

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES**

**ESCUELA DE CIENCIAS BIOLÓGICAS**

**Incidencia del uso de antimicrobianos en la producción de alimentos para el  
consumo humano**

**Monografía previa a la obtención del título de Licenciado en Ciencias  
Biológicas**

**MÓNICA PATRICIA DE LAS MERCEDES VIVANCO FREILE**

**Quito, 2016**

## **CERTIFICACIÓN**

Certifico que la Monografía de Licenciatura en Ciencias Biológicas, de la Sra. Mónica Vivanco de Mejía ha sido concluida de conformidad con las normas establecidas; por lo tanto, puede ser presentada para la calificación correspondiente.

Dra. Iliana Alcocer Negrete

Directora de la Monografía

Quito, 15 de abril de 2016

## TABLA DE CONTENIDO

1.	RESUMEN .....	1
2.	ABSTRACT .....	2
3.	INTRODUCCIÓN .....	3
4.	DESARROLLO TEÓRICO .....	5
4.1.	ANTECEDENTES .....	5
4.2.	LOS ANTIMICROBIANOS .....	8
4.2.2.	MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS .....	15
4.3.	USO DE ANTIMICROBIANOS EN ANIMALES .....	22
4.4.	USO DE ANTIMICROBIANOS COMO PROFILÁCTICOS Y COMO PROMOTORES DE CRECIMIENTO EN ANIMALES DE CRIANZA .....	23
4.5.	EL USO DE ANTIBIÓTICOS COMO PROMOTORES DEL CRECIMIENTO ANIMAL .....	29
4.6.	VINCULACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN ANIMALES CON LA GENERACIÓN DE BACTERIAS RESISTENTES .....	31
4.7.	LÍMITE MÁXIMO RESIDUAL DE UN ANTIBIÓTICO .....	37
4.8.	BACTERIAS ANIMALES RESISTENTES EN LA POBLACIÓN HUMANA .....	43
4.9.	CAUSAS MÁS COMUNES DEL USO INADECUADO DE ANTIMICROBIANOS EN ANIMALES DE CRIANZA Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE RESISTENCIA.....	45
4.10.	BASES FISIOLÓGICAS DEL USO DE ANTIBIÓTICOS COMO PROMOTORES DE CRECIMIENTO: UNA EXPERIENCIA PRÁCTICA .....	47
4.11.	EL USO RACIONAL DE LOS ANTIMICROBIANOS EN ANIMALES DE CRIANZA.....	50
4.12.	MECANISMOS DE CONTROL DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN ANIMALES DE CRIANZA 52	
4.13.	CONSECUENCIAS DE LA SUSPENSIÓN DE ANTIBIÓTICOS COMO PROMOTORES DE CRECIMIENTO EN ANIMALES .....	53
5.	CONCLUSIONES .....	56
6.	BIBLIOGRAFÍA .....	63

## 1. RESUMEN

El uso de antibióticos como promotores de crecimiento en animales de crianza se ha convertido en un problema para la salud mundial. El consumo de antibióticos para mejorar el rendimiento en animales cuya carne y otros derivados están destinados a la alimentación humana resulta efectiva por cuanto, los antimicrobianos destruyen parte de la flora bacteriana normal del animal y permiten su engorde. Esta situación origina en el organismo animal una serie de eventos fisiológicos que se abordan también en el presente estudio. Sin embargo, quizás la situación más complicada y peligrosa se suscita al asociar el uso de los antibióticos con el desarrollo de bacterias resistentes que se pueden generar en el animal, pero que también pueden ser introducidas en el organismo humano por contaminación. Otro problema presente es la ingesta de residuos tóxicos con los alimentos producidos con antibióticos. En el presente trabajo se analizan brevemente los antibióticos, sus mecanismos de acción, las resistencias bacterianas, los medios de administración de antibióticos a los animales y los efectos a nivel fisiológico general y celular, así como las causas y consecuencias del uso sin control de antimicrobianos como promotores de crecimiento en la salud animal y especialmente humana. Se trata brevemente aspectos de regulaciones y normativas así como de las consecuencias de eliminar el uso de los antibióticos con el propósito expuesto.

**Palabras clave:** bacterias, antibiótico, resistencia, promotor de crecimiento

## 2. ABSTRACT

The use of antibiotics as growth promoters in animals of breeding has become a global health problem. The consumption of antibiotics to improve performance in animals whose meat and other derivatives are destined to human consumption is effective whereas, antimicrobial destroy part of the normal bacterial flora of the animal and allow its fattening. This situation originates in the animal body a series of physiological events which are also addressed in the present paper. However, perhaps the most complicated and dangerous situation arises to associate the use of antibiotics with the development of resistant bacteria that can be generated in the animal, but that can also be introduced into the human body by pollution. This problem is the intake of toxic waste with food produced with antibiotics. This paper briefly discusses antibiotics, their mechanisms of action, bacterial resistance, the means of administration of antibiotics to animals and the general physiological level and cellular effects, as well as the causes and consequences of the uncontrolled use of antimicrobials as growth promoters in animal and especially human health. It is briefly described aspects of regulations and standards as well as the consequences of eliminating the use of antibiotics in order to the exposed themes.

**Key Words:** bacteria, antibiotic, resistance, growth promoter

### 3. INTRODUCCIÓN

Para el año 2020, se estima que la población mundial alcanzará los 7 600 millones de habitantes. Las proyecciones indican que aproximadamente el 98% de ese crecimiento tendrá lugar en países en vías de desarrollo; además, la población urbana se duplicará, alcanzando los 3 400 millones.

Este crecimiento demográfico representa grandes problemas para los sistemas y la salud alimentaria mundial. Para aumentar la disponibilidad de alimentos requeridos habrá que extender las prácticas mejoradas de agricultura y ganadería; utilizar medidas para prevenir y controlar las pérdidas anteriores y posteriores a las cosechas; crear sistemas más eficientes de elaboración y distribución de los alimentos e introducir nuevas tecnologías como la biotecnología entre otras.

La creciente demanda exige cambios en la producción y comercialización de los alimentos lo que provoca una prolongación de la cadena alimentaria y aumenta la posibilidad de que se introduzcan o exacerben los peligros transmitidos por los alimentos.

El uso de antibióticos para el crecimiento de animales de crianza ha sido uno de los mecanismos usados para optimizar la producción de productos animales. En los últimos años, estudios de diferente índole demuestran el grave riesgo a la salud pública que estas acciones han provocado y seguirán provocando si no se corrige esta práctica adecuadamente.

