

Tratamiento con Medicamentos Veterinarios Antimicrobianos en animales para consumo, riesgos para la Salud animal y la Salud pública.

*Prof. Dr. Arturo Anadón DVM, PhD, DipECVPT,
-E.m<aranadon@gmail.com>

Resumen

Para la producción animal en cría intensiva, se necesita para el control de potenciales enfermedades, medicamentos veterinarios antibacterianos de uso profiláctico, metafiláctico y terapéutico. Los medicamentos antimicrobianos son de distintos orígenes, de diversas clases y mecanismos de acción y tienen diferentes formas y vías de administración. Los antimicrobianos tienen dos tipos de acciones: bactericida y bacteriostático; la integración farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) y la modelización de los fármacos antimicrobianos es el único enfoque racional para la optimización de la cura bacteriológica y para minimizar de emergencia de resistencia. Un tercer enfoque para clasificar la acción de los antimicrobianos de acuerdo a la cinética de muerte bacteriana es “concentración-dependiente”, “tiempo-dependiente” y “co-dependiente”. El uso prudente de antimicrobianos para preservar su eficacia y evitar las resistencias antibacterianas es de gran importancia. Cuando se administran los antimicrobianos a los animales de consumo se debe de respetar el tiempo de espera o de retirada. Este trabajo presenta la legislación relativa a los procedimientos comunitarios para la fijación de los límites de residuos de las sustancias farmacológicamente activas en los alimentos de origen animal. También presenta los riesgos para la sanidad animal y la salud pública de los antimicrobianos por la resistencia antibacteriana. Los

* Presidente de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de España y Catedrático del Departamento de Toxicología y Farmacología, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, 28040-Madrid, España

riesgos potenciales para la salud pública suelen ser de origen toxicológico, farmacológico, microbiológico e inmunológico.

ABSTRACT

For animal production in intensive farming, it is needed to control potential disease, veterinary antibacterial drugs of prophylactic, metaphylactic and therapeutic use.

Antimicrobial products are of different origins, classes and mechanisms of actions and have different forms and routes of administration. Antimicrobials products have two types of actions: bacteriostatic and bactericidal; PK / PD integration (PK / PD) and modeling and antimicrobial drugs is the only rational approach to the optimization of bacteriology cure emergency and to minimize resistance. A third approach is to classify drugs according to the type of killing action as time-dependent, concentration-dependent or co-dependent. The prudent use of antimicrobials to preserve its effectiveness and avoid antibacterial resistance is of great importance. When food animals are administered with antimicrobial products should respect the withdrawal period. This paper presents the legislation concerning Community procedures for the establishment of maximum residue limits of pharmacologically active substances in foodstuffs of animal origin. It also presents risks to animal and public health by antimicrobial resistance. The potential risks to public health are generally of toxicological, pharmacological, microbiological and immunological origin.

Introducción

La alimentación humana en estos últimos años ha ido dando un giro muy importante hacia la calidad y seguridad de los alimentos y su objetivo está en la producción de alimentos que no comprometan la salud del consumidor. Conscientes de esta inquietud, los consumidores se suelen informar sobre las formas y modos de la producción de los animales de consumo, y saber cómo y dónde se producen los alimentos así lo demuestra la creciente demanda de productos alimenticios de animales criados según normas de bienestar animal; es cierto que aquellos productos alimenticios con mejores signos de calidad y seguridad son los que suscitan mayor demanda en razón de las garantías que ellos proporcionan.

La evolución de nuestra ganadería en un sentido de industrialización destinada a suministrar mejores y más productos alimenticios, constantes y seguros, ha pasado necesariamente por un mejor conocimiento del animal y de su medio ambiente. Para alcanzar unos óptimos rendimientos, se han puesto en práctica mejoras en la genética, alimentación, manejo de las explotaciones y también en el tratamiento de las patologías de los animales.

El enfoque “del establo a la mesa” de la seguridad alimentaria tiende a vincular toda la cadena de producción alimentaria, desde los piensos animales y la cría de los mismos hasta el momento en que el alimento se sirve en la mesa al consumidor. La política de la UE protege la salud a lo largo de toda la cadena agroalimentaria, cada etapa del proceso de producción desde

el campo hasta el consumidor, previene la contaminación de los alimentos y fomenta la higiene, la información alimentaria, la salud de los animales y el bienestar de estos. La legislación alimentaria de la UE engloba una gran variedad de cuestiones relacionadas con la alimentación en general y con la seguridad alimentaria en particular, entre ellas la información alimentaria y el bienestar de los animales. Abarca: En acuicultura, las formas de administración de medicamentos veterinarios utilizadas con más frecuencia son: tratamientos a través del pienso y del agua (baño-inmersión) y la administración parenteral (intramuscular, intraperitoneal y en seno dorso-medial).

De las clases de medicamentos veterinarios mas usados están los antimicrobianos. Estos, son medicamentos que se emplean para tratar enfermedades causadas por microorganismos. El término “antibiótico” solo se refiere compuestos naturales de origen microbiano que tienen la capacidad de inhibir el crecimiento o destruir las bacterias u otros microorganismos. Sin embargo el término se usa como sinónimo de cualquier agente antimicrobiano. Los agentes antimicrobianos se producen de forma natural por microorganismos o pueden ser obtenidos por síntesis o por semisíntesis.

El triángulo terapéutico como complejo multifactorial que describe la terapéutica antibiótica abarca al hospedador, la bacteria y el antibiótico elegido. El concepto central de la acción antibiótica es la toxicidad selectiva, es decir, el crecimiento del microorganismo patógeno es selectivamente inhibido, o lo destruye, sin alterar a las células del hospedador. El antibiótico ideal no debería tener ningún efecto indeseable sobre el paciente, solo debería ser nocivo para el microorganismo patógeno.

