inóculos que pueden transferir entre 32 y 60 inóculos bacterianos diferentes a cada una de las placas con medio sólido.

Los métodos de dilución en medio sólido tienen algunos inconvenientes; por ejemplo:

- i) Si no están automatizados, son muy laboriosos y requieren importantes recursos económicos y técnicos.
- ii) Una vez preparadas las placas, normalmente deben utilizarse en un plazo de una semana (o menos, según qué agentes antimicrobianos se analicen).
- iii) Los puntos finales no son siempre fáciles de determinar ni resulta fácil verificar la pureza del inóculo.

La dilución en medio sólido se recomienda a menudo como un AST para microorganismos exigentes (CLSI, 2006c), como es el caso de los anaerobios y especies de *Helicobacter*.

c) Otras pruebas para determinar la sensibilidad de las bacterias y la resistencia a los antimicrobianos específicos

Las concentraciones mínimas inhibitorias de los antimicrobianos para bacterias se pueden obtener también mediante tiras de gradientes disponibles en el mercado que permiten la difusión de una concentración de antibiótico predeterminada. Sin embargo, el uso de tiras de gradientes puede ser muy caro y originar discrepancias en cuanto a la MIC cuando se prueban ciertas combinaciones de bacterias con agentes antimicrobianos y se comparan con las obtenidas mediante dilución en medio sólido (Ge *et al.*, 2002; Rathe *et al.*, 2009).

Cualquiera que sea el método usado, los procedimientos deben documentarse detalladamente para lograr resultados exactos y reproducibles. Cada vez que se realiza una AST se necesita analizar también los microorganismos de referencia apropiados para asegurarse de la exactitud de los resultados.

La elección apropiada del sistema para determinar la sensibilidad dependerá, en último término, de las propiedades del crecimiento de la bacteria en cuestión. En circunstancias especiales, pueden resultar adecuados nuevos métodos para la detección de fenotipos de resistencia particulares. Por ejemplo, pruebas basadas en cefalosporinas cromogénicas (CLSI, 2008) (como nitrocefina), pueden revelar resultados rápidos y fiables sobre determinación de beta-lactamasas en algunas bacterias, ya que la resistencia inducible a la clindamicina en *Staphylococcus* spp. puede detectarse utilizando el método de difusión en disco empleando discos estándar de clindamicina y eritromicina en posiciones adyacentes y midiendo las zonas de inhibición resultantes (como la prueba de la zona D o prueba D) (Zelazny *et al.*, 2005).

De modo similar, puede detectarse un amplio espectro de actividad beta-lactamasa (CLSI, 2008) en algunas bacterias mediante métodos estándar de sensibilidad por difusión en disco incorporando cefalosporinas específicas (cefotaxima y ceftazidima) en combinación con un inhibidor de beta-lactamasas (como el ácido clavulánico), y midiendo las zonas de inhibición resultantes. También puede detectarse la proteína 2a (PBP 2a) de unión a la penicilina en estafilococos resistentes a la meticilina con una prueba de aglutinación en latex (Stepanovic *et al.*, 2006). Para asegurar unos resultados precisos, es fundamental que al analizar cepas clínicas también se analicen cepas control positivas y negativas conocidas.

d) Perspectivas de futuro en la detección de la sensibilidad/resistencia a los agentes antimicrobianos

Se ha fomentado el uso de enfoques genotípicos para la detección de los genes de resistencia a los agentes antimicrobianos como una forma de aumentar la rapidez y precisión de las pruebas de sensibilidad (Cai *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2005). Se han desarrollado numerosos ensayos basados en el ADN para detectar la resistencia bacteriana genética a los antibióticos. El más novedoso y quizás el más moderno de los enfoques es predecir los fenotipos de resistencia a los antimicrobianos por la vía de la identificación y la caracterización de los genes conocidos que codifican los mecanismos de resistencia específicos.

Los métodos que utilizan la genómica comparativa, pruebas genéticas, micromatrices, técnicas de amplificación de ácido nucleico (como la reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), y la secuenciación del ADN, ofrecen la promesa de un aumento de la sensibilidad, especificidad y velocidad en la detección de genes de resistencia específica conocidos (Cai *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2005; Perreten *et al.*, 2005). Se han aplicado con éxito métodos genotípicos que complementan los métodos fenotípicos de AST tradicionales para otros microorganismos, como los estafilococos resistentes a la meticilina, los enterococos resistentes a la vancomicina y la detección de mutaciones de la resistencia a la fluoroquinolona (Cai *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2005; Perreten *et al.*, 2005). Se han descrito también los métodos de la PCR para las betalactamasas, enzimas inactivadores de aminoglucósido, y los genes de eflujo de la tetraciclina (Cai *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2005; Frye *et al.*, 2010; Perreten *et al.*, 2005).

Las innovaciones tecnológicas en los diagnósticos basados en el ADN pueden permitir la detección de genes de resistencia múltiples y/o sus variantes durante la misma prueba. El desarrollo de los métodos de identificación diagnóstica rápidos y de las pruebas genotípicas de resistencia ayudará a disminuir la aparición de la resistencia a los agentes antimicrobianos, haciendo posible el uso de los agentes antimicrobianos más apropiados cuando se inicia la terapia. Sin embargo, está por demostrar que las técnicas de ADN sean complementarias a los métodos y resultados de las AST.

Además, los nuevos avances tecnológicos pueden incrementar la capacidad de detectar especies bacterianas para un gran número de genes de resistencia antibacteriana de forma rápida y barata, proporcionando de esta forma, datos adicionales relevantes para los programas de supervisión y vigilancia (Frye *et al.*, 2010). Sin embargo, a pesar de la nueva influencia de las pruebas genotípicas, en un futuro inmediato se requerirán los métodos de AST fenotípicos documentados y consensuados para detectar los mecanismos de resistencia que aparecen entre los patógenos bacterianos.



## 6. Puntos críticos de la sensibilidad a los antimicrobianos y criterios relativos a la zona de inhibición

El objetivo de las AST *in vitro* es predecir el modo en que un patógeno bacteriano puede responder al agente antimicrobiano *in vivo*. Los resultados generados por dichas pruebas, independientemente de si se usan métodos de difusión o de dilución, son generalmente interpretados y descritos como resistentes, sensibles o con efecto intermedio respecto a la acción de un agente antimicrobiano concreto. No se ha establecido ninguna fórmula para la selección de los puntos críticos óptimos. El proceso incluye una revisión de los datos existentes y está influido por la subjetividad de los individuos encargados de la selección de los puntos críticos apropiados.

Generalmente, los puntos críticos de sensibilidad a los antimicrobianos los establecen organizaciones nacionales, sociedades profesionales o las agencias reguladoras. Deben consultarse los documentos pertinentes. No obstante, pueden existir notables diferencias en relación con un mismo agente antimicrobiano, dentro de un país y entre diferentes países, debido a diferencias entre las organizaciones que fijan los estándares y las agencias reguladoras y debido a decisiones nacionales o regionales sobre los sistemas de dosificación (Brown & MacGowan, 2010; de Jong *et al.*, 2009; Kahlmeter *et al.*, 2006).

Como se ha indicado previamente, los resultados de las AST deben expresarse cuantitativamente:

- i) como distribución de concentraciones mínimas inhibitorias en miligramos por litro o µg/ml.
- ii) o como diámetros de zonas de inhibición en milímetros.

Los dos siguientes factores son importantes para interpretar si una bacteria es sensible o resistente a un agente antimicrobiano:

- i) El desarrollo y establecimiento de intervalos de control de calidad (CLSI, 2006c), usando siempre que sea posible pruebas de difusión y pruebas de dilución para microorganismos de control de calidad.

El establecimiento de rangos de control de calidad resulta esencial para validar los resultados de las pruebas obtenidas mediante la utilización de métodos específicos de sensibilidad a los antimicrobianos. Los rangos de categoría de interpretación permisibles para los microorganismos de referencia deben establecerse antes de determinar los puntos críticos de sensibilidad o de resistencia. El uso de microorganismos de referencia es una actividad de control de calidad y de garantía de la calidad. Sin embargo, sólo es necesario exigir el uso de microorganismos de referencia.

- ii) La determinación de criterios de interpretación apropiados relativos al establecimiento de los puntos críticos (CLSI, 2006c).

Esto implica la generación de tres tipos de datos diferentes:

- distribución poblacional de valores MIC para los microorganismos relevantes
- parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos del agente antimicrobiano
- resultados de ensayos clínicos y experiencia.