Los antibióticos, cuyo descubrimiento ha salvado tantas vidas, también son causa de enfermedades y muerte al ser mal utilizados. Esta monografía analiza los mismos desde los inicios de su aplicación en medicina humana y veterinaria, sus mecanismos de acción y sus peligros. Se pretende explicar cómo las bacterias son capaces de pasar desde los animales al hombre y ocasionar en este último y en los mismos animales, resistencias que atentan contra la salud y la vida.

También se abordan las bases fisiológicas del uso de antimicrobianos en la cría de cerdos para tratar de entender lo que sucede en el cuerpo humano y corregir cualquier práctica riesgosa.

No son pocos los intentos por controlar, y en muchos casos prohibir, el uso de antibióticos para mejorar el rendimiento de la industria de cárnicos y productos derivados de animales. La Comunidad Europea ya ha generado un conjunto de normativas con este afán. Por su lado organismos internacionales como FAO, OMS, OPS, entre otros, también alertan ante estos peligros (OMS, 2008).

Se atisba además cuáles serían las consecuencias de suspender el uso de antibióticos como promotores de crecimiento en animales de crianza y se sugieren una serie de recomendaciones para el mantenimiento de la salud alimentaria relacionada con los tópicos tratados.

## 4. DESARROLLO TEÓRICO

### 4.1. ANTECEDENTES

La relación entre la administración de antimicrobianos a los animales destinados al consumo humano y el desarrollo de resistencias bacterianas tanto en seres humanos como en los mismos animales, es un tema que, desde hace algunos años, ha llamado la atención de la comunidad científica mundial. De hecho, esta se ha convertido en un problema de salud pública, ya que tiene consecuencias, en algunos casos, incluso letales. Cuando los agentes patógenos resistentes se introducen en la cadena alimentaria, a través del consumo de carne, leche, huevos e incluso miel, u otros, el organismo receptor puede enfermar a causa ya sea de residuos tóxicos o del ingreso de bacterias con distintos tipos de resistencias (OMS, 2001).

Los factores que inciden en la utilización de antimicrobianos en animales de crianza, ya sean terapéuticos, profilácticos o de estimulación del crecimiento, son complejos y las intervenciones necesarias deben realizarse de forma coordinada. El uso correcto de los antimicrobianos y de la contención de la resistencia es semejante, en sus principios básicos, a lo que se aplica en los seres humanos. La OMS emitió unos Principios Mundiales para la Contención de la Resistencia a los Antimicrobianos en los Animales Destinados al Consumo, en una reunión del año 2000 en Ginebra (FAO y OMS, 2003). Estos principios constituyen un marco de recomendaciones para reducir la administración excesiva e indebida de antimicrobianos a los animales destinados al consumo humano, con el fin de proteger su salud. Los antimicrobianos también se usan en

horticultura y acuicultura, pero sus riesgos para la salud humana son menos conocidos.

Los peligros de los microorganismos patógenos transmitidos por los alimentos se conocen desde hace muchos años. A comienzos del siglo XX ya se reconoció el riesgo de transmisión de la tuberculosis y la salmonelosis a través de la leche y una intervención temprana fue el control mediante la pasteurización (FAO y OMS, 2003). Así mismo, los problemas del botulismo se controlaron al aplicar calor a alimentos poco ácidos en contenedores herméticamente sellados (FAO y OMS, 2003). A pesar del conocimiento actual y de las precauciones que se toman, cada vez es más larga la lista de agentes patógenos transmitidos a través de los alimentos, con graves y persistentes consecuencias en la salud humana (FAO y OMS, 2003). Los alimentos contaminados son una causa importante de defunciones evitables y de carga económica en la mayor parte de los países. Persiste el desconocimiento acerca de las enfermedades de origen alimentario y sus repercusiones en la salud (FAO y OMS, 2003).

El costo económico producido por estas enfermedades es muy alto. En los Estados Unidos, las enfermedades humanas debidas a siete patógenos específicos han costado entre un mínimo de 6 500 millones de dólares EE.UU. y un máximo de 34 900 millones de dólares EE.UU (FAO, 1998). Los costos médicos y el valor de las vidas perdidas como consecuencia de cinco infecciones transmitidas por alimentos en Inglaterra y Gales se estimaron en el Reino Unido en un total de 300-700 millones de libras esterlinas anuales en 1996 (FAO, 1998). El costo de un total estimado de 11 500 casos diarios de intoxicación alimentaria en Australia se calcularon en 2 600 millones de dólares australianos al año (FAO y

OMS, 2003). No obstante, si los cálculos se hacen en función de los ingresos per cápita, la carga económica para la población de la India afectada por un brote de intoxicación alimentaria por *Staphylococcus aureus* era superior al de un caso de un brote semejante en los Estados Unidos (FAO y OMS, 2003).

Factores como nuevas prácticas de producción, falta de control de los riesgos en las explotaciones agrícolas, las dificultades para combatir los peligros durante la producción, la creciente demanda de alimentos frescos, la tendencia hacia la elaboración mínima de los alimentos y el mayor período de almacenamiento de desechos han generado grandes brotes de *Escherichia coli* y de *Salmonella Typhimurium* que alertan acerca de la inocuidad de los alimentos.

La *Salmonella Typhimurium* DT 104 está presente en el ganado y es resistente a varios antibióticos. Más de un tercio de las personas infectadas por este organismo con intoxicaciones alimentarias, requieren hospitalización, y aproximadamente el 3% de los casos mueren.

De hecho aún falta mucho conocimiento y comprensión acerca de varios microorganismos que ocasionan infecciones alimentarias, así: *Campylobacter jejuni*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium botulinum* y *Yersinia enterocolitica*. Dado que los microorganismos pueden adaptarse, al haber nuevos modos de producción, conservación y envasado de los alimentos, también se presentan nuevos peligros para la inocuidad de los alimentos (Audisio, 2008).

## 4.2. LOS ANTIMICROBIANOS

Un antimicrobiano son sustancias que se obtienen de manera natural, ya sean derivadas de bacterias, de actinomicetes, u otras sustancias naturales o de productos químicos sintéticos. También se puede realizar modificaciones de la estructura química de un agente obtenido naturalmente, para obtener agentes semisintéticos. Según sean activos contra muchos o pocos grupos de microorganismos, se dividen en “de amplio espectro” o de “reducido espectro” (Revista SAPUVNET, 2009).