Los antimicrobianos tienen dos tipos de acciones: (1) Bactericida: como las penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, polimixinas; (2) Bacteriostático: cuando inhibe el crecimiento y la multiplicación de la bacteria como son las tetraciclinas, macrólidos, lincomicinas, sulfamidas. Los antimicrobianos bacteriostáticos a diferencia de los bactericidas necesitan indispensablemente de mecanismos de defensas naturales. Por ello, siempre que sea factible, se deben utilizar antimicrobianos bactericidas en infecciones graves, o cuando están debilitadas las defensas del organismo infectado por una enfermedad del sistema inmunitario, una enfermedad debilitante, o el paciente esté sometido a un tratamiento con fármacos inmunosupresores (por ejemplo, glucocorticoides) (Anadón y Martínez-Larrañaga, 1996). Si se suprime la administración de un bacteriostático, el microorganismo puede reemprender su vida normal.

La integración farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) y la modelización de los fármacos antimicrobianos es el único enfoque racional para la optimización de la cura bacteriológica y para minimizar de emergencia de resistencia. La cinética de muerte bacteriana describe la actividad de un antibiótico mediante la enumeración de las bacterias supervivientes a intervalos de tiempo definidos, y se expresa mediante una curva que indica el logaritmo (base 10) del número de unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro de cultivo bacteriano *versus* tiempo (“*time killing curve*”). Un antibiótico concentración-dependiente (por ejemplo aminoglucósidos, fluoroquinolonas, polimixinas) es aquel cuya velocidad de muerte bacteriana aumenta con la concentración, hasta el punto de originar la muerte de casi totalidad de la población bacteriana desde las primeras horas de contacto.

La actividad bactericida de un antibiótico “tiempo-dependiente” (por ejemplo, beta-lactámicos, lincosamidas, sulfonamidas) no está relacionada, con la concentración del antibiótico, sino con la duración de su exposición. En la actividad co-dependiente, su eficacia depende tanto de la concentración como del tiempo, aunque uno de estos parámetros puede dominar sobre el otro pero ambos son determinantes de la eficacia del antimicrobiano (por ejemplo, tetraciclinas, nuevos macrólidos) (Anadón y Martínez-Larrañaga, 1996). Generalmente, la integración farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) está basada en el valor MIC para el agente patógeno y la concentración de fármaco no unida (libre) en el plasma del hospedador. Las dosis de antibacterianos tiempo-dependiente que muestran un efecto post-antibiótico (PAE) no significativo (por ejemplo, los beta-lactámicos) generalmente se evalúan teniendo en cuenta que las concentraciones plasmáticas estén por encima de la MIC durante el intervalo de la dosis o al menos en el 50-80% del intervalo de dosis ($T > MIC$). Los medicamentos antimicrobianos tiempo-dependientes que tienen un PAE prolongado (por ejemplo, macrólidos) la integración PK/PD se evalúa generalmente sobre la base del área bajo la curva concentración frente al tiempo dividido por el valor MIC del patógeno (AUC/MIC). Los medicamentos antimicrobianos que están relacionados con la muerte concentración-dependiente la integración PK/PD puede describirse por la AUC/MIC o por las concentraciones máximas del fármaco divididas por el valor MIC (C_{max}/MIC ; p.e., aminoglicósidos, fluoroquinolonas, polimixinas) (valor razón $> 10-12$). Los fármacos antimicrobianos co-dependientes la integración PK/PD se describe por la razón AUC_{24h}/MIC con un valor $>$

125h. Hasta hoy en día, las discusiones sobre la predicción PK/PD se han centrado en las relaciones PK/PD evaluadas en el estado estacionario de las concentraciones del antimicrobiano. Además, los estudios *in vitro* generalmente basan las evaluaciones en las concentraciones simuladas en el estado estacionario.

Los medicamentos antimicrobianos de amplio espectro como las tetraciclinas, fenicoles y sulfamidas + trimetoprim, actúan sobre bacterias Gram-positivas, Gram-negativas, y micoplasmas; las de espectro dominante frente a bacterias Gram-positivas como los beta-lactámicos, actúan frente a bacterias Gram-negativas como es el caso de la amoxicilina y cefalosporinas) y macrólidos]; las de espectro dominante frente a bacterias Gram-negativas como los polipéptidos, solo para bacterias Gram-negativas; aminósidos [con espectro frente a bacterias Gram-positivas como es el caso de la gentamicina, y para micoplasmas como es el caso de la espectinomicina], y las quinolonas [con espectro frente a bacterias Gram-positivas y micoplasmas como es el caso de las fluoroquinolonas].