La interpretación de los datos incluye la creación de un diagrama de puntos a partir de la distribución de la población bacteriana (especies bacterianas representativas), representando la zona de inhibición frente al logaritmo en base 2 del valor de la MIC para cada patógeno bacteriano. La selección de puntos críticos se basará en múltiples factores, incluyendo el análisis de la línea de regresión que correlacione los valores MIC y los diámetros de la zona de inhibición, distribución de poblaciones bacterianas, límites de error, farmacocinética y, finalmente, la verificación clínica.

El desarrollo del concepto de «puntos críticos microbiológicos» o «umbrales epidemiológicos», que se basa en las distribuciones poblacionales de la especie bacteriana concreta comprobada, puede ser más adecuado para algunos programas de control. En este caso los aislamientos de las bacterias que se desvían de la población sensible normal del tipo de campo, se deben considerar resistentes, y los cambios de sensibilidad en una combinación específica entre un agente antimicrobiano y una bacteria podrían ser objeto de seguimiento (Kahlmeter *et al.*, 2006; Turnidge *et al.*, 2006). Existe una gran ventaja en el registro de los datos de sensibilidad cuantitativos, ya que dichos datos pueden analizarse de acuerdo con los puntos críticos clínicos así como utilizando los valores límite epidemiológicos.

## 7. Directrices para las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos

Se dispone actualmente de varias directrices y estándares en el mundo (CLSI, 2008; Kahlmeter *et al.*, 2006) para las AST y para los correspondientes criterios de interpretación de las pruebas. Entre otras, se incluyen las directrices y las referencias publicadas por:

- British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC, Reino Unido),
- Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI, EE.UU.),
- Comité de l'Antibiogramme de la Société française de Microbiologie (CASFM, Francia),
- Commissie richtlijnen gevoeligheidsbepalingen (CRG, Países Bajos),
- Deutsches Institut für Normung (DIN, Alemania),
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST),

- Japanese Society for Chemotherapy (JSC, Japón),
- Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA, Suecia).

Hasta ahora, sólo el CLSI (anteriormente NCCLS) ha desarrollado protocolos para las pruebas de sensibilidad de las bacterias aisladas en los animales y ha determinado criterios interpretativos (CLSI, 2008). Sin embargo, existen protocolos y directrices disponibles de varias organizaciones y sociedades profesionales, como las indicadas arriba sobre pruebas de sensibilidad para especies bacterianas afines que causan infecciones en los humanos. Es posible que se puedan adoptar tales directrices para las pruebas de sensibilidad de las bacterias aisladas en los animales pero cada país debe evaluar sus propias directrices y pautas de estandarización. Además, están progresando determinados esfuerzos encaminados a estandarizar y homologar a escala internacional los puntos críticos de sensibilidad y resistencia. Estos esfuerzos inciden principalmente en la adopción de los estándares y directrices del CSLI y del EUCAST, que contempla la existencia de laboratorios con métodos y valores de control de calidad que permiten establecer comparaciones sobre las AST y sobre los datos generados (CLSI, 2008; Kahlmeter *et al.*, 2006). Para los países miembros de la OIE que no tienen métodos de determinación de sensibilidad estandarizados en su país, la adopción de cualquier conjunto de normas debe ser un paso inicial apropiado hacia métodos aceptables y hacia la armonización.

Muchas bacterias que causan enfermedad en los animales acuáticos exigen condiciones de crecimiento (como temperaturas inferiores, o medios suplementados o semisólidos) que pueden variar considerablemente respecto a los de las bacterias patógenas que afectan a los animales terrestres. Esto ha conllevado la necesidad de desarrollar métodos de análisis de los antimicrobianos frente a bacterias aisladas en especies acuáticas. En dos documentos del CLSI (CLSI, 2006a; 2006b) puede hallarse más información relativa a métodos para el análisis de la sensibilidad de bacterias aisladas de animales acuáticos a antimicrobianos mediante difusión de disco o dilución en caldo. Asimismo, en el documento M45-A del CLSI indicado (CLSI, 2006c) puede hallarse más información relativa a métodos para el análisis de la sensibilidad a los antimicrobianos mediante difusión de disco o dilución en caldo en ciertas bacterias aisladas de manera infrecuente o muy exigentes (como *Campylobacter* o *Pasteurella*).

Como primer paso hacia una comparación de los datos de seguimiento y control, se anima a los países miembros a diseñar un programa homologado y estandarizado (Brown & MacGowan, 2010; Kahlmeter *et al.*, 2006; White *et al.*, 2001). De lo contrario, los datos procedentes de países que usan diseños de programas y métodos distintos podrían no ser directamente comparables (Brown & MacGowan, 2010). A pesar de esto, los datos acumulados a lo largo del tiempo en un determinado país pueden servir al menos para permitir la detección de apariciones de resistencia microbiana o de tendencias en la prevalencia de sensibilidad y resistencia en dicho país (Petersen *et al.*, 2003). No obstante, si se presentan juntos

los resultados que se han obtenido con diferentes métodos, debe demostrarse que es posible la comparación de los resultados y que se puede alcanzar un consenso interpretativo. Esto podrá llevarse a cabo más fácilmente utilizando métodos de AST que sean exactos, fiables y documentados, junto con un seguimiento del rendimiento de dichas pruebas, y empleando microorganismos de referencia bien descritos en todos los laboratorios participantes.

## **8. Comparación de resultados**

Para determinar la comparación de resultados que se originan en diferentes sistemas de vigilancia, deben ser cuantitativos y deben incluir información sobre el funcionamiento de los métodos, los microorganismos de referencia y los agentes antimicrobianos.

Los datos de las pruebas de sensibilidad frente a los antimicrobianos, que consisten en un resumen de patrones de sensibilidad anteriores y en curso (AST) entre microorganismos clínicamente importantes y de vigilancia, deben crearse, registrarse y analizarse periódicamente a intervalos regulares (CLSI, 2009). Los datos también deben presentarse de forma clara y coherente a fin de poder identificar los patrones nuevos de resistencia y puedan confirmarse o refutarse los hallazgos atípicos. Estos datos deben estar disponibles en un banco central de datos y deben publicarse anualmente.

Los datos acumulativos de AST serán útiles para el seguimiento de las tendencias de resistencia/sensibilidad en una región a lo largo del tiempo y para la valoración de los efectos de las intervenciones para disminuir la resistencia a los antimicrobianos.

## **9. Control de calidad (QC) y garantía calidad (QA)**

Los laboratorios que realizan determinaciones de sensibilidad a antimicrobianos deben establecer sistemas, según lo descrito en el Capítulo 1.1.4 – Gestión de la calidad en los laboratorios de pruebas veterinarias, para lograr tanto control de calidad como garantía de calidad.

- i) El control de la calidad se refiere a las técnicas operativas que se utilizan para garantizar la precisión y reproducibilidad de las AST.
- ii) La garantía de calidad incluye, aunque no exclusivamente, el seguimiento, mantenimiento de registros, evaluación, aplicación de posibles acciones correctoras en caso necesario, calibración y mantenimiento del equipo, análisis de la eficiencia, formación y QC. Un programa de QA ayudará a garantizar que los materiales y procesos analíticos proporcionan resultados de calidad sistemáticamente.

Deben determinarse y verificarse los siguientes componentes:

- i) La precisión del procedimiento de las AST
- ii) La exactitud del procedimiento de las AST
- iii) Las aptitudes, competencia y habilidad del personal del laboratorio, así como del personal que interpreta los resultados y de aquellos que están involucrados en la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos.
- iv) El funcionamiento de los reactivos apropiados.