En los primeros años del siglo XX, Paul Erlich, físico y químico alemán, ensayó la síntesis de unos compuestos capaces de atacar de manera selectiva a los microorganismos infecciosos sin lesionar a los tejidos del huésped. Sus experiencias permitieron la creación del salvartán, en 1909, único tratamiento selectivo contra la sífilis hasta la popularización de la penicilina, años más tarde (Cando, Castro, 2008).

La historia de los antibióticos inicia en 1928 cuando el científico británico, Alexander Fleming, descubre accidentalmente la penicilina. Al dejar unas placas con cultivos de bacterias se percató que un moho que las contaminaba las había destruido. Diez años más tarde el bioquímico Ernst Boris Chain, el patólogo Howard Walter Florey y otros científicos pudieron concentrar la penicilina adecuadamente (Sabín, 2013). Lo que les mereció el premio Nobel en Medicina en 1945.

René Bubos, bacteriólogo norteamericano, en 1939, aisló la tirotricina, el primer antibiótico utilizado en enfermedades humanas. Su uso fue exclusivamente tópico, debido a su toxicidad. En 1944, Selman Waksman, biólogo norteamericano, descubre junto a sus colaboradores, la eritromicina (Cando y Castro, 2008).

Los primeros agentes sintéticos utilizados fueron los colorantes, que dieron origen a las sulfamidas y posteriormente al cloranfenicol, los nitrofuranos y las quinolonas (FAO, 2004).

La penicilina fue el primer antibiótico natural. A partir de ésta, se sintetizaron otros agentes, como:

- las penicilinas ácido-resistentes (que no se inactivan por el ácido gástrico);
- las penicilinas penicilinasas resistentes, como cloxacilina y meticilina que superan el ataque de bacterias resistentes
- antibióticos de más amplio espectro como ampicilina y amoxicilina, que pueden actuar sobre una mayor variedad de bacterias, y las penicilinas activas como la carbenicilina contra *Pseudomonas aeruginosa*, una bacteria peligrosa para la salud pública y animal
- Las penicilinas procaínicas y benzatínicas de acción lenta y prolongada
- Las cefalosporinas y, actualmente, carbapenems y monobactams

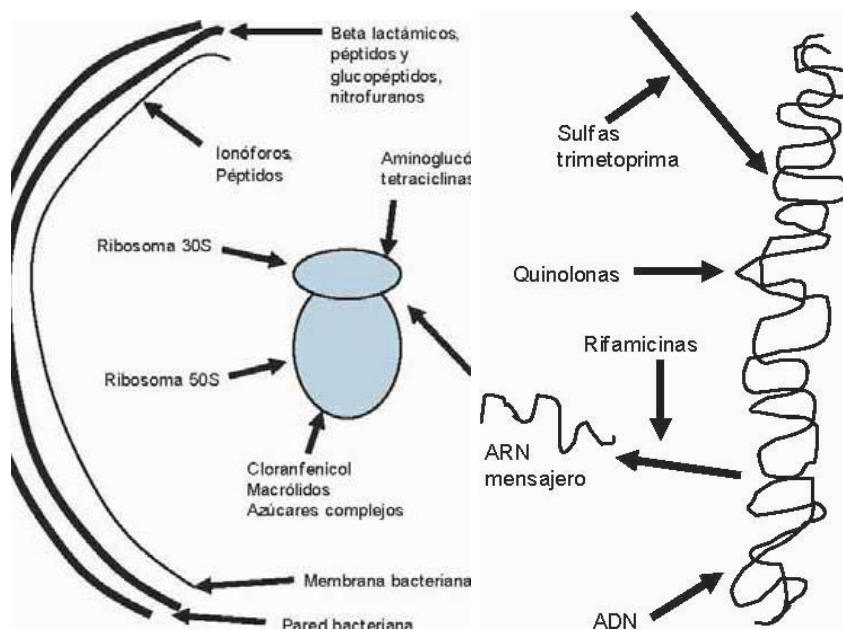
- Y otros agentes naturales como neomicina, macrólidos y tetraciclinas. (FAO, 2004)

Con la introducción de la karamicina en 1957 se inicia el tratamiento eficaz de infecciones por Gram negativos, por medio de los aminoglucósidos. También se inició la antibiótico terapia por "combinación" y las mezclas de aminoglucósidos con otros agentes resultaron tener un espectro amplio y gran capacidad para controlar infecciones. Posteriormente, se descubre el imipenem, primer miembro de una nueva clase de antibióticos de amplio espectro, los carbapenémicos. En 1978, Albers-Schonberg y colaboradores fueron los primeros en descubrir la estructura de la tienamicina (Audisio, 2008).

#### **4.2.1. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS**

De acuerdo a su naturaleza, los mecanismos de acción y las zonas de ataque de los antibacterianos son diversos.

La siguiente figura sintetiza las zonas atacadas por los antibióticos y los nombres de algunos de estos antibacterianos.



**Figura 1:** Esquema de estructuras bacterianas que incluye pared, membrana, ribosoma y ácidos nucleicos, conjuntamente con algunos ejemplos de antimicrobianos que actúan a esos niveles. (Tomado de **Uso de antimicrobianos en animales de consumo**, FAO, 2004)

Como se puede apreciar las zonas atacadas son la pared bacteriana, la membrana bacteriana, el proceso de síntesis de proteínas y el proceso de síntesis de ácidos nucleicos.

Hay antibióticos que bloquean la síntesis de la pared bacteriana, al interferir con la formación de los peptidoglucanos presentes en la misma, lo que conduce a la lisis celular. Pueden actuar solo sobre microorganismos que están en reproducción. A este grupo pertenecen: Betalactámicos, glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina y avoparcina), bacitracina y estreptograminas (virginiamicina, quinupristina-dalfopristina).

Sobre la membrana celular actúan las polimixinas (polimixina B y colistín). Estas drogas son péptidos catiónicos con actividad tipo detergente que disgregan la porción fosfolipídica de la membrana de las bacterias Gram negativas.

La síntesis proteica bacteriana puede ser interferida, de diversas maneras, así: a nivel del ribosoma, los aminoglucósidos, aminociclitolos y tetraciclinas actúan a nivel de la porción 30 S del ribosoma, induciendo errores en la lectura de la información aportada por el ARN mensajero, lo que produce fallas en la proteína producida; así como también pueden inducir alteraciones de las membranas. El cloranfenicol, tianfenicol y florfenicol, actúan a nivel de la porción 50 S del ribosoma, inhibiendo la transpeptidasa, lo que impide que se formen los péptidos. Lincosamidas y macrólidos, también se unen a la porción 50 S, inhibiendo la traslocación.