Los tratamientos terapéuticos se suelen llevar a cabo en animales que están enfermos e incluye el tratamiento, control y prevención de la enfermedad bacteriana. Los animales se pueden tratar de forma individual pero es a menudo más eficaz si se tratan grupos enteros medicándolos a través del alimento o del agua de bebida. Para algunos animales, como las aves y peces, la medicación en masa es el único tratamiento factible. Ciertos procedimientos de medicación en masa, denominados de “metafilaxis” es decir, es una forma de profilaxis, que tiene como objetivo tratar los animales enfermos mientras que se

medican otros animales en el grupo para prevenir la enfermedad e implica la administración de antimicrobianos durante periodos cortos de tiempo. Tratamientos profilácticos con antimicrobianos se usan también durante el periodo de alto riesgo para una determinada enfermedad infecciosa (por ejemplo, después del destete o transporte). La profilaxis, es la parte de la medicina preventiva que se dedica al conjunto de medidas individuales y generales para evitar la aparición de enfermedades. Los datos del año 2013 sobre “Vigilancia Europea del Consumo de Antimicrobianos Veterinarios (ES-VAC)” en la Unión Europea mostraron que las premezclas, y las formas medicamentosas polvo oral y solución oral comprenden el 91,5% de las ventas de antimicrobianos (mg/PCU) para los animales. Aunque parte de este uso se dedica al tratamiento de animales clínicamente enfermos, también se reconoce que una gran proporción es para la metafilaxis de la enfermedad. Se reconoce la necesidad de practicar la metafilaxis para minimizar las consecuencias que tienen sobre la salud del rebaño o manada aquellas enfermedades que son altamente contagiosas y graves; sin embargo, tales indicaciones deben ser siempre plenamente justificadas sobre la base de argumentos clínicos y epidemiológicos. El uso preventivo de los medicamentos veterinarios antimicrobianos sólo debe considerarse en situaciones en las que el riesgo de infección es muy alto y las consecuencias son graves; o como parte de programas de erradicación reconocidos. Los antimicrobianos nunca deben utilizarse preventivamente para compensar deficiencias en los sistemas de cría o por falta de bioseguridad.

Uso Prudente de los Antimicrobianos

El uso prudente de antimicrobianos para preservar su eficacia durante un largo periodo de tiempo en cualquier especie animal es aspecto de gran importancia. Varias organizaciones incluyendo la OMS han desarrollado principios de uso prudente de antimicrobianos (WHO, 2000). Ejemplos incluyen: los requerimientos para el diagnóstico adecuado, los resultados de los ensayos laboratoriales, y la prescripción veterinaria, seguido de dosis adecuadas, uso de las buenas practicas en agricultura, uso de alternativas para antibióticos (por ejemplo, vacunas) y limitación de uso de antimicrobianos para la promoción del crecimiento y la profilaxis de enfermedades.

No existen definiciones delimitadas de “prudente” y “racional” en relación con el uso de antimicrobianos. Ambos términos son más o menos sinónimos pero con ligeras diferencias. Se usan frecuentemente para sugerir una actitud responsable en el uso de antimicrobianos con el fin de minimizar el desarrollo y propagación de la resistencia antimicrobiana mientras que se maximiza la eficacia terapéutica. El uso prudente tiene como fin reducir el uso de antimicrobianos con especial énfasis al uso relativo de fármacos de amplio espectro y críticamente importantes. El uso racional se refiere a la administración racional de antimicrobianos con el objetivo de optimizar la eficacia clínica mientras que se minimiza el desarrollo de resistencia.

Dado que los antimicrobianos son imprescindibles para garantizar la salud de los animales, se han desarrollado normas y recomendaciones para su uso adecuado en los casos estrictamente necesarios y evitar así en la medida de lo posible la aparición de resis-

cias. Los antimicrobianos son agentes terapéuticos de mucho valor para el hombre y para los animales. Puesto que los antimicrobianos son imprescindibles para garantizar la salud de los animales, es necesario que se uso se lleve a cabo de acuerdo con las normas estrictas que han sido enunciadas por distintas organizaciones, y que podemos resumir en las siguientes líneas de utilización:

- 1) Los antimicrobianos tienen una utilidad limitada por el tipo de microorganismo, de forma que: (a) sólo se deben prescribir en infecciones producidas por bacterias y cuando dichas bacterias sean sensibles al antimicrobiano; ello implica que el proceso debe ser correctamente diagnosticado y que la sensibilidad de la bacteria debe estar comprobada; y (b) se debe de emplear el antimicrobianos de espectro más estrecho y más antiguo entre los posibles.
- 2) Los antimicrobianos deben administrarse siguiendo estrictamente las condiciones de autorización (la ficha técnica del producto) de cada medicamento veterinario: Utilización de la dosis y las pautas específicas de administración del medicamento y respetando el tiempo de retirada establecido para cada medicamento. Hay que tener en cuenta que si se varían las condiciones de administración, el veterinario debe establecer un nuevo tiempo de espera, porque ya el del prospecto puede dejar de ser válido.
- 3) Los antimicrobianos : No se pueden emplear como sustitutivos de las buenas prácticas de manejo e higiene de los animales y se debe promover la instauración de las técnicas de prevención de enfermedad basadas en el empleo de vacunas.

- 4) Los antimicrobianos pueden generar problemas de salud pública, que se podrán minimizar si se respetan los tiempos de espera, si se realizan procedimientos de gestión de residuos ganaderos y si solamente se utilizan en procesos en los que esté garantizada su eficacia.

Utilización prudente de los antimicrobianos en medicina veterinaria

La utilización adecuada de los antimicrobianos en la medicina humana y veterinaria es uno de los principales ámbitos de la política de la UE pertinentes para abordar el problema de la resistencia a los antimicrobianos. Los antimicrobianos son esenciales para la atención médica y la salud de los animales. La utilización de antimicrobianos (por ejemplo, en medicina humana y medicina veterinaria) puede comportar el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos. El riesgo aumenta si los antimicrobianos se utilizan de manera inadecuada, por ejemplo, sin objetivos concretos (como la medicación masiva o la utilización en microorganismos no susceptibles), en dosis subterapéuticas, repetidamente o durante períodos de tiempo inadecuados. Los principios generales para la utilización prudente de los antimicrobianos deben aplicarse sistemáticamente en las granjas y en las consultas veterinarias.