También deben respetarse las siguientes exigencias:

- i) El estricto cumplimiento de las técnicas especificadas y documentadas junto a un control de calidad (i.e. seguridad en la realización y otros criterios críticos) de los medios y reactivos.
- ii) Mantener registro de:
  - Los números de lote de todos los materiales y reactivos adecuados
  - Las fechas de caducidad de todos los materiales y reactivos
  - La calibración y la vigilancia del equipo
  - Las especificaciones críticas del procedimiento de las AST (resultados de referencia, tiempo, temperatura, etc.).
- iii) Siempre deben utilizarse los microorganismos de referencia independientemente del método utilizado para la determinación de la sensibilidad.
- iv) Los microorganismos de referencia se deben obtener de una fuente fiable, por ejemplo de la Colección de Cultivos tipo Americano (ATCC®), de fuentes comerciales fiables, o instituciones con fiabilidad demostrada para almacenar y usar los microorganismos correctamente.
- v) Los microorganismos de referencia deben ser catalogados y bien descritos incluyendo los fenotipos de sensibilidad a los antimicrobianos definidos en firme. Los registros relacionados con estos microorganismos de referencia deben incluir también los límites de sensibilidad y resistencia establecidos de los agentes antimicrobianos que se van a probar, y la referencia al método o métodos por medio de los cuales se determinaron.
- vi) Los laboratorios involucrados en las AST deben utilizar los microorganismos de referencia apropiados en todas las pruebas AST.
- vii) Las cepas de referencia deben mantenerse en cultivos stock de los que se puedan derivar subcultivos de trabajo y deben proceder de colecciones de

cultivos nacionales o internacionales. Las cepas bacterianas de referencia deben mantenerse en los laboratorios centrales o los regionales designados al efecto. Los cultivos de trabajo no deben ser subcultivados diariamente ya que esto introduce contaminación y el método de producción de cultivos de trabajo debe garantizar que a penas se utilicen los cultivos stock. Esto puede lograrse con la producción de un stock de cultivos intermedio derivados de los cultivos originales que se utilizan comprobar diariamente los cultivos de trabajo.

- viii) El mejor método para analizar en su conjunto las realizaciones de cada laboratorio debe probar el stock de trabajo de los microorganismos de referencia apropiados cada día que se lleven a cabo pruebas de sensibilidad.

Como esto no siempre resulta fácil o económico, puede disminuirse la frecuencia de tales ensayos si el laboratorio puede demostrar que los resultados de las pruebas con los microorganismos de referencia utilizando el método seleccionado son reproducibles. Si aparecen asuntos relacionados con la exactitud, la reproducibilidad o la validez del método, el laboratorio tiene la responsabilidad de determinar las causas y repetir las pruebas utilizando los materiales de referencia. Dependiendo de la causa o causa, puede reiniciarse el material de referencia utilizado diariamente y cualquier otra acción correctiva.

- ix) Cada vez que se inicie el empleo de un nuevo lote de medio de cultivo o de placas, y de forma periódica, se deben probar los microorganismos de referencia en paralelo con los microorganismos a estudiar.
- x) Se debe tener en cuenta la adopción de medidas adecuadas de bioseguridad cuando se reciban o se envíen los microorganismos a los laboratorios participantes.

## 10. Pruebas externas de competencia

Los laboratorios deben participar en programas de pruebas externas de garantía de calidad y/o de competencia según lo descrito en el Capítulo 1.1.3. Gestión de la calidad en los laboratorios de pruebas veterinarias. Se invita también a que los laboratorios participen en las comparaciones internacionales entre diferentes laboratorios (como el Sistema Externo de Garantía de Calidad de la OMS) (Hendriksen *et al.*, 2009). Deben tenerse en cuenta todas las especies bacterianas sometidas a AST.

Deben designarse Laboratorios de Referencia nacionales responsables de:

- i) Verificar los programas de seguridad sobre la calidad de los laboratorios que participan en el control y seguimiento de las resistencias frente a los antimicrobianos

- ii) Describir y suministrar a dichos laboratorios un lote de microorganismos
- iii) Creación, gestión y distribución de muestras para su uso en pruebas de competencia externa
- iv) Crear una base de datos centralizada, disponible en Internet (p. ej. *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* [EARSS]) que contenga los diferentes perfiles de sensibilidad/resistencia de cada especie bacteriana bajo vigilancia.

## 11. Conclusión

Aunque existe una variedad de métodos, el objetivo de la AST *in vitro* es el mismo: proporcionar un factor predictivo fiable de cómo es probable que un microorganismo responda a la terapia antimicrobiana en el hospedador infectado. Este tipo de información ayuda al clínico en la selección de los agentes antimicrobianos apropiados, proporciona datos para la vigilancia y ayuda al desarrollo de políticas de uso sensato de agentes antimicrobianos (Organización Mundial de Sanidad Animal, 2010).

Las AST *in vitro* pueden realizarse utilizando varios formatos; los más frecuentes son la difusión en disco, la dilución en medio sólido, la macrodilución en caldo, microdilución en caldo y la prueba de gradiente de concentración. Cada uno de estos procedimientos requiere el uso de las condiciones de la prueba y métodos específicos, incluyendo el medio, las condiciones y los tiempos de incubación, y la identificación de microorganismos de control de calidad apropiados junto con sus rangos de QC específicos. Es esencial que los métodos AST proporcionen resultados reproducibles en el uso diario del laboratorio y que los datos sean comparables con los resultados obtenidos mediante un método de referencia («norma de oro») reconocido. En ausencia de métodos estandarizados o de procedimientos de referencia, los resultados de resistencia y sensibilidad a los antimicrobianos de diferentes laboratorios no se pueden comparar de manera fiable.

También se ha fomentado el uso de enfoques genotípicos para la detección de los genes de resistencia a los antimicrobianos como una manera de aumentar la rapidez y la precisión de las pruebas de sensibilidad. Además, los nuevos avances tecnológicos en técnicas moleculares (como el microchip) pueden facilitar la capacidad de comprobar en especies bacterianas si presentan determinados genes de resistencia a los antimicrobianos, de forma rápida y barata, y, en consecuencia, proporcionar datos adicionales relevantes para los programas de vigilancia y supervisión (Ojha & Kostrzynska, 2008; Poxton, 2005). A pesar de la cantidad de nuevas pruebas genotípicas, los métodos AST fenotípicos estandarizados seguirán siendo necesarios en un futuro inmediato para detectar los mecanismos de resistencia que van apareciendo entre los patógenos bacterianos.

## Bibliografía

- BROWN D. & MACGOWAN A. (2010). Harmonization of antimicrobial susceptibility testing breakpoints in Europe: implications for reporting intermediate susceptibility. *J. Antimicrob. Chemother.*, **65**, 183–185.
- CAI H.Y., ARCHAMBAULT M., GYLES C.L. & PRESCOTT J.F. (2003). Molecular genetic methods in the veterinary clinical bacteriology laboratory: current usage and future applications. *Anim. Health Rev.*, **4**, 73–93.
- CHEN S., ZHAO S., McDERMOTT P.F., SCHROEDER C.M., WHITE D.G. & MENG J. (2005). A DNA microarray for identification of virulence and antimicrobial resistance genes in *Salmonella* serovars and *Escherichia coli*. *Mol. Cell. Probes*, **19**, 195–201.
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI) (2008). Document M31-A3. Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals, Approved Standard, Third Edition. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA.
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI) (2009). Document M39-A3. Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data; Approved Guideline, Third Edition. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA,
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI) (2006a). Document M42-A, Methods for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing of Bacteria Isolated from Aquatic Animals; Approved Guideline CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA,
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI) (2006b). Document M49-A, Methods for Broth Dilution Susceptibility Testing of Bacteria Isolated from Aquatic Animals; Approved Guideline. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA,
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI) (2006c). Document M45-A. Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria; Approved Guideline. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA,
- DEHAUMONT P. (2004). OIE International Standards on Antimicrobial Resistance. *J. Vet. Med.* [Series B], **51**, 411–414.