A nivel de los ácidos nucleicos interfieren las sulfamidas y trimetoprima cuya acción como antimetabolitos impide la síntesis de purinas. Las fluoroquinolonas y novobiocina actúan a nivel de las cadenas de ADN, impidiendo el superenrollamiento, por inhibición de una topoisomerasa, la girasa de ADN. Los nitroimidazoles, como dimetridazol, metronidazol y tinidazol dan lugar a la disrupción de las cadenas de ADN, impidiendo su reparación. Los nitrofuranos, por su parte impiden la lectura codónica ADN-ARN mensajero.

A continuación se presenta la Tabla 1 que contiene una clasificación de antibióticos, modo de acción y espectro antimicrobiano.

**TABLA 1. Clasificación química de los antimicrobianos, algunos ejemplos, modo de acción y espectro simplificados**

<b>Grupo</b>	<b>Miembros</b>	<b>Modo de acción</b>	<b>Espectro</b>
<b>Beta lactámicos: Penicilinas</b>	Penicilina G	Inhiben síntesis de pared	Bacterias G+
	Penicilina V	Ídem	Ídem
	Cloxacina	Ídem	Estafilococos productores de penicilinasa
	Ampicilina	Ídem	Bacterias G+ y G-
<b>Beta lactámicos: Cefalosporinas</b>	Carbenicilina	Ídem	P. acruginosa
	Cefaloridina	Inhiben síntesis de pared	Bacterias G+ y G-
	Cefalexina	Ídem	Idem agregando actividad frente a Estafilococos productores de penicilinasa
	Cefuroxima	Ídem	idem con menos actividad frente a G+ y más frente a G-
	Moxalactam	Ídem	Bacterias G+ Enterobacterias
	Ceftiofur	Ídem	Ídem
	Cefoperazona	Ídem	Pseudomonas acruginosa
<b>Beta lactámicos: Inhibidores de la Beta lactamasa</b>	Cefepima	Ídem	Estafilococos y enterobacterias
	Ácido clavulánico	Se une a la beta lactamasa inactivándola	Gérmenes productores de beta lactamasa
	Sulbactam	Ídem	Ídem
<b>Beta lactámicos: Carbapenems</b>	Tazobactam	Ídem	Ídem
	Imipenem-cilastatina	Inhiben síntesis de pared	G+ y G- acrobios y anaerobios Gram negativos
<b>Beta lactámicos: Monobactams aminoglucósidos</b>	Aztreonam	Ídem	aerobios
	Estreptomicina	Inhiben síntesis proteica porción 30 S ribosomal	Bacterias G-
	Kanamicina	Ídem	Ídem
	Neomicina	Ídem	Ídem
<b>Aminociclitolos Azúcares complejos o Lincosamidas</b>	Gentamicina	Ídem	Ídem
	Espectinomicina	Ídem	Bacterias G- y micoplasmas
	Lincomicina	Inhiben síntesis proteica porción 50S ribosomal	Bacterias G+, anaerobios y micoplasmas
<b>Rifamicinas</b>	Clindamicina	Ídem	Ídem
	Pirlimicina	Ídem	Ídem
<b>Péptidos</b>	Rifampicina	Inhibe e ARN polimerasa	Bacterias Gram positivas micobacterias
	Polimixina B	Desorganizan membrana	Pseudomonas acruginosa
		Ídem	Ídem
	Colistín		

TABLA 1 (Continuación ...)

Grupo	Miembros	Modo de acción	Espectro
<b>Glucopéptidos</b>	Vancomicina	Inhibe síntesis de pared	Bacterias G+ y G-
	Teicoplanina	Ídem	Ídem
	Avoparcina	Ídem	Ídem
<b>Estreptograminas</b>	Virginamicina	Inhiben peptidil transferasa	Bacterias G+ aerobias y anaerobias
<b>Mcrólidos</b>	Eritromicina	Inhibe síntesis proteica porción 50S ribosomal	Bacterias G+ y G-
	Oleandomicina	Ídem	Ídem
	Tilosina	Ídem	Ídem
	Espiramicina	Ídem	Ídem
	Tílmiscosina	Ídem	Ídem
<b>Fenicoles</b>	Cloranfenicol	Inhibe síntesis proteica porción 50S ribosomal	Bacterias G+ y G- rickettsias y chlamydias
	Tianfenicol	Ídem	Ídem
	Florfenicol	Ídem	Ídem
<b>Tetraciclinas</b>	Oxietetraciclina	Inhibe síntesis proteica porción 30S ribosomal	Bacterias G+ y G-, Rickettsias, chlamydias y algunos protozoos
	Doxiciclina	Ídem	Ídem
	Minociclina	Ídem	Ídem
<b>Sulfonamidas</b>	Sulfanilamida	Interfieren síntesis de ácido fólico	Bacterias G+, G- y coccidios
	Sulfadiazina	Ídem	Ídem
	Sulfatiazol	Ídem	Ídem
	Ftalilsulfatiazol	Ídem	Ídem
	Trimetoprima	Interfieren síntesis de ácido tetrahidrofólico	Bacterias G+, G- aerobias
<b>Fluoroquinolonas</b>	Baquiloprima	Ídem	Ídem
	Enrofloxacina	Inhiben ADN girasa	Bacterias Gram positivas y Gram negativas
	Danofloxacina	Ídem	Ídem
	Marbofloxacina	Ídem	Ídem
	Sarafloxacina	Ídem	Ídem
<b>Ionóforos</b>	Monensina	Alteran flujo de membrana	Coccidiosis, promoción del crecimiento
	Salinomicina	Ídem	Ídem
<b>Nitrofuranos</b>	Nitrofurazona	Previene traslación ARN mensajero	Bacterias Gram positivas y Gram negativas
	Furazolidona	Ídem	Ídem
<b>Nitroimidazoles</b>	Metronidazol	Disrupción del ADN	Anaerobios
	Dimetridazol	Ídem	Ídem

Tomado de artículo: **Uso de antimicrobianos en animales de consumo**, FAO, 2004

#### 4.2.2. MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS

La resistencia bacteriana a los antimicrobianos se genera porque dentro de la población de bacterias intervenida, solo unas pocas variantes sobreviven al ser tratadas con un determinado antibiótico. Se dice que estas cepas son resistentes a ese antimicrobiano en particular (Daza, 1998).