La utilización de los antimicrobianos debe ser muy prudente, racional y selectiva. maximizando así el efecto terapéutico y reduciendo al mínimo la resistencia a los antimicrobianos. Teniendo en cuenta la resistencia cruzada y la co-resistencia, que implican que cualquier tipo de exposición a antimicrobianos hace que aumente la resistencia a los mismos, el resultado final de su uso debe ser una reducción

general de la utilización de los antimicrobianos, sobre todo, limitando su administración a casos en los que sean realmente necesarios. En estas situaciones, los antimicrobianos deben utilizarse como tratamiento específico y en función del diagnóstico clínico y con base en los resultados de antibiogramas y utilizando un antimicrobiano de espectro tan limitado como sea posible.

La estrategia se orienta a reducir el uso de antimicrobianos mediante la prevención de las enfermedades e infecciones de los animales principalmente mediante la bioseguridad, el seguimiento de buenas prácticas de producción y gestión y la aplicación de programas de control de enfermedades integrados para reducir al mínimo la aparición de enfermedades y erradicar las enfermedades endémicas.

En general, las medidas preventivas para reducir la utilización antimicrobianos en todas las especies (CE, 2015): Medidas de bioseguridad e higiene: 1) mantener ropa y botas separadas para cada unidad; limitar el acceso; habilitar instalaciones para lavado y desinfección, cerca del lugar de trabajo; garantizar una rápida retirada de cadáveres e impedir el acceso a los mismos; organizar el sistema de entrada y salida de todos los animales al mismo tiempo en cada unidad; seguir un calendario estricto de limpieza y desinfección; y realizar controles de desinfección regulares; (2) elaborar y aplicar protocolos adecuados en forma sistemática 3); Adecuar la infraestructura de los sistemas de producción: condiciones de alojamiento, ventilación y factores ambientales adecuadas para los animales, instalaciones apropiadas e higiénicas en estabulación y para el transporte; (4) establecer sistemas de producción integrados que eviten la necesidad de comprar y mezclar

poblaciones animales y transportar animales en un estado de enfermedad desconocido; (5) evitar situaciones de estrés que puedan debilitar el sistema inmunológico de los animales y aumentar su susceptibilidad a las infecciones, por ejemplo, limitar el transporte de los animales, reducir al mínimo el tiempo de transporte y garantizar que se respete la densidad de población animal recomendada; (6) aplicar otros tratamientos zootécnicos que reduzcan al mínimo las enfermedades y reduzcan la utilización de antimicrobianos; (7) Diseñar y aplicar planes de salud específicos para evitar tratamientos profilácticos con antimicrobianos. (8) aplicar programas de vacunación; (9) utilizar alternativas a los antimicrobianos científicamente probadas, eficaces y seguras; (10) utilizar solo piensos y agua seguros y de alta calidad; (11) capacitar y orientar a los granjeros para adoptar medidas preventivas eficaces, a mejorar los niveles de salud y bienestar animal y a hacer un seguimiento de los agentes patógenos y su sensibilidad en el rebaño, con el objetivo de garantizar la utilización basada en pruebas de los antimicrobianos en rebaños individuales de acuerdo con los principios de utilización prudente establecidos en estas directrices.

Residuos de Medicamentos Veterinarios en Alimentos

Un gran número de medicamentos veterinarios se utilizan durante la cría de los animales para consumo. Cuando se administran se debe de respetar la dosificación, la vía de administración y la duración del tratamiento prescrito por el veterinario. El veterinario es quien según parámetros establecidos, determinará la dosis y vía de aplicación del medicamento. La administración de dosis superiores o inferiores de las prescritas, así como una

duración o vía de aplicación del medicamento distinta de la prescrita, no sólo puede ser inútil y antieconómico, sino que además puede ser un peligro para la salud pública y la sanidad animal. También se respetará el tiempo de espera establecido por el veterinario en la receta. Los tiempos de espera vienen indicados en el prospecto de los medicamentos, pero determinadas circunstancias como asociaciones con otros medicamentos, dosis o vías de aplicación distintas a las del prospecto harán que sea necesario que el tiempo de espera lo determine el veterinario adquiriendo responsabilidad. Si estos tiempos no se respetan, además de aumentar el riesgo de resistencias bacterianas en las personas, se pueden desencadenar en ellas procesos alérgicos de consecuencias muy graves. Los residuos no sólo tienen importancia desde el punto de vista de salud pública sino que también tienen interés por su impacto en el ambiente. Es esencial que todos los tratamientos se anoten en el registro correspondiente de la explotación.

Los antimicrobianos siempre deben usarse bajo receta veterinaria. El veterinario es el único especialista autorizado para recetar medicamentos para ser administrados a los animales.

El propósito principal de la legislación veterinaria en la Unión Europea es la protección al consumidor frente a la peligrosidad o riesgo que pueden presentar los residuos de sustancias xenobióticos en los productos de origen animal. Toda la reglamentación de la Unión Europea referente a los residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal ha sido objeto de un esfuerzo importante de armonización. El objetivo que pretende esta Reglamentación es doble, por una parte asegurar un mismo nivel de protección de la salud en el conjunto

de la Unión Europea y por otra parte eliminar los obstáculos sanitarios para liberalizar los intercambios de los alimentos de origen animal (Anadón et al., 2011).