- DE JONG A., BYWATER R., BUTTY P., DEROOVER E., GODINHO K., KLEIN U., MARION H., SIMJEE S., SMETS K., THOMAS V., VALLE M. & WHEADON A. (2009). A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal enteric bacteria isolated from healthy food producing animals. *J. Antimicrob. Chemother.*, **63**, 733–744.
- FRYE J.G., LINDSEY R.L., RONDEAU G., PORWOLLIK S., LONG G., MCCLELLAND M., JACKSON C.R., ENGLER M.D., MEINERSMANN R.J., BERRANG M.E., DAVIS J.A., BARRETT J.B., TURPIN J.B., THITARAM S.N. & FEDORKA-CRAY P.J. (2010). Development of a DNA microarray to detect antimicrobial resistance genes identified in the National Center for Biotechnology Information Database. *Microb. Drug Resist.*, **16**, 9–19.
- GE B., BODEIS S., WALKER R.D., WHITE D.G., ZHAO S., McDERMOTT P.F. & MENG J. (2002). Comparison of Etest and agar dilution for *in vitro* antimicrobial susceptibility testing of *Campylobacter*. *J. Antimicrob. Chemother.*, **50**, 487–494.
- HENDRIKSEN R.S., SEYFARTH A.M., JENSEN A.B., WHICHARD J., KARLSMOSE S., JOYCE K., MIKOLEIT M., DELONG S.M., WEILL F.X., AIDARA-KANE A., LO FO WONG D.M., ANGULO F.J., WEGENER H.C. & AARESTRUP F.M. (2009). Results of use of WHO Global Salm-Surv external quality assurance system for antimicrobial susceptibility testing of *Salmonella* isolates from 2000 to 2007. *J. Clin. Microbiol.*, **47**, 79–85.
- KAHLMETER G., BROWN D.F., GOLDSTEIN F.W., MACGOWAN A.P., MOUTON J.W., ODENHOLT I., RODLOFF, A., SOUSSY C.J., STEINBAKK M., SORIANO F. & STETSIUK. (2006). European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST) technical notes on antimicrobial susceptibility testing. *Clin. Microbiol. Infect.*, **12**, 501–503.
- OJHA S. & KOSTRZYNSKA M. (2008). Examination of animal and zoonotic pathogens using microarrays. *Vet. Res.*, **39**, 4–26.
- PERRETEY V., VORLET-FAWER L., SLICKERS P., EHRLICH R., KUHNERT P. & FREY J. (2005). Microarray-based detection of 90 antibiotic resistance genes of gram-positive bacteria. *J. Clin. Microbiol.*, **43**, 2291–2302.
- PETERSEN A., AARESTRUP F.M., HOFSHAGEN M., SIPILA H., FRANKLIN A. & GUNNARSSON E. (2003). Harmonization of antimicrobial susceptibility testing among veterinary diagnostic laboratories in five Nordic countries. *Microb. Drug Resist.*, **9**, 381–388.
- POXTON I.R. (2005). Molecular techniques in the diagnosis and management of infectious diseases: do they have a role in bacteriology? *Med. Princ. Pract.*, **14**, 20–26.

- RATHE M., KRISTENSEN L., ELLERMANN-ERIKSEN S., THOMSEN M.K. & SCHUMACHER H. (2009). Vancomycin-resistant *Enterococcus* spp.: validation of susceptibility testing and *in vitro* activity of vancomycin, linezolid, tigecycline and daptomycin. *APMIS*, **118**, 66–73.
- STEPANOVIC S., HAUSCHILD T., DAKIC I., AL-DOORI Z., SVABIC-VLAHOVIC M., RANIN L. & MORRISON D. (2006). Evaluation of phenotypic and molecular methods for detection of oxacillin resistance in members of the *Staphylococcus sciuri* group. *J. Clin. Microbiol.*, **44**, 934–937.
- TURNIDGE J., KAHLMETER G. & KRONVALL G. (2006). Statistical characterisation of bacterial wild-type MIC value distributions and the determination of epidemiological cut-off values. *Clin. Microbiol. Infect.* **12**:418-425.
- WALKER R.D. (2007). Antimicrobial susceptibility testing and interpretation of results. *In* Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine, Giguere S., Prescott J.F., Baggot J.D., Walker R.D., Dowling P.M. eds. Ames, IA, Blackwell Publishing.
- WHITE D.G., ACAR J., ANTHONY F., FRANKLIN A., GUPTA R., NICHOLLS T., TAMURA Y., THOMPSON S., THRELFALL J.E., VOSE D., VAN VUUREN M., WEGENER H. & COSTARRICA L. (2001). Standardisation and harmonisation of laboratory methodologies for the detection and quantification of antimicrobial resistance. *Rev. Sci. Tech. Off. int. Epiz.*, **20** (3), 849–858.
- WORLD ORGANIZATION FOR ANIMAL HEALTH (OIE) (2010). Chapter 6.9. Responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine. OIE *Terrestrial Animal Health Code*, Volume 1. OIE, Paris, France.
- ZELAZNY A.M., FERRARO M.J., GLENNEN A., HINDLER J.F., MANN L.M., MUNRO S., MURRAY P.R., RELLER L.B., TENOVER F.C. & JORGENSEN J.H. (2005). Selection of strains for quality assessment of the disk induction method for detection of inducible clindamycin resistance in staphylococci: a CLSI collaborative study. *J. Clin. Microbiol.*, **43**, 2613–2615.

---

**NB:** Existe un Laboratorio de Referencia de la OIE para la Resistencia a los antimicrobianos (puede consultarse en la tabla de la Parte 3 de este *Manual Terrestre* o en la página web de la OIE: [www.oie.int](http://www.oie.int)).



**4.**

**Lista OIE de agentes  
antimicrobianos importantes  
para la medicina veterinaria**



## Introducción

El Comité Internacional de la OIE<sup>1</sup> aprobó por unanimidad la lista de agentes antimicrobianos de importancia para la medicina veterinaria en su 75.ª Sesión General de mayo de 2007 (Resolución N.º XXVIII).

### Contexto

Los agentes antimicrobianos son medicamentos esenciales para la salud y el bienestar de los seres humanos y los animales. La resistencia a los agentes antimicrobianos constituye una preocupación mundial para la salud pública y animal que está influenciada por el uso de dichos agentes tanto en medicina humana como en medicina veterinaria. Los sectores humano, animal y vegetal comparten la responsabilidad de prevenir o minimizar las presiones de selección de resistencia a los agentes antimicrobianos sobre los patógenos de los seres humanos y demás patógenos.

El Taller de expertos FAO<sup>2</sup>/OIE/OMS<sup>3</sup> sobre la resistencia a los antimicrobianos y el uso excepto en medicina humana de agentes antimicrobianos, que se reunió en Ginebra, Suiza, en diciembre de 2003 (Evaluación científica) y en Oslo, Noruega, en marzo de 2004 (Opciones de uso), recomendó que la OIE elaborase una lista de agentes antimicrobianos de importancia crítica para la medicina veterinaria y que la OMS estableciese una lista similar para la medicina humana.

La conclusión n.º 5 del Taller de Oslo fue la siguiente:

*La OMS deberá desarrollar el concepto de clases de agentes antimicrobianos de «importancia crítica» para los seres humanos. El Taller concluyó que deberán identificarse igualmente los agentes antimicrobianos de importancia crítica para la medicina veterinaria, con el fin de completar la identificación de los usados en medicina humana; la OIE será responsable de establecer y consignar en una lista los criterios de identificación de estos agentes antimicrobianos de importancia crítica para los animales. La superposición de las listas críticas establecidas para la medicina humana y veterinaria puede proporcionar más información y permitir que se alcance un equilibrio adecuado entre las necesidades zoonosanitarias y las consideraciones en materia de salud pública.*

---

1 OIE: Organización Mundial de Sanidad Animal

2 FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

3 OMS: Organización Mundial de la Salud

En respuesta a esta recomendación, la OIE decidió encomendar esta tarea a su Grupo *ad hoc* sobre resistencia a los agentes antimicrobianos. A partir de noviembre de 2004, el citado grupo debatió su mandato, la finalidad de la lista y la metodología, que la Comisión de Normas Sanitarias aprobó posteriormente en su reunión de enero de 2005 y que el Comité Internacional adoptó en mayo de 2005. Por lo tanto, la OIE emprendió oficialmente esta tarea.

### Preparación del proyecto de lista

En agosto de 2005, el Director General de la OIE envió a los Delegados de todos los Países Miembros de la OIE y a las organizaciones internacionales que han suscrito un acuerdo de cooperación con la OIE un cuestionario preparado por el Grupo *ad hoc* junto con una carta en la que se explicaba la importancia de la labor emprendida por la OIE.

Se recibieron 66 respuestas. El índice de respuesta pone de manifiesto la importancia otorgada por los Países Miembros de la OIE de todas las regiones a esta cuestión. Las respuestas fueron analizadas primero por el Centro Colaborador de la OIE para los medicamentos veterinarios y debatidas posteriormente por el Grupo *ad hoc* en su reunión de febrero de 2006. De este modo, se estableció una lista de posibles agentes antimicrobianos de importancia crítica para la medicina veterinaria, así como un resumen ejecutivo. La Comisión de Normas Biológicas aprobó la lista y la difundió a los Países Miembros con intención de someterla a la aprobación del Comité Internacional de la OIE durante la Sesión General de mayo de 2006.

### Discusión del Comité Internacional en la 74.<sup>a</sup> Sesión General de mayo de 2006

La lista se presentó al Comité Internacional durante la 74.<sup>a</sup> Sesión General. Se registró un intenso debate entre los Países Miembros. Entre las cuestiones planteadas, cabe destacar: 1) la lista incluía sustancias prohibidas en ciertos países; 2) algunas de las sustancias de la lista no se consideraban «críticas»; 3) la naturaleza de la lista –¿obligatoria para los Países Miembros?–; y 4) la inclusión de los agentes antimicrobianos usados como promotores del crecimiento. Aunque muchos Países Miembros apreciaron el trabajo realizado, se consideró adecuado seguir mejorando la lista, que fue aprobada como lista preliminar por la Resolución n.º xxxiii.