Los antibióticos no inducen resistencia, pero son un factor de selección natural. Al aumentar el uso de los diferentes antimicrobianos ha cambiado no solamente los clásicos cuadros sintomatológicos que habían sido excelentemente descritos en siglos anteriores, sino las bacterias mismas, sus susceptibilidades y, por tanto, las posibilidades de tratamiento y curación.

Cada vez que se prueba e introduce clínicamente una nueva droga, es inevitable que un determinado tiempo aparezcan cepas de bacterias resistentes a la misma. Dicho de otra manera, se sabe que dentro de las poblaciones es posible que existan bacterias con resistencia a un antibiótico definido, las mismas que serán las sobrevivientes al tratar a la población con ese antimicrobiano. Los miembros de una población bacteriana tienen diferentes susceptibilidades, a pesar de ser individuos indiferenciables morfológica o bioquímicamente. Cuando se realizan estudios de susceptibilidad a un determinado antimicrobiano, a través de su concentración inhibitoria mínima (CIM), se puede correlacionar este parámetro con sus variables farmacocinéticas y estimar su eficacia.

**TABLA 2. Año de descubrimiento de los agentes antimicrobianos más importantes y año de comunicación de la existencia de cepas resistentes a los mismos.**

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

Datos tomados de Ronald et al. (1966), Kammer (1982), Davies (1997), O'Brien (1997), Soussy (1998), Weidemann y Heisig (1999).

Por otro lado, también existen otro tipo de resistencias llamadas intrínsecas que tienen que ver con la estructura misma de la bacteria. Así, por ejemplo: las diferencias, de membrana entre bacterias Gram positivas y Gram negativas, hacen que los antibióticos beta lactámicos no encuentren el receptor adecuado para fijarse y ejercer su efecto en las últimas.

Las resistencias adquiridas tienen un origen genético basado en una mutación que permite que algún mecanismo bacteriano, que normalmente se vería modificado por la presencia de la droga, no se afecte y por lo tanto el antimicrobiano no puede actuar.

La resistencia adquirida es la realmente importante desde un punto de vista clínico: es debida a la modificación de la carga genética de la bacteria y puede aparecer por mutación cromosómica o por mecanismos de transferencia genética. La primera puede ir seguida de la selección de las mutantes resistentes (rifampicina, macrólidos), pero la resistencia transmisible es la más importante, estando mediada por plásmidos, transposones o integrones, que pueden pasar de una bacteria a otra (García y García, 1997; Martínez, 1997).

Generalmente, la resistencia no es tan difundida en bacterias Gram positivas ya que estas son incapaces de incorporar plásmidos (No es el caso de los estafilococos, en los que las resistencias a los antimicrobianos se han transformado en un serio problema). Las bacterias Gram negativas sí transfieren resistencias con mucha facilidad. La capacidad de transmitir factores de resistencia puede ocasionar cepas multiresistentes.

Las bacterias se tornan resistentes a los antibióticos desarrollando mecanismos específicos que impiden al antibiótico ejercer su mecanismo de acción. Los mecanismos de resistencia de las bacterias son fundamentalmente tres:

- 1) Inactivación del antibiótico por enzimas: La bacteria produce enzimas que inactivan al antibiótico; las más importantes son las betalactamasas y muchas bacterias son capaces de producirlas. En los gram positivos suelen ser plasmídicas, inducibles y extracelulares y en las gram negativas de origen plasmídico o por transposones, constitutivas y periplásmicas. También hay

enzimas modificantes de aminoglucósidos y aunque no es éste su principal mecanismo de resistencia, también el cloranfenicol, las tetraciclinas y los macrólidos pueden ser inactivados por enzimas,

2) Modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana: Las bacterias producen mutaciones en las porinas de la pared que impiden la entrada de ciertos antibióticos (betalactámicos) o alteran los sistemas de transporte (aminoglucósidos en los anaerobios). En otras ocasiones pueden provocar la salida del antibiótico por un mecanismo de expulsión activa, impidiendo que se acumule en cantidad suficiente para que actúe eficazmente.

3) Alteración por parte de la bacteria de su punto blanco, lo que impide o dificulta la acción del antibiótico. Las alteraciones pueden darse a nivel del ADN girasa (resistencia de quinolonas), del ARNr 23S (macrólidos) de las enzimas PBPs (proteínas fijadoras de penicilina) necesarias para la formación de la pared celular (resistencia a betalactámicos).

Una misma bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos de diversas especies bacterianas, todo lo cual complica sobremanera el estudio de las resistencias de las bacterias a los distintos antimicrobianos (Daza, 1998).

Esta propiedad no ha surgido por acción de los antibióticos, y si lo hizo debió haber ocurrido hace millones de años, pues las bacterias y los antibióticos

naturales producidos por otros agentes vivos han convivido desde siempre. Sin embargo, la exposición a estas sustancias induce, en las sobrevivientes, capacidades genéticas de resistir el efecto antibacteriano, llevando al ya conocido y preocupante tema de la resistencia bacteriana a los antibióticos. Esta resistencia se manifiesta con el mero uso de antimicrobianos, pero claramente se acelera e intensifica con el mal uso y abuso de antibióticos, cuando se exponen bacterias a estos agentes en forma innecesaria, prolongadamente o en dosis subterapéuticas, con lo que se desencadenan los mecanismos genéticos inductores de resistencia y se traspasan estas propiedades entre las bacterias. (American Academy of Microbiology, 2009)

#### **4.2.3. TIPOS DE RESISTENCIAS A ANTIMICROBIANOS**

Se denominan **resistencias cromosómicas** a los cambios graduales que se producen por mutaciones, generalmente raras, originadas en el proceso de replicación del ADN. Estos cambios estructurales pueden generar alteraciones muy profundas en cuanto a resistencias. Por ejemplo, el caso de la estreptomicina cuya CIM puede aumentar mil veces a través de una sola mutación.

Hay también mutaciones escalonadas y lentas, como en el caso de las quinolonas, que ocasionan cambios en la producción de la enzima girasa de ADN que interviene en el proceso de transcripción de ADN.