El Reglamento del Consejo (CEE) No. 2377/90 del Consejo, de 26 de junio de 1990, por el que se establece un procedimiento comunitario de fijación de los límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal (DO L 224, 18.8.1990). El Artículo 6 (1) de la Directiva del Consejo y del Parlamento 2001/82/EC, señala que un medicamento veterinario no podrá ser objeto de una autorización de comercialización con vistas a su administración a una o varias especies productoras de alimentos, a menos que las sustancias farmacológicamente activas en él contenidas figuren en los anexos I, II o III del Reglamento (CEE) No. 2377/90.

En el Reglamento del Consejo (CEE) No. 2377/90 se contemplan 4 Anexos para los principios activos componentes de los medicamentos veterinarios:

- **Anexo I:** incluye aquellos principios activos con LMR establecidos.
- **Anexo II:** incluye aquellos principios activos que no necesitan fijarse sus LMR.
- **Anexo III:** incluye aquellos principios activos con LMR provisionales establecidos.
- **Anexo IV:** incluye los principios activos que no pueden fijarse un LMR porque cualquier nivel de residuos es peligroso.

El Reglamento (CE) No 470/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de mayo de 2009 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la fijación de los límites de

residuos de las sustancias farmacológicamente activas en los alimentos de origen animal, ha derogado el Reglamento (CEE) No 2377/90 del Consejo y ha modificado la Directiva 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) No 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (DOCE L 152, 16.6.2009) y todas las sustancias farmacológicamente activas previamente listadas en los Anexos del Reglamento (CEE) No 2377/90 han sido ahora incluidas en el Reglamento (UE) No 37/2010 de la Comisión de 22 de diciembre de 2009 relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos (LMR) en los productos alimenticios de origen animal (DOCE L 15, 20.1.2010).

De acuerdo con el Reglamento (CE) núm. 470/2009 de 6 de mayo de 2009, los residuos de sustancias farmacológicamente activas son todas las sustancias farmacológicamente activas, expresadas en mg/kg o µg/kg sobre la base del peso en fresco, ya sean sustancias activas, excipientes o productos de degradación, y sus metabolitos que permanezcan en los alimentos obtenidos a partir de animales; y los animales productores de alimentos son los animales criados, mantenidos, sacrificados o recogidos con el fin de producir alimentos. Por otro lado, el Reglamento (UE) núm. 37/2010 de la Comisión de 22 de diciembre de 2009, relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación, por lo que se refiere a los LMR en los productos alimenticios de origen animal (DOUE L 15, 20 enero 2010), todas las sustan-

cias farmacológicamente activas y su clasificación con respecto a los LMR se incorporan ahora en un Anexo por orden alfabético que contiene dos cuadros separados: uno para las *sustancias autorizadas*, antes enumeradas en los Anexos I, II y III del Reglamento (CEE) núm. 2377/90, y otro para las *sustancias prohibidas*, enumeradas antes en el Anexo IV de dicho Reglamento. El cuadro de sustancias autorizadas incluye: sustancia farmacológicamente activa, residuo marcador, especie animal, LMR, tejidos- diana, otras disposiciones (con arreglo al artículo 14.7 del Reglamento (CE) núm. 470/2009) y clasificación terapéutica. El cuadro de sustancias prohibidas incluye: la sustancia farmacológicamente activa y el LMR (no puede establecerse LMR).

El límite máximo de residuos (LMR) para un medicamento veterinario se define como el contenido máximo de residuos resultantes de la utilización de un medicamento veterinario (expresado en mg/kg, ppm o µg/kg, ppb sobre la base del peso del alimento de origen animal en fresco) permitido en la Unión Europea, es decir reconocido como nivel admisible en un producto alimenticio. El LMR se expresa en términos de niveles de fármaco inalterado o en términos de niveles de un metabolito marcador, si se conoce el porcentaje del metabolito marcador formado a partir del compuesto inalterado (Anadón y Martínez-Larrañaga, 1999, Anadón et al., 1999a, Anadón et al., 1999b). La función principal del establecimiento del LMR es que pueda calcularse un tiempo de espera, que asegure que los productos de origen animal sean seguros para ser consumidos. Estos tiempos de espera, se indican sobre el material de acondicionamiento de los medicamentos, y deben ser respetados entre el tratamiento y sacrificio de los animales.

Riesgos para la salud animal y pública:

La resistencia antibacteriana es un problema de salud pública tanto en medicina humana como en medicina veterinaria. Es preocupante el riesgo potencial que se puede inducir por el uso terapéutico de compuestos antimicrobianos en los animales productores de alimentos por su eventual contribución a una presión selectiva sobre los microorganismos del tracto intestinal, y que a su vez pueden conducir a serias implicaciones médicas. Este hecho, ha sido el núcleo de muchos estudios científicos y ha sido debatido en numerosas reuniones y comités (Anadón y Martínez-Larrañaga, 1999, Anadón et al., 1999a, Anadón et al., 1999b). El uso de antimicrobianos en veterinaria y agricultura contribuye a la presión selectiva, a reservorios de resistencia y a vías de transmisión.

Cuando se aplica un antibiótico para destruir bacterias causantes de una enfermedad, también se eliminan otras bacterias benéficas que viven en el intestino y otros sistemas orgánicos y que son imprescindibles para garantizar su correcto funcionamiento. Las bacterias beneficiosas controlan el crecimiento de las bacterias dañinas, pero cuando se destruyen las beneficiosas su lugar puede ser ocupado por bacterias perjudiciales resistentes a los antimicrobianos, aumentando así su población. Las bacterias perjudiciales así seleccionadas, no solamente son resistentes al antimicrobiano que se aplica sino también pueden serlo a otros antimicrobianos. Para agravar aún más la situación, aunque las bacterias que en un momento dado son resistentes a los antimicrobianos no sean dañinas para los animales o para las personas, pueden transmitir esta resistencia a otras bacterias que sí lo sean y cuando éstas causen la enfermedad en nues-

tros animales o en los humanos, los antimicrobianos ya no podrán actuar sobre estas bacterias.