### Mejora de la lista

El Grupo *ad hoc* se reunió en septiembre de 2006 para examinar los comentarios emitidos durante la 74.<sup>a</sup> Sesión General del Comité Internacional de la OIE y la Resolución xxxiii aprobada en dicha Sesión General. Basándose en el análisis previo llevado a cabo por el Centro Colaborador de la OIE para los medicamentos veterinarios, el Grupo *ad hoc* preparó sus recomendaciones finales sobre la lista

de agentes antimicrobianos de importancia para la medicina veterinaria, así como un resumen ejecutivo. De nuevo, todo el material fue examinado y aprobado por la Comisión de Normas Biológicas, en su reunión de enero de 2007, y se transmitió a los Países Miembros.

### Aprobación de la lista de agentes antimicrobianos de importancia para la medicina veterinaria

La lista mejorada fue sometida al Comité Internacional durante la 75.ª Sesión General de mayo de 2007 y fue aprobada por unanimidad por la Resolución n.º XXVIII.

Esta lista fue actualizada y adoptada en mayo de 2013 y mayo de 2015 por la Asamblea Mundial de Delegados de la OIE

### **Criterios usados para la clasificación de los agentes antimicrobianos importantes para la medicina veterinaria**

Para elaborar la lista, el Grupo *ad hoc*convino en que cualquier agente antimicrobiano autorizado para ser usado en medicina veterinaria de acuerdo con los criterios de calidad, seguridad y eficacia definidos en el *Código Sanitario para los Animales Terrestres* (Capítulo 6.9. Uso responsable y prudente de agentes antimicrobianos en medicina veterinaria) es importante. Por lo tanto, basándose en las contribuciones de los Países Miembros de la OIE, con el fin de proporcionar una lista completa, el grupo decidió tratar todos los agentes antimicrobianos usados en animales destinados a la producción de alimentos, dividiéndolos en agentes antimicrobianos de importancia crítica, agentes de importancia elevada y agentes de importancia.

A fin de seleccionar los criterios para definir los agentes antimicrobianos veterinarios importantes, hay que explicar una diferencia significativa entre el uso de dichos agentes en los seres humanos y en los animales: el gran número de especies diferentes que deben tratarse en medicina veterinaria.

Se seleccionaron los siguientes criterios para determinar el grado de importancia de las diferentes clases de agentes antimicrobianos veterinarios.

#### Criterio 1

Tasa de respuesta al cuestionario sobre los agentes antimicrobianos importantes para la medicina veterinaria

Se consideró que este criterio se cumplía cuando una mayoría de los que respondieron (más del 50%) señalaron la importancia de una determinada clase de agentes antimicrobianos en su respuesta al cuestionario.



## Criterio 2

Tratamiento de una enfermedad grave de los animales y disponibilidad de agentes antimicrobianos alternativos

Se consideró que este criterio se cumplía cuando se identificaron los compuestos de una clase como esenciales contra determinadas infecciones y se carecía de alternativas terapéuticas suficientes.

Basándose en estos criterios, se establecieron las siguientes categorías:

- **Agentes antimicrobianos veterinarios de importancia crítica:** son aquellos que cumplen **A LA VEZ** los criterios 1 Y 2
- **Agentes antimicrobianos veterinarios de importancia elevada:** son aquellos que cumplen el criterio 1 **O** el 2
- **Agentes antimicrobianos veterinarios de importancia:** son aquellos que **NO** cumplen **NI** el criterio 1 **NI** el 2.

## Revisión de la lista de agentes antimicrobianos importantes para la medicina veterinaria (julio de 2012)

La reunión conjunta FAO/OMS/OIE de expertos sobre los antimicrobianos de importancia crítica que se celebró en Roma, Italia, en noviembre de 2007, recomendó que se revisase la lista de agentes antimicrobianos importantes para la medicina veterinaria de forma regular y que la OIE siguiese precisando la clasificación de dichos agentes en función de su importancia para el tratamiento de enfermedades específicas de los animales.

El Grupo *ad hoc* sobre resistencia a los agentes antimicrobianos se reunió en julio de 2012 para revisar y actualizar la lista de la OIE de agentes antimicrobianos de importancia veterinaria (lista de la OIE) teniendo en cuenta los tres principales agentes de importancia crítica de lista de la OMS de agentes antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana. El grupo hizo recomendaciones para el empleo de la lista de la OIE actualizada.

## Recomendaciones

Cualquier utilización de agentes antimicrobianos en animales deberá ser acorde a las normas de la OIE sobre uso responsable y prudente contemplada en el Capítulo 6.9. del *Código Sanitario para los Animales Terrestres* y el Capítulo 6.3. del *Código Sanitario para los Animales Acuáticos*.

En virtud de los criterios enunciados anteriormente, los agentes antimicrobianos de la lista de la OIE se clasifican en tres categorías: agentes antimicrobianos veterinarios

de importancia crítica, agentes antimicrobianos veterinarios de importancia elevada y agentes antimicrobianos de importancia.

Sin embargo, un agente, una clase o una subclase determinados pueden considerarse de importancia crítica para el tratamiento de una enfermedad dada de una especie en concreto (véanse los comentarios al respecto en la tabla de clasificación de los agentes antimicrobianos veterinarios importantes para los animales destinados a la producción de alimentos).

Para ciertos agentes antimicrobianos, existe poca o ninguna alternativa para el tratamiento de algunas enfermedades específicas de las especies diana, como se indica en los comentarios de la lista de la OIE; en ese contexto, deberá prestarse particular atención al uso de agentes antimicrobianos veterinarios de importancia crítica y de determinados agentes antimicrobianos veterinarios de importancia elevada.

Dentro de la categoría de agentes antimicrobianos veterinarios de importancia crítica de la lista de la OIE, algunas clases son de importancia crítica tanto para la salud humana como para la sanidad animal, como es actualmente el caso de las fluoroquinolonas y de la tercera y cuarta generación de cefalosporinas. Por lo tanto, esas dos clases de agentes antimicrobianos deberán emplearse de acuerdo con las siguientes recomendaciones:

- No usarse como tratamiento preventivo aplicado en los alimentos o el agua en ausencia de signos clínicos en el/los animal/es tratado/s.
- No usarse como primer tratamiento a menos que esté justificado; cuando se emplee como segundo tratamiento, en teoría deberá hacerse sobre la base de los resultados de pruebas bacteriológicas.
- Su uso fuera de lo indicado en su autorización de comercialización (AC) o diferente del resumen de las características del producto (RCP) deberá limitarse y reservarse a los casos en los que no existan otras opciones de sustitución. Dicha utilización deberá ser conforme a la legislación nacional en vigor.

La lista de la OIE de agentes antimicrobianos de importancia veterinaria se basa en dictámenes científicos de expertos y se actualizará con regularidad a medida que se disponga de nueva información.

Las clases/subclases de agentes antimicrobianos usados únicamente en medicina humana no están incluidas en la lista de la OIE. Dado que es necesario preservar la eficacia de los agentes antimicrobianos en la medicina humana, deberá considerarse cuidadosamente su posible uso (incluido el uso fuera de lo indicado en la AC o no conforme al RCP) o su posible autorización de uso en los animales.