En *Campylobacter*, una sola mutación es capaz de generar un elevado grado de resistencia a quinolonas. La estreptomicina, fue asociada con otros tuberculostáticos, para aumentar la eficacia y, fundamentalmente para prevenir el desarrollo de resistencias. La asociación de drogas como rifampicina y ácido nalidíxico también puede disminuir la posibilidad de mutación del microorganismo frente a dos agentes de mecanismos de acción distintos. La vancomicina, en el otro extremo es una droga para cuya resistencia difícilmente las bacterias muten.

Las **resistencias transferibles** se producen cuando una la bacteria obtiene la información genética que codifica resistencia de otra bacteria, que es resistente. Se cree que originalmente ese material puede provenir de microorganismos resistentes naturalmente o de bacterias productoras de antibióticos, a través de mecanismos de picking-up y recombinación de genes. Este hecho es muy importante porque significa que existe la posibilidad de que las bacterias intercambien material genético y con el mismo, resistencias, lo que puede incrementar enormemente la diseminación de los microorganismos resistentes. La resistencia está codificada en ADN extracromosómico que se autoduplica dentro de la bacteria y es transferido a otras por mecanismos varios, se transfiere, preferentemente, en el tracto gastrointestinal animal y humano, pero también pueden hacerlo en el intestino de animales salvajes como roedores, animales de compañía o en peces que se producidos industrialmente. El suelo que recepta materias fecales, también mantiene un elevado intercambio microbiano (Errecalde, 2004).

Para que clones de bacterias resistentes en humanos y animales se diseminen con éxito deben tener algunas condiciones específicas como: capacidad para sobrevivir y competir con otros clones en el mismo nicho u otros; potencial de adaptarse a nuevos ambientes; resistencia a las condiciones del medio; capacidad de colonizar hospedadores animales y humanos y reproducirse luego de colonizar; capacidad para superar la respuesta inmune del hospedador; etc. (FAO/OIE/WHO, 2003).

Los mecanismos de transferencia de resistencias en bacterias, mejor conocidos son:

- Plásmidos
- Transposones
- Integrones y casetes genéticos

Los plásmidos son porciones circulares de ADN extracromosómico que pueden contener la información para la resistencia a un determinado antibiótico. Si codifican resistencias se los denomina plásmidos R, se autorreplican independientemente del ADN cromosómico. Generalmente codifican características que mejoran los rasgos de supervivencia de las bacterias. Pueden ser transferidos entre bacterias del mismo, o de diferentes géneros a través de pilis o incorporados por un virus y transferido a otra bacteria. En general se cita como ejemplos a los bacteriófagos. También puede pasar de una célula a otra por conjugación.

Los transposones, también llamados genes saltarines, son cadenas cortas de ADN que saltan de cromosoma a plásmido, en uno u otro sentido, entre

plásmidos o entre plásmidos y bacteriófagos. La característica más importante de este tipo de material es la de integrarse con facilidad a cadenas de ADN diferente del original. A diferencia de los plásmidos, los genes saltarines no son autorreplicantes, se replican dentro de una estructura autorreplicante. Los transposones son muy peligrosos porque pueden incluso combinarse dentro de un mismo plásmido y codificar varias resistencias, lo que puede generar la adquisición de multirresistencia por parte de la bacteria receptora.

Los integrones y casetes genéticos son mecanismos similares a los transposones. Se recombinan en un sitio específico y codifican resistencia a un solo antibiótico. Junto con los transposones, son los sistemas que más actúan en la adquisición de resistencias por parte de los plásmidos. Constan de tres regiones, dos invariables y una central variable, que es la que porta el casete. El denominado casete es un elemento que incluye un gene y un sitio recombinante. Se han identificado más de cuarenta casetes y la mayoría porta genes de resistencia (FAO, 2004).

#### **4.3. USO DE ANTIMICROBIANOS EN ANIMALES**

En los últimos años el uso de antibióticos en veterinaria, como promotores de crecimiento animal, está siendo muy criticado y sometido a profundas investigaciones, incluso de tipo legal. Al parecer, esta práctica podría ser la causante directa del incremento de casos de resistencia a los medicamentos antimicrobianos administrados en la medicina humana. Esto podría deberse a que los alimentos procedentes de animales tratados terapéuticamente con antibióticos

pueden contener residuos de éstos que se incorporan al organismo humano a través de la cadena alimentaria, fomentando igualmente la aparición de microorganismos resistentes en el hombre. Por otro lado, el consumo continuado de antibióticos promotores de crecimiento, aún a concentraciones subterapéuticas, fomenta la aparición en los animales de cepas de microorganismos resistentes que por diferentes vías de transmisión, especialmente a través de la cadena alimenticia, pueden llegar al ser humano (Cancho Grande, Garcia y Simal, 2009).

La importancia del uso de este tipo de fármacos en el sector veterinario es elevada. A modo de ejemplo, el sector farmacológico (44% del mercado) junto con los sectores de aditivos (41%) y biológico (15%) constituyeron los tres sectores principales de productos dentro del mercado mundial de Sanidad Animal y Nutrición en 1998. Por ejemplo, en España, y en el mismo año, se encontraron los siguientes datos: farmacológico (44%), aditivos (38%) y biológico (13%). Por especies, el sector vacuno realiza un consumo del 32% del mercado europeo de Sanidad Animal y Nutricional, el sector porcino del 22%, la avicultura del 15%, y los sectores ovino y caprino del 6% (Díez *et al.*, 1999; citado por Cancho Grande, García y Simal, 2009).

#### **4.4. USO DE ANTIMICROBIANOS COMO PROFILÁCTICOS Y COMO PROMOTORES DE CRECIMIENTO EN ANIMALES DE CRIANZA**

Los antibióticos empezaron a usarse en medicina veterinaria, al mismo tiempo que para la medicina humana, para animales enfermos y como profilaxis.

La capacidad de los antibióticos de mejorar las tasas de crecimiento animal se conoce desde hace más de cincuenta años. Inicialmente se observó que las aves alimentadas con productos de la fermentación de *Streptomyces aureofaciens* mejoraban su desarrollo y los residuos de tetraciclina se identificaron como el factor de crecimiento en dichos extractos. Años más tarde se confirmó esta propiedad en múltiples antibióticos y para diversas especies animales. Los antibióticos como promotores de crecimiento en dosis subterapéuticas, producen una ganancia de peso estimada en alrededor del 5%. No se conoce exactamente cuál es el mecanismo por el cual los antibióticos favorecen el crecimiento en animales de engorde. Se sabe que básicamente actúan modificando cuantitativa y cualitativamente la flora microbiana intestinal, al disminuir los microorganismos causantes de enfermedades subclínicas. También reducen la flora normal que compite con el huésped por los nutrientes. Estos hechos conducen a una mejora en la productividad y reducción en la mortalidad de los animales (Torres y Zarazaga, 2002).