Un número de bacterias patógenas para el hombre tienen reservorios animales, y pueden transmitirse por: alimentos contaminados, por exposición a partir de animales portadores, o por factores ambientales contaminados. Las personas comparten un número de agentes patógenos con los animales productores de alimentos (pueden ser patógenos o benignos) y a menudo la resistencia en el hombre se atribuye al uso de antimicrobianos en medicina veterinaria. Se conoce que aproximadamente el 75% de las nuevas enfermedades humanas que han ido apareciendo en las últimas décadas son de tipo zoonótico, esta era también se caracteriza por una mayor convergencia entre los programas, responsables y organizaciones de salud pública y sanidad animal. Ciertos antimicrobianos pueden contribuir a la prevalencia de plásmidos, y la resistencia cromosómica en bacterias que infectan a los humanos y animales. Aun admitiendo que el uso de antimicrobianos en sanidad animal pudiera tener únicamente una influencia marginal sobre el desarrollo de la resistencia global, las medidas encaminadas a la aparición limitada de resistencias son muy importantes para prolongar y salvaguardar la vida útil de todos los medicamentos antimicrobianos, en medicina animal y humana. Para restringir la evolución de la resistencia, necesitamos reducir la presión selectiva de la presencia de antimicrobianos. Esto es especialmente importante para ciertos tipos de antimicrobianos de nueva generación, por ejemplo las fluoroquinolonas (Anadón, 1992) y cefalosporinas de 3ª y 4ª generación ambas clases de antimicrobianos son antibióticos críticos para la medicina humana. El análisis molecular de los

genes de resistencia a antimicrobianos, los plásmidos y los transposones, ha demostrado que se encuentran elementos idénticos en animales y en humanos. El fenómeno se aplica a bacterias patógenas (vehiculadas por los alimentos), oportunistas y comensales; el uso de antimicrobianos en medicina veterinaria, similar a su uso en agricultura y acuicultura, selecciona bacterias resistentes. Estas bacterias se liberan en el medio ambiente, donde pueden ser fácilmente puestas de manifiesto, en las heces animales. Los productos alimenticios específicos, el agua y el contacto directo pueden propagar estas bacterias desde la microflora animal a la microflora humana. La eliminación de los determinantes de resistencia a partir de estas microfloras es lenta, particularmente si no hay reservorio de disponibilidad de las bacterias susceptibles a recolonizar el animal hospedador. El aumento emergente y constante en la aparición de bacterias que son resistentes a múltiples antimicrobianos se ha convertido en una amenaza para la salud pública a nivel mundial debido a la falta de opciones terapéuticas para el tratamiento de ciertas infecciones en los seres humanos. Después de estar expuesto a una sustancia antimicrobiana de forma repetida, los microorganismos pueden sufrir cambios que se traducen en su muerte o se inactivan por los tratamientos.

Se reconoce mucho la importancia del medio ambiente como un reservorio de genes de resistencia a los antimicrobianos. El uso de antimicrobianos en animales, incluso en la acuicultura, conduce a la contaminación del medio ambiente, tanto con antimicrobianos como con bacterias resistentes. La presencia de antimicrobianos en el medio ambiente ejerce una presión selectiva para los genes de resistencia en las bacterias en una variedad de ecosistemas

incluyendo animales, seres humanos y plantas. El movimiento de estos genes de resistencia entre los diferentes ecosistemas es extremadamente complejo y requiere más investigación. Se reconoce que hay que hacer una mayor consideración a la contribución del uso de antimicrobianos veterinarios al resistoma medioambiental.

Los riesgos potenciales para la salud pública que pueden conllevar los residuos de agentes químicos en los productos alimenticios suelen ser de origen toxicológico, farmacológico, microbiológico e inmunológico. Los riesgos toxicológicos se relacionan con las acciones toxicológicas (es decir, mutagenicidad, carcinogenicidad, toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo). Los riesgos farmacológicos se relacionan con las acciones farmacológicas (por ejemplo efectos cardiovasculares/renales debidos a una hiper / hipotensión) y suelen ayudar a comprender los fenómenos toxicológicos ya que a veces estos efectos pueden ser el resultado de respuestas farmacológicas exageradas. Los residuos de antimicrobianos, por ejemplo, conllevan además riesgos microbiológicos e inmunopatológicos así como tecnológicos (Anadón et al., 1999a, Anadón et al., 1999b).

En definitiva, cada día más, las agencias reguladoras y de salud pública caminan hacia la categorización de los antibióticos con respecto a su importancia para la salud humana como una vía para evaluar y gestionar el riesgo. La FDA de los EE.UU. y la Organización Mundial de la Salud son algunas de las organizaciones que han desarrollado tales listados de categorización. El criterio usado para llevar a cabo la categorización varía, pero en general incluye la importancia de los medicamentos para tratar las enfermedades graves en humanos, la disponibilidad

de tratamientos alternativos deseables, y la utilidad de los medicamentos para el tratamiento de infecciones entéricas en el hombre. El principal objetivo es identificar a los antibióticos de importancia crítica para la salud humana.