## Abreviaturas

Las especies animales en las que se usan los agentes antimicrobianos se abrevian de las siguientes formas:

AVI: aves

API: abejas

BOV: bovinos

CAP: caprinos

CAM: camélidos

EQU: équidos

LEP: conejos

OVI: ovinos

PIS: peces

SUI: suidos

AVIC: agentes antimicrobianos veterinarios de importancia crítica

AVIE: agentes antimicrobianos veterinarios de importancia elevada

AVIM: agentes antimicrobianos veterinarios de importancia

---

**Clasificación de los agentes antimicrobianos veterinarios importantes para los animales destinados a la producción de alimentos**

<b>Agentes antimicrobianos (clase, subclase, sustancia)</b>	<b>Especie</b>	<b>Observaciones específicas</b>	<b>AVIC</b>	<b>AVIE</b>	<b>AVIM</b>
<b>AMINOCUMARINAS</b> Novobiocina	BOV, CAP, OVI, PIS	La novobiocina se usa para el tratamiento local de la mastitis y para las septicemias de los peces			X
<b>AMINOGLUCÓSIDOS</b>					
<b>Aminociclitol</b> Espectinomina Estreptomicina Dihidroestreptomicina	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI API, AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI	La amplia gama de aplicaciones y el tipo de enfermedades tratadas convierten a los aminoglucósidos en agentes sumamente importantes para la medicina veterinaria.			
<b>Aminoglucósidos + 2 Deoxiestreptamina</b> Kanamicina Neomicina Framicetina Paromomicina Apramicina Fortimicina Gentamicina Tobramicina Amikacina	AVI, BOV, EQU, PIS, SUI API, AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI BOV, CAP, OVI AVI, BOV, CAP, OVI, LEP, SUI AVI, BOV, LEP, OVI, SUI AVI, BOV, LEP, OVI, SUI AVI, BOV, CAM, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI EQU EQU	Los aminoglucósidos son importantes para las septicemias, las enfermedades digestivas, respiratorias y urinarias.  <b>La gentamicina está indicada para las infecciones debidas a <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, con pocas alternativas.</b>  <b><u>La apramicina y la fortimicina solo se usan en animales.</u></b> Se dispone de pocas alternativas económicas.	X		

<b>Agentes antimicrobianos (clase, subclase, sustancia)</b>	<b>Especie</b>	<b>Observaciones específicas</b>	<b>AVIC</b>	<b>AVIE</b>	<b>AVIM</b>
<p><b>ANFENICOLES</b></p> <p>Florfenicol</p> <p>Tianfenicol</p>	<p>AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI</p> <p>AVI, BOV, CAP, OVI, PIS, SUI</p>	<p>La amplia gama de aplicaciones y el tipo de enfermedades tratadas convierten a los fenicoles en agentes sumamente importantes para la medicina veterinaria.</p> <p><b>Esta clase es particularmente importante para tratar ciertas enfermedades de los peces, para las que existen pocas alternativas de tratamiento, o ninguna.</b></p> <p>Esta clase también representa una alternativa útil para las infecciones respiratorias de los bovinos, los suidos y las aves de corral.</p> <p>Esta clase, en particular el florfenicol, se usa para tratar la pasteurelosis en los bovinos y los cerdos.</p>	X		
<p><b>ANSAMICINA – RIFAMICINAS</b></p> <p>Rifampicina</p> <p>Rifaximina</p>	<p>EQU</p> <p>BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI</p>	<p>Esta clase de agentes antimicrobianos solo está autorizada en algunos países y con un número de indicaciones muy limitado (mastitis) y hay pocas alternativas disponibles.</p> <p><b>La rifampicina es esencial para el tratamiento de infecciones por <i>Rhodococcus equi</i> en los potros. Sin embargo, solo está disponible en unos pocos países, por lo que su clasificación general es de AVMI.</b></p>		X	
<p><b>ARSENICALES</b></p> <p>Roxarsona</p> <p>Nitarsona</p>	<p>AVI, SUI</p> <p>AVI, SUI</p>	<p>Los arsenicales se emplean para luchar contra la coccidiosis intestinal parasitaria (<i>Eimeria</i> spp.).</p>			X

<b>Agentes antimicrobianos (clase, subclase, sustancia)</b>	<b>Especie</b>	<b>Observaciones específicas</b>	<b>AVIC</b>	<b>AVIE</b>	<b>AVIM</b>
<b>BICICLOMICINA</b> Bicozamicina	AVI, BOV, PIS, SUI	La biciclomicina figura en la lista para las enfermedades digestivas y respiratorias de los bovinos, y para las septicemias de los peces.			X
<b>CEFALOSPORINAS</b>					
<b>Cefalosporinas primera generación</b> Cefacetril Cefalexina Cefalotina Cefapirina Cefazolina Cefalonium	BOV BOV, CAP, EQU, OVI, SUI EQU BOV BOV, CAP, OVI BOV, CAP, OVI	Las cefalosporinas se usan para el tratamiento de las septicemias, de las infecciones respiratorias y de las mastitis.		X	
<b>Cefalosporinas segunda generación</b> Cefuroxima	BOV				
<b>Cefalosporinas tercera generación</b> Cefoperazona Ceftiofur Ceftriaxona	BOV, CAP, OVI AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI AVI, BOV, OVI, SUI	La amplia gama de aplicaciones y el tipo de enfermedades tratadas convierten a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación en agentes sumamente importantes para la medicina veterinaria.			
<b>Cefalosporinas cuarta generación</b> Cefquinoma	BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI	Las cefalosporinas se usan para el tratamiento de las septicemias, de las infecciones respiratorias y de las mastitis.  Las alternativas tienen una eficacia limitada debido a un espectro inadecuado o a la presencia de resistencia a los agentes antimicrobianos.	X		
<b>ÁCIDO FUSÍDICO</b> Ácido fusídico	BOV, EQU	El ácido fusídico se emplea en el tratamiento de las enfermedades oftalmológicas de los bovinos y los caballos.			X

<b>Agentes antimicrobianos (clase, subclase, sustancia)</b>	<b>Especie</b>	<b>Observaciones específicas</b>	<b>AVIC</b>	<b>AVIE</b>	<b>AVIM</b>
<b>IONÓFOROS</b> Lasalocid Maduramicina Monensina Narasina Salinomycin Semduramicina	AVI, BOV, LEP, OVI AVI API, AVI, BOV, CAP AVI, BOV AVI, LEP, BOV, SUI AVI	Los ionóforos son esenciales para la salud animal, porque se usan para luchar contra la coccidiosis intestinal parasitaria ( <i>Eimeria</i> spp.), para la que hay pocas o ninguna alternativa disponible. <b>Los ionóforos son de importancia crítica en las aves de corral.</b> <u>Actualmente, esta clase solo se usa en animales.</u>		X	
<b>LINCOSAMIDAS</b> Pirlimicina Lincomicina	BOV, SUI, AVI API, AVI, BOV, CAP, OVI, PIS, SUI	Las lincosamidas son esenciales para el tratamiento de la neumonía causada por micoplasmas, la artritis infecciosa y la enteritis hemorrágica de los cerdos.		X	

Agentes antimicrobianos (clase, subclase, sustancia)	Especie	Observaciones específicas	AVIC	AVIE	AVIM	
<b>MACRÓLIDOS</b> (C hace referencia a la estructura química)						
<b>Macrólidos C14</b>						
Eritromicina	API, AVI, BOV,CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI	La amplia gama de aplicaciones y el tipo de enfermedades tratadas convierten a los macrólidos en agentes sumamente importantes para la medicina veterinaria.	X			
Oleandomicina	BOV					
<b>Macrólidos C15</b>						
Gamitromicina	BOV	<b>Los macrólidos se usan para tratar las infecciones por micoplasmas en los cerdos y las aves de corral, la enfermedad hemorrágica digestiva en los cerdos (<i>Lawsonia intracellularis</i>) y los abscesos del hígado (<i>Fusobacterium necrophorum</i>) en los bovinos, cuando existen muy pocas alternativas.</b>				
Tulatromicina	BOV, SUI					
<b>Macrólidos C16</b>						
Carbomicina	AVI	También se usan los macrólidos para las infecciones respiratorias de los bovinos.				
Josamicina	AVI, PIS, SUI					
Kitasamicina	AVI, SUI, PIS					
Espiramicina	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI					
Tilmicosina	AVI, BOV, CAP, LEP, OVI, SUI					
Tilosina	API, AVI, BOV, CAP, LEP, OVI, SUI					
Mirosamicina	API, AVI, SUI, PIS					
Terdecamicina	AVI, SUI					
Tildipirosina	BOV, SUI					
Tilvalosina	AVI, SUI					
<b>Macrólidos C17</b>						
Sedecamicina	SUI					
<b>ORTOSOMICINAS</b>						
Avilamicina	AVI, LEP	La avilamicina se usa para las enfermedades digestivas de las aves de corral y los conejos.				
		<b>Actualmente, esta clase solo se usa en animales.</b>			X	