Igualmente que con las aves, al alimentar cerdos con desechos de fermentación de tetraciclinas, se descubrió que los animales crecían más que los que recibían otros alimentos. Al asociarse la respuesta lograda con el origen del alimento, se marca el inicio histórico del uso de antibióticos como promotores del crecimiento. Los antibióticos que en general se utilizaban para este fin eran penicilinas y tetraciclinas. Años más tarde, comenzó a surgir preocupación por la aparición de cepas resistentes a estos antibióticos de salmonellas aisladas de terneros con enfermedad respiratoria. Sin embargo la utilización de

quimioterápicos como promotores del crecimiento, ha continuado hasta nuestros días (FAO, 2004).

Los agentes antimicrobianos deberían utilizarse exclusivamente con dos fines perfectamente definidos:

- Con fines profilácticos, solamente en aquellos casos en que esté demostrado su importancia para prevenir una infección al realizar un procedimiento determinado y mientras dure éste; por ejemplo, en los ciclos iniciales de crecimiento de animales, especialmente sensibles a agentes infecciosos muy particulares. En estos casos no deberían emplearse antibióticos de adquisición reciente ya que en general son menos eficaces como preventivos de infección que los ya existentes y podrían favorecer además la aparición de resistencias (FAO, 2004).

- Con fines terapéuticos, como tratamiento de una infección documentada. Esta es la forma ideal de tratamiento antimicrobiano, conociendo el germen causal. Muchas veces el tratamiento se comienza de forma empírica en casos de sospecha de infección cuando se considera urgente la necesidad del mismo. Siempre que sea posible es importante realizar cultivos pertinentes previos, antes de instaurar el tratamiento, para poder valorar a *posteriori* la eficacia de los antibióticos utilizados (Recomendaciones emitidas en el Protocolo de Tratamiento del Instituto Nacional de Saude, 1990). Es preferible además recurrir siempre a antibióticos de espectro reducido para poder aumentar la eficacia del tratamiento y reducir el eventual trastorno que el antibiótico ejercerá sobre la flora comensal.

Únicamente se recomienda la asociación de antibióticos cuando éstos presentan efectos aditivos o sinérgicos. Las dosis deben ser siempre terapéuticas puesto que los laboratorios farmacéuticos realizan los ensayos clínicos y los estudios cinéticos pertinentes que garantizan, para la dosis propuesta, unos niveles de fármaco adecuados para eliminar la bacteria. La vía de administración preferida por los profesionales varía en función de las especies animales (véase Tabla 3), aunque cabe destacar que la alimentación (mediante piensos medicamentados) es una de las más usadas a la hora de medicar en los sectores zotécnicos, especialmente en el sector porcino.

**Tabla 3.- Vías de administración (%) preferidas por los profesionales en función de las especies animales**

	Sector Porcino	Sector Ovino	Sector Vacuno de Leche	Sector Vacuno de Carne
Vía Oral	59	24	11	21
Vía Intramuscular	35	29	49	44
Vía Subcutánea	3	46	19	22
Vía Tópica	2	--	2	7
Vía Intravenosa	--	--	19	--

Tomado del artículo: **El uso de los antibióticos en la alimentación animal: Perspectiva actual** (Cancho Grande, García y Simal, 2009).

El uso de antibióticos con fines terapéuticos o profilácticos no siempre sigue la pauta correcta y en muchas ocasiones se prescriben estos agentes sin evidencia de infección en los animales o en dosis inadecuadas. También es factible que exista un mal uso terapéutico de estos agentes por la dispensación de medicamentos veterinarios en establecimientos no autorizados, la dispensación

de antimicrobianos sin necesidad de presentar la receta veterinaria, o el empleo de antimicrobianos no autorizados en el sector veterinario.

En la Unión Europea todos estos aspectos están perfectamente reglamentados en todos sus apartados: fabricación, importación, exportación, distribución, comercialización y uso. Normas más específicas en distintos países del viejo continente incluyen entre otros los siguientes artículos:

- nadie podrá poseer o tener bajo su control, con fines industriales o comerciales, sustancias que posean propiedades anabolizantes, antiinfecciosas, antiparasitarias, antiinflamatorias, hormonales o psicotrópicas que puedan utilizarse como medicamento veterinario, a menos que tenga una autorización expresa expedida por los órganos competentes de las comunidades autónomas.

- queda expresamente prohibida la tenencia por centros dispensadores de medicamentos veterinarios o en las explotaciones ganaderas, de sustancias medicamentosas no reconocidas oficialmente como medicamentos veterinarios. (Cancho Grande, García y Simal, 2009).

#### **4.4.1. PIENSOS MEDICAMENTOSOS**

Un pienso medicamentoso es la mezcla de un medicamento veterinario con el pienso previo a su comercialización. Se administra a los animales sin transformación alguna, con fines curativos y/o preventivos en función de las propiedades del fármaco. Los piensos medicamentosos contienen, en general,

concentraciones relativamente elevadas de fármaco (del orden de 100 a 1000 mg/L) y se administran durante periodos bastante cortos.

La normativa de la UE al respecto exige:

- que todos los piensos se elaboren con pre mezclas medicamentosas autorizadas así como que la entrega de los piensos se efectúe mediante preinscripción de un veterinario.
  
- que el pienso medicamentoso final no presente interacciones entre los medicamentos, los aditivos y el propio pienso. Al mismo tiempo, que el pienso no contenga el mismo antibiótico como principio activo que el utilizado como aditivo. La dosis de sustancia medicamentosa debe estar contenida en una cantidad de alimento equivalente, como mínimo, a la mitad de la ración alimentaria diaria de los animales tratados.
  
- que el pienso sea homogéneo y se conserve en el tiempo prescrito (Cancho Grande, García y Simal, 2009).

#### **4.4.2. PRE MEZCLAS MEDICAMENTOSAS**

Son medicamentos veterinarios preparados de antemano para la fabricación de piensos medicamentosos.