La exposición inadecuada, se refiere a las condiciones bajo las que la exposición no es suficiente para originar la muerte (o inhibir) las mutantes o bacterias de primer-paso con sensibilidad frontera (en el límite). La exposición inadecuada conduce a la ampliación de subpoblaciones resistentes a fármacos. La resistencia antimicrobiana se puede describir como un continuo, que van desde esas situaciones donde la eficacia se puede recuperar por un incremento en la exposición (denominada resistencia relativa) a esas situaciones donde no se puede lograr una respuesta al agente antimicrobiano por un incremento en la exposición (definida como alto-nivel de resistencia).

Valores Guía para límites de Exposición Basados en los Criterios de Salud:

Estos valores guía proporcionan información cuantitativa procedente de la determinación del riesgo, y permite a los gestores del riesgo tomar decisiones para proteger la salud. Estos valores se calculan a partir de la determinación de la relación dosis-respuesta para las variables de valoración más importantes en las especies de mayor relevancia. El primer método, para calcular los valores guía para límites de exposición basados en criterios de salud es definir el *no observed adverse effect level*, NOAEL o, algunas veces, el *lowest observed adverse effect level*, LOAEL) como punto de partida. El otro método es utilizar el límite inferior del intervalo de confianza unilateral de la dosis de referencia (*benchmark dose lower confi-*

dence limit, BMDL) (BMDL10, límite de confianza del 95% sobre la BMD – modelización de la dosis-respuesta- para un 10% de respuesta u otro parámetro de dosis apropiado) como punto de partida para calcular un valor guía o un margen de exposición (MoE, *margen of exposure*). En el caso de los residuos de medicamentos de uso veterinario en los alimentos, el valor guía es la ingestión diaria admisible (ADI, *acceptable daily intake*). Habitualmente, se establece la ADI en base al NOAEL más bajo relevante en las especies más sensibles. La ADI se expresa en cantidad (por ejemplo, mg) por kilogramo de peso corporal, habitualmente como un intervalo que va de 0 a un límite superior. Para determinar la ADI para el hombre, el NOAEL se divide por un factor de seguridad o de incertidumbre que tiene en cuenta el tipo de efecto, su gravedad y/o reversibilidad, y los problemas de variabilidad entre las especies y dentro de ellas. Los factores de seguridad que se aplican suelen ser de 10, 100 o superiores. Cuando se dispone de toxicidad observado en el hombre generalmente se aplica un factor de seguridad reducido, en general de 10 (Anadón et al., 1999). La expresión de la ADI por lo general es numérica y se usa sólo una cifra significativa. Cuando se calcula una dosis de referencia aguda (ARfD o *acute reference dose*), se refiere a una estimación de la cantidad de una sustancia presente en los alimentos (expresada con respecto al peso corporal) que se puede ingerir en un periodo de igual o inferior a 24 horas sin que se aprecie un riesgo para la salud del consumidor (Anadón et al., 2011).

Los LMR o MRL (*maximum residue levels*) para los residuos de medicamentos veterinarios en productos de origen animal, se basan en la ADI y en la información de la distribución de los residuos en los tejidos comestibles

de los animales de consumo. La TMDI (*theoretical maximum daily intake*) se estima usando el paquete de consumo en fresco para productos de origen animal indicado en la Tabla 5; no se tiene en cuenta los efectos industriales o de procesamiento domésticos sobre el contenido de residuos. Los residuos de medicamentos veterinarios incluyen los fármacos inalterados así como sus metabolitos. Los metabolitos se toman en consideración si son toxicológica-

mente relevantes, es decir, si están presentes en una considerable cantidad o tienen un potencial toxicológico o farmacológico. El LMR se expresa en términos de suma de niveles del fármaco inalterado y de su metabolito, si se conoce el porcentaje del metabolito formado a partir del compuesto padre (Anadón y Martínez-Larrañaga, 1999, Anadón et al., 1999a, Anadón et al., 1999b).

Tabla 1. Clases de antimicrobianos

CLASES ANTIMICROBIANOS	PROPIEDADES
Beta-lactámicos - <i>Penicilina natural</i> (benzilpenicilina)	Bactericida (muerte bacteriana tiempo-dependiente), ácidos fuertes, baja lipofiliidad, muchos Gram (+).
- <i>Aminopenicilinas</i> (ampicilina, amoxicilina)	Bactericida (muerte bacteriana concentración-dependiente), ácidos fuertes, Gram (+) y Gram (-),
- <i>Cefalosporinas</i> (ceftiofur, cloxacilina, dicloxacilina)	Bactericida (muerte bacteriana tiempo-dependiente), ácidos fuertes, muchos Gram (+) y Gram (-).
Polipeptidos (colistina)	Bactericida (muerte bacteriana concentración-dependiente), bases fuertes o polares, muy baja lipofiliidad, Gram (-).
Sulfonamidas (sulfadimidina, sulfamerazina, sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfadoxina, sulfadimetoxina, sulfaclopirazina, sulfaquinoxalina, sulfametoxipiridazina)	Bacteriostático (muerte celular tiempo-dependiente), ácidos débiles, lipofiliidad moderada/alta, Gram (+) y Gram (-), anticoccidial.
Derivados diaminopirimidina (trimetoprima)	Bactericida (muerte bacteriana tiempo-dependiente), bases débiles, lipofiliidad moderada/alta, Gram (+) y Gram (-).
Aminoglicosidos [apramicina, gentamicina, neomicina, estreptomina, kanamicina, aminosidina (o paromomicina)] dihidroestreptomina,	Bactericida (muerte bacteriana concentración-dependiente), bases débiles, baja lipofiliidad, principalmente Gram (-).