Agentes antimicrobianos (clase, subclase, sustancia)	Especie	Observaciones específicas	AVIC	AVIE	AVIM	
<b>PENICILINAS</b>						
<b>Penicilinas naturales (incluidas esteres y sales)</b> benethamine penicilina Bencilpenicilina  Penetamato (iohidrato) Bencilpenicilina procaina / Penicilina benzatina	BOV AVI, BOV, CAM, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI BOV BOV, CAM, CAP, EQU, OVI, SUI	<p><b><u>Actualmente, penetamato (iohidrato) solo se usa en animales.</u></b></p>				
<b>Amdinopenicilinas</b> Mecillinam	BOV, SUI	La amplia gama de aplicaciones y el tipo de enfermedades tratadas convierten a las penicilinas en agentes sumamente importantes para la medicina veterinaria.				
<b>Aminopenicilinas</b> Amoxicilina  Ampicilina  Hetacilina	AVI, BOV, CAP, EQU, OVI, PIS, SUI AVI, BOV, CAP, EQU, OVI, PIS, SUI BOV	Esta clase se usa para el tratamiento de las septicemias, y de las infecciones respiratorias y de las vías urinarias.	X			
<b>Aminopenicilina + inhibidor de la Betalactamasa</b> Amoxicilina + Ácido clavulánico Ampicilina + Sulbactam	AVI, BOV, CAP, EQU, OVI, SUI AVI, BOV, SUI	Esta clase es muy importante para el tratamiento de muchas enfermedades en una amplia gama de especies animales.				
<b>Carboxipenicilinas</b> Ticarcilina Tobicilina	EQU PIS					
<b>Ureidopenicilina</b> Aspoxicilina	BOV, SUI	Se dispone de pocas alternativas económicas.				
<b>Fenoxipenicilinas</b> Fenoximetilpenicilina Feneticilina	AVI, SUI EQU					
<b>Penicilinas antiestafilococos</b> Cloxacilina  Dicloxacilina  Nafcilina Oxacilina	BOV, CAP, EQU, OVI, SUI BOV, CAP, OVI, AVI, SUI BOV, CAP, OVI BOV, CAP, EQU, OVI, AVI, SUI					

<b>Agentes antimicrobianos (clase, subclase, sustancia)</b>	<b>Especie</b>	<b>Observaciones específicas</b>	<b>AVIC</b>	<b>AVIE</b>	<b>AVIM</b>
<p><b>ÁCIDO FOSFÓNICO</b></p> <p>Fosfomicina</p>	<p>AVI, BOV, PIS, SUI</p>	<p><b>La fosfomicina es esencial para el tratamiento de ciertas enfermedades de los peces para las que existen pocas alternativas de tratamiento. Sin embargo, solo está disponible en unos pocos países, por lo que su clasificación general es de AVMI.</b></p>		<p>X</p>	
<p><b>PLEUROMUTILINAS</b></p> <p>Tiamulina</p> <p>Valnemulina</p>	<p>AVI, CAP, LEP, OVI, SUI</p> <p>AVI, SUI</p>	<p><b>La clase de las pleuromutilinas es esencial contra las infecciones respiratorias de los cerdos y las aves de corral.</b></p> <p><b>Esta clase también es de importancia crítica contra la disentería de los suidos (<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>). Sin embargo, solo está disponible en unos pocos países, por lo que su clasificación general es de AVMI.</b></p>		<p>X</p>	
<p><b>POLIPÉPTIDOS</b></p> <p>Enramicina</p> <p>Gramicidina</p> <p>Bacitracina</p> <p><b>Polipéptidos cíclicos</b></p> <p>Colistina</p> <p>Polimixina</p>	<p>AVI, SUI</p> <p>EQU</p> <p>AVI, BOV, LEP, SUI, OVI</p> <p>AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI</p> <p>BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, AVI</p>	<p>La bacitracina se usa contra la enteritis necrótica en las aves de corral.</p> <p>Esta clase está indicada para las septicemias, colibacilosis, salmonelosis e infecciones urinarias.</p> <p>Los polipéptidos cíclicos se usan mucho contra las infecciones digestivas Gram negativas.</p>		<p>X</p>	

<b>Agentes antimicrobianos (clase, subclase, sustancia)</b>	<b>Especie</b>	<b>Observaciones específicas</b>	<b>AVIC</b>	<b>AVIE</b>	<b>AVIM</b>
<b>QUINOLONAS</b>					
<b>Quinolonas primera generación</b>					
Flumequina  Miloxacina Ácido nalidixico Ácido oxolínico	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI  PIS BOV AVI, BOV, LEP, PIS, SUI, OVI	Las quinolonas de primera generación se usan para el tratamiento de septicemias e infecciones, tales como la colibacilosis.		X	
<b>Quinolonas primera generación (fluoroquinolonas)</b>					
Ciprofloxacina Danofloxacina  Difloxacina  Enrofloxacina  Marbofloxacina  Norfloxacina  Ofloxacina Orbifloxacina Sarafloxacina	AVI, BOV, SUI AVI, BOV, CAP, LEP, OVI, SUI  AVI, BOV, LEP, SUI  AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, SUI  AVI, BOV, CAP, LEP, OVI, SUI  AVI, SUI BOV, SUI PIS	La amplia gama de aplicaciones y el tipo de enfermedades tratadas convierten a las fluoroquinolonas en agentes sumamente importantes para la medicina veterinaria.  Las fluoroquinolonas tienen una importancia crítica para el tratamiento de septicemias, e infecciones respiratorias y digestivas.	X		
<b>QUINOXALINAS</b>					
Carbadox Olaquindox	SUI SUI	Las quinoxalinas (carbadox) se usan para las enfermedades digestivas de los cerdos (por ejemplo, la disentería porcina).  <u><b>Actualmente, esta clase solo se usa en animales.</b></u>			X

<b>Agentes antimicrobianos (clase, subclase, sustancia)</b>	<b>Especie</b>	<b>Observaciones específicas</b>	<b>AVIC</b>	<b>AVIE</b>	<b>AVIM</b>
<b>SULFONAMIDAS</b>					
Sulfaclopiridazina	AVI, BOV, SUI				
Sulfadiazina	AVI, BOV, CAP, OVI, SUI				
Sulfadimetoxina	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI				
Sulfadimidina (Sulfametazina, Sulfadimerazina)	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI				
Sulfadoxina	BOV, EQU, OVI, SUI				
Sulfafurazol	BOV, PIS				
Sulfaguanidina	AVI, CAP, OVI				
Sulfamerazina	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI	La amplia gama de aplicaciones y el tipo de enfermedades tratadas convierten a las sulfonamidas en agentes sumamente importantes para la medicina veterinaria.			
Sulfadimetoxazol	AVI, BOV, SUI				
Sulfametoxina	AVI, PIS, SUI				
Sulfamonometoxina	AVI, PIS, SUI				
Sulfanilamida	AVI, BOV, CAP, OVI	<b>Las diferentes clases, solas o combinadas, tienen una importancia crítica para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades (infecciones de origen bacteriano, coccidial y protozoario) de numerosas especies de animales.</b>	X		
Sulfapiridina	BOV, SUI				
Ftalilsulfatiazol	SUI				
Sulfaquinoxalina	AVI, BOV, CAP, LEP, OVI				
<b>SULFONAMIDAS+ DIAMINOPYRIMIDINAS</b>					
Sulfametoxipiridazina	AVI, BOV, EQU, SUI				
Ormetoprima+ Sulfadimetoxina	PIS				
Trimetoprima+ Sulfonamida	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI				
<b>DIAMINOPYRIMIDINAS</b>					
Baquiloprima	BOV, SUI				
Trimetoprima	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI				
Ormetoprima	AVI				

<b>Agentes antimicrobianos (clase, subclase, sustancia)</b>	<b>Especie</b>	<b>Observaciones específicas</b>	<b>AVIC</b>	<b>AVIE</b>	<b>AVIM</b>
<b>ESTREPTOGRAMINAS</b> Virginiamicina	AVI, BOV, OVI, SUI	La virginiamicina es un agente antimicrobiano importante para la prevención de la enteritis necrótica ( <i>Clostridium perfringens</i> ).			X
<b>TETRACICLINAS</b> Clortetraciclina  Doxiciclina  Oxitetraciclina  Tetraciclina	AVI, BOV, CAP, EQU, LEP, OVI, SUI  AVI, BOV, CAM, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI  API, AVI, BOV, CAM, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI  API, AVI, BOV, CAM, CAP, EQU, LEP, OVI, PIS, SUI	La amplia gama de aplicaciones y el tipo de enfermedades tratadas convierten a las tetraciclina en agentes sumamente importantes para la medicina veterinaria.  Esta clase tiene una importancia crítica para el tratamiento de numerosas enfermedades bacterianas y clamidiales, en una amplia gama de especies de animales.  <b>Esta clase también tiene una importancia crítica para el tratamiento de los animales contra la coudriosis (<i>Ehrlichia ruminantium</i>) y la anaplasmosis (<i>Anaplasma marginale</i>) debido a la falta de alternativas antimicrobianas.</b>	X		
<b>TIOSTREPTONA</b> Nosiheptida	AVI, SUI	Actualmente, esta clase se usa en el tratamiento de ciertas afecciones dermatológicas.			X