Tabla 2. Clases de Antimicrobianos

CLASES ANTIBIÓTICOS	PROPIEDADES
Tetraciclinas (clortetraciclina, doxiciclina, oxitetraciclina, tetraciclina)	Bacteriostática (muerte bacteriana co-dependiente), compuestos anfóteros, lipofilicidad alta (doxiciclina), Gram (+) y Gram (-).
Aminociclitales (espectinomina)	Bacteriostática, bases débiles, Gram (+) y Gram (-)
Lincosamidas (lincomicina)	Bacteriostática (muerte bacteriana tiempo-dependiente), bases débiles, lipofilicidad alta, Gram (+), <i>Mycoplasma</i>
Macrolidos (eritromicina, espiramicina, tilosina, tilvalosina, tilmicosina)	Bacteriostática (muerte bacteriana tiempo-dependiente), bases débiles, alta lipofilicidad (espiramicina), Gram (-), <i>Mycoplasma</i> .
Pleuromutilinas (tiamulina)	Bacteriostática (muerte bacteriana tiempo-dependiente), bases débiles, lipofilicidad alta, Gram (+) <i>Mycoplasma</i> .
Ortosomicinas (avilamicina)	Bacteriostática, Gram (+), lipofilicidad baja/moderada.
Quinolonas (danofloxacina, difloxacina, enrofloxacina, flumequina, sarafloxacina, ácido oxolínico)	Bactericida (muerte concentración-dependiente, alta lipofilicidad, Gram (+) and Gram (-)

Tabla 3. Formas de administración de Medicamentos Veterinarios

Orales	Comprimidos, emulsiones, gel, granulado, líquido, pasta, polvo oral, polvo para suspensión, polvo hidrosoluble, polvo premezcla, solución premezcla, solución acuosa.
Inyectables	Emulsión, implante SC, polvo inyectable, solución y suspensión extemporáneas
Tópicas	Polvo tópico, pomada, solución para unción dorsal continua y puntual.
Intramamarias	Pomada, suspensión IM, suspensión oleosa.
Intrauterinas	Suspensión, óvulos.

Tabla 4. Vías de administración de medicamentos veterinarios en animales

Oral	Vía pienso o agua de bebida. Directamente en la boca.
Intravenosa	
Intramuscular	
Subcutánea	
Pour on (aplicación tópica sobre la piel)	Soluciones para unción dorsal (continua y puntual)
Intramamaria.	Pomada suspensión IM, suspensión oleosa
Intrauterina.	Suspensión, óvulos

Tabla 5. Pasos a seguir en la fijación del MRL

1º	Toxicología
2º	NOAEL en el animal, mg/kg p.c.
3º	ADI para el hombre, mg/kg p.c., se establece teniendo en cuenta el factor de seguridad (10, 100 o superior)
4º	MRL, microgramo/kg o mg/kg, se establece teniendo en cuenta el peso corporal del hombre (60 kg) y la ingesta diaria alimentaria(*)
(*) <i>Grandes animales</i> : músculo 300 g, hígado 100 g, riñón 50 g, grasa 50 g (en caso de los cerdos, 50 g de piel + grasa en proporciones naturales; leche 1500 g <i>Aves</i> : músculo 300 g, hígado 100 g, riñón 10 g, piel + grasa 90 g en proporciones naturales; <i>huevos</i> 100 g <i>Pescado</i> : músculo 300 g + piel en proporciones naturales <i>Miel</i> : 20 g	

Referencias

1. ANADÓN, A. (1992). Les fluoroquinolones: aspects pharmacologiques et toxicologiques. **Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France** 65, 207-216
2. ANADÓN, A. (2006). The EU Ban of Antibiotics as Feed Additives (2006): Alternatives and Consumer Safety. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics** 29 (Suppl 1), 41-44.
3. ANADÓN, A. and BRUGÈRE, H. (2015). Chapter 77. Pharmacological considerations. In: **Manual of Poultry Diseases**. Co-editors-in-Chief: J. Brugère-Picoux & J.P. Vaillancourt. Edition Association Française pour l'Avancement des Sciences (AFAS), Paris, pp. 530-535. (ISBN: 2-908014-02-5 978-2-908014-02-0).
4. ANADÓN, A. y MARTÍNEZ-LARRAÑAGA, M.R. (1996). Terapéutica antiinfecciosa porcina. **Revista ANAPORC** 153 (XVI), 29-49.
5. ANADÓN, A. and MARTÍNEZ-LARRAÑAGA, M.R. (1999). Residues of antimicrobial drugs and feed additives in animal products: Regulatory aspects. **Livestock Production Science** 59 (2-3), 183-198.
6. ANADÓN, A., MARTÍNEZ-LARRAÑAGA, M.R., y MARTÍNEZ, M.A. (1999a). Residuos de medicamentos veterinarios en alimentos de origen animal (I). **Industria Farmacéutica** XIV (1), 113-118
7. ANADÓN, A., MARTÍNEZ-LARRAÑAGA, M.R., y MARTÍNEZ, M.A. (1999b). Residuos de medicamentos veterinarios en alimentos de origen animal (y II). **Industria Farmacéutica** XIV (2), 111-120
8. ANADÓN, A., MARTINEZ-LARRAÑAGA, M.R. and CASTELLANO, V. (2011). Chapter 10. Regulatory aspects for the drugs and chemicals used in food producing animals. In **Veterinary Toxicology**, Gupta, R.C (Ed.).. Second Edition. Elsevier/Academic Press, San Diego, CA, USA. pp. 135-157.
9. WHO (2000). WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food. WHO, Geneva, Switzerland.