**5.**  
**Resolución n.º 26**  
**Combatir la resistencia**  
**a los agentes antimicrobianos**  
**y promover el uso prudente**  
**de agentes antimicrobianos**  
**en los animales**

**Sesión General OIE 2015**



## Resolución N° 26

# **COMBATIR LA RESISTENCIA A LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS Y PROMOVER EL USO PRUDENTE DE AGENTES ANTIMICROBIANOS EN LOS ANIMALES**

### Considerando

1. Que los agentes antimicrobianos son herramientas esenciales para proteger la sanidad y el bienestar de los animales y que también contribuyen a satisfacer la creciente demanda mundial de alimentos inocuos de origen animal, tales como leche, carne, pescado y huevos,
2. Que la resistencia a los antimicrobianos constituye una preocupación mundial considerable para la salud humana y la sanidad animal directamente relacionada con el uso de los agentes antimicrobianos en algunas situaciones,
3. Que durante la 77.ª Sesión General de 2009, la Asamblea Mundial de Delegados de la OIE (la Asamblea) adoptó la Resolución N° 25 sobre productos veterinarios, que tiene en cuenta las Resoluciones sobre armonización de los requisitos de homologación de los medicamentos veterinarios, su uso prudente y responsable seguimiento de las resistencias,
4. Las recomendaciones de la Conferencia Mundial de la OIE sobre el uso responsable y prudente de los agentes antimicrobianos en los animales, que se llevó a cabo en marzo de 2013 en París, Francia, incluyendo la recomendación N° 7 para reunir datos cuantitativos armonizados acerca del uso de agentes antimicrobianos en animales con vistas a establecer una base mundial de datos,
5. Las recientes actualizaciones y la elaboración de normas y directrices de la OIE relacionados con la resistencia a los agentes antimicrobianos incluyen referencias a las normas relevantes elaboradas por el Codex Alimentarius,
6. El acuerdo tripartito entre la FAO, la OIE y la OMS para tratar de manera prioritaria la resistencia a los agentes antimicrobianos y la contribución significativa de la OIE al desarrollo y la implementación del plan de la OMS sobre resistencia a los agentes antimicrobianos,



7. La red de puntos focales para los productos veterinarios de la OIE y su papel en el apoyo a la implementación mundial de las normas sobre productos veterinarios de la OIE,
8. La importancia del proceso PVS como apoyo a los servicios veterinarios nacionales en el cumplimiento de las normas de la OIE, incluyendo la legislación como requisito para garantizar la buena gobernanza de la producción, el registro, la distribución y el uso de agentes antimicrobianos a nivel nacional,
9. La importancia de la capacitación veterinaria y de organismos veterinarios estatutarios en la promoción de la vigilancia veterinaria con el fin de garantizar el uso responsable de de agentes antimicrobianos en animales,

La Asamblea recomienda que

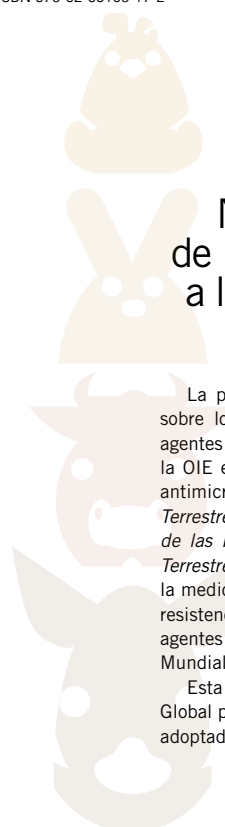
1. La OIE continúe desarrollando y actualizando las normas y directivas sobre la resistencia a los agentes antimicrobianos, incluyendo la lista de agentes antimicrobianos de importancia veterinaria de la OIE.
2. Le OIE, con el apoyo de las organizaciones y de los donantes relevantes, trabaje con los Países Miembros para apoyarles en la implementación de las normas y directivas de la OIE a través del uso del proceso PVS y otros mecanismos pertinentes para el refuerzo de capacidades, como el hermanamiento y los seminarios regionales.
3. La OIE desarrolle un procedimiento y normas de calidad de los datos para la recabar datos anualmente de los Países Miembros de la OIE sobre el uso de agentes antimicrobianos en animales productores de alimentos con el objetivo de crear una base de datos mundial de la OIE que sea gestionada en paralelo con el Sistema Mundial de Información Sanitaria (WAHIS).
4. Los Países Miembros de la OIE establezcan un sistema nacional armonizado, basándose en las normas de la OIE, para la vigilancia de la resistencia a los agentes antimicrobianos y la colecta de datos y el uso de agentes antimicrobianos empleados en los animales productores de alimentos, y participen de manera activa en el desarrollo de la base de datos mundial de la OIE.
5. Se facilite la participación de los Países Miembros de la OIE en el foro de divulgación de la VICH con el objetivo de adoptar y utilizar directrices internacionales armonizadas relativas a los requisitos técnicos para el registro de productos médicos veterinarios.

6. Los Países Miembros de la OIE mejoren la legislación veterinaria y la educación, cuando sea necesario, con el fin de facilitar la implementación de las normas y directrices de la OIE y del Codex Alimentarius relacionadas con la resistencia a los antimicrobianos y la vigilancia veterinaria del uso de los agentes antimicrobianos.
7. Los Países Miembros de la OIE inciten a los Organismos veterinarios estatutarios y a toda la profesión veterinaria a desarrollar, implementar y asegurar el cumplimiento de la ética y los códigos de buenas prácticas veterinarias, con una referencia particular a la prescripción y la aplicación de agentes antimicrobianos por parte de veterinarios y paraprofesionales suficientemente formados y bajo su autoridad.
8. Los Países Miembros de la OIE apliquen los principios del plan mundial de OMS sobre resistencia a los agentes antimicrobianos, desarrollado con el apoyo de la OIE, bajo los auspicios del enfoque «Una sola salud», principalmente a través del desarrollo de planes de acción nacionales con el posible apoyo de FAO y de OMS para el uso de agentes antimicrobianos en animales y manteniendo una estrecha colaboración con los responsables de salud pública.
9. La OIE continúe buscando apoyo de los donantes para la organización de seminarios de capacitación regionales para los puntos focales nacionales para los productos veterinarios con la participación de la FAO y la OMS en el marco de su colaboración tripartita. Igualmente invite a otros socios pertinentes para reforzar las capacidades en el plano nacional y regional para permitir la implementación de las normas intergubernamentales de la OIE y del Codex Alimentarius para combatir la resistencia a los antimicrobianos y apoyar las recomendaciones del plan de acción mundial de la OMS sobre la resistencia a los antimicrobianos.
10. La OIE refuerce su colaboración con las organizaciones internacionales, como la Organización Mundial de Aduanas y la Interpol, y las partes interesadas para combatir la falsificación de productos con el objetivo de garantizar el acceso a los agentes antimicrobianos de calidad comprobada.
11. Se promueva la investigación para mejorar las herramientas de diagnóstico rápido que se utilizan con animales y desarrollar alternativas al uso de agentes antimicrobianos en animales, incluyendo el desarrollo de vacunas y otras herramientas para las enfermedades prioritarias.

---

(Adoptado por la Asamblea Mundial de Delegados  
de la OIE el 26 de mayo de 2015 para una entrada en vigor  
el 30 de mayo de 2015)





## Normas, directrices y resolución de la OIE en materia de resistencia a los antimicrobianos y del uso de agentes antimicrobianos

La publicación compila una nota del director general de la OIE sobre los riesgos asociados con la utilización, a nivel mundial, de agentes antimicrobianos en los animales; las normas y directrices de la OIE en materia de resistencia antimicrobiana y el uso de agentes antimicrobianos que figuran en el *Código Sanitario para los Animales Terrestres*, el *Código Sanitario para los Animales Acuáticos* y el *Manual de las Pruebas de Diagnóstico y de las Vacunas para los Animales Terrestres*; la Lista OIE de agentes antimicrobianos importantes para la medicina veterinaria; sin olvidar la Resolución No. 26 «Combatir la resistencia a los agentes antimicrobianos y promover el uso prudente de agentes antimicrobianos en los animales», adoptada por la Asamblea Mundial de Delegados durante la 83.ª Sesión General en 2015.

Esta publicación ha sido elaborada como apoyo al Plan de Acción Global para la Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) que la OMS ha adoptado en colaboración con la FAO y la OIE.