Las pre mezclas medicamentosas se caracterizan por ser sólidas y se incorporan al pienso durante su elaboración en proporciones no inferiores al 2 % para garantizar así su distribución homogénea. Estas pre mezcla medicamentosas deben contener también la siguiente información: conocimiento de las características cualitativas y cuantitativas de los principios activos, estudio

de sus fines terapéuticos, estudio de la posología a emplear en cada especie animal, estudio de los riesgos en los animales, manipuladores y medio ambiente, determinación de los correspondientes límites máximos residuales y tiempos de espera, determinación de los métodos de control, ficha técnica y autorización del laboratorio (Cancho Grande, García y Simal, 2009).

Los principales inconvenientes de las pre mezclas medicamentosas son la pérdida de seguridad en la medicación y una clara tendencia a cierta sobredosificación, aunque cada vez menor. Estas se pueden dar porque el pienso pasa por diferentes etapas tras la adición de las pre mezclas que suelen ir acompañadas de una elevación de la temperatura, lo que puede provocar pérdidas en aquellos compuestos termolábiles, entre los que se encuentran muchos medicamentos antimicrobianos, entre otras causas. En la actualidad se tiende a la incorporación de pre mezclas medicamentosas líquidas mediante *spray* al pienso ya elaborado (Cancho Grande, García y Simal, 2009).

#### **4.5. EL USO DE ANTIBIÓTICOS COMO PROMOTORES DEL CRECIMIENTO ANIMAL**

Los promotores de crecimiento son sustancias naturales o sintéticas con actividad farmacológica que se administran a los animales sanos a través de los piensos para acelerar la ganancia de peso y mejorar los índices de transformación de los alimentos. Estos promotores de crecimiento pueden ser de tres tipos:

a) antibióticos y quimioterapéuticos de actuación sobre la microflora bacteriana del tubo digestivo, en concentraciones entre 30 y 100 mg/L, administrados sistemáticamente durante periodos largos.

b) sustancias ionóforas de actuación sobre el rumen.

c) anabolizantes, generalmente sustancias de tipo hormonal, los cuales actúan como promotores de crecimiento mediante una acción sobre el metabolismo.

Los antibióticos autorizados para promocionar el crecimiento animal están considerados como aditivos dentro de la alimentación animal.

La lista de antibióticos permitidos como promotores de crecimiento en alimentación animal se ha reducido durante los últimos años. Antes de 1997 se podían emplear nueve antibióticos como promotores de crecimientos: avoparcina, tilosina, espiramicina, bacitracina, virginamicina, monensina, salinomicina, flavofosfolipol y avilamicina. En ese año, 1997, la Unión Europea prohibió la avoparcina para no correr el riesgo de disminuir la eficacia de un antibiótico que la medicina humana tiene de reserva. En 1999, se prohibieron los cuatro siguientes: la espiramicina y la bacitracina por tener uso terapéutico humano y la tilosina por tenerlo también veterinario; en cuanto a la virginamicina, por problemas de resistencias cruzadas con otros antibióticos.

Actualmente se admite el uso de la monensina, salinomicina, flavofosfolipol y avilamicina. Se critica el uso de la avilamicina porque pertenece al mismo grupo que la everninomicina, antibiótico de reserva para medicina humana, que al

menos en cuatro años no será empleado; y el uso de la flavomicina por ser similar químicamente a antibióticos conocidos pero no empleados. Es cambio, la monensina y la salinomicina no presentan problemas debido a que no tienen uso en medicina humana ni en medicina veterinarias, aunque sí como promotores (Información Veterinaria, Octubre 1999, citada por Cancho, García y Simal, 2009).

Los cuatro antibióticos legalizados permiten el control de Gram-positivo que pueden colonizar el intestino de los animales, lo cual facilita que el animal pueda absorber y aprovechar mejor los nutrientes que recibe a través de la dieta. Como resultado de este tratamiento se observa un crecimiento equilibrado, acorde con el alimento recibido. En explotaciones ganaderas de sistema intensivo, esta práctica facilita la producción de animales sanos, el control de la zoonosis y la garantía de una producción de alimentos más seguros (Cancho, García y Simal, 2009).

#### **4.6. VINCULACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN ANIMALES CON LA GENERACIÓN DE BACTERIAS RESISTENTES**

Si bien la adición de antibióticos en pequeñas dosis al pienso de los animales de abasto ha sido una práctica habitual para optimizar los costos de producción, nunca se consideró que el efecto del consumo de estos productos nutritivos pudiera tener relación con la resistencia bacteriana. Fue a finales de los años sesenta cuando se alertó acerca del incremento de la resistencia y la posible relación con el consumo de antibióticos como promotores del crecimiento. El informe británico Swann<sup>4</sup>, publicado en 1969, previno acerca del posible riesgo de selección de bacterias resistentes en animales que pudieran posteriormente pasar

al ser humano (Torres, Zarazaga, 2002). El informe recomendó que no se empleasen antibióticos como promotores de crecimiento de animales, si estos se usaban en medicina humana, o antibióticos que seleccionasen resistencias cruzadas (Torres y Zarazaga, 2002).

En 1970 la Comunidad Europea publicó la Directiva 70/524 sobre el uso de aditivos en la alimentación animal. En esta se permitía el uso de antibióticos como promotores de crecimiento si tenían un efecto positivo comprobado para su fin, que fueran activos frente a bacterias Gram positivas y que no se absorbiesen a nivel intestinal para evitar la presencia de residuos en la carne. Se eliminaron los antibióticos que también se usaran en medicina humana o animal. Así, se prohibió en Europa el empleo de tetraciclinas o betalactámicos como promotores del crecimiento en el pienso de animales (Torres, Zarazaga, 2002).

Con diferentes variaciones la lista se redujo a: avoparcina (glucopéptido con estructura similar a la vancomicina de uso en humanos), tilosina y espiramicina (macrólidos con estructura similar a la eritromicina de uso en humanos), virginamicina (estreptogramina con estructura similar a quinupristín-dalfopristín de reciente inclusión en el arsenal terapéutico humano), avilamicina (con estructura similar a la everninomicina, antibiótico para uso en humanos), bacitracina, flavofosfolipol, monensina y salinomicina. Actualmente solo quedan disponibles cuatro antibióticos como promotores: avilamicina, flavofosfolipol, monensina sódica y salinomicina (Torres, Zarazaga, 2002).

A mediados de la década de los noventa, se observó en diversos países europeos la diseminación de cepas de *Enterococcus* con resistencia de alto nivel

a la vancomicina en muestras de alimentos, aguas residuales y heces de humanos y de animales sanos. Sin embargo, este tipo de cepas resistentes eran infrecuentes en muestras clínicas. Enseguida saltó la voz de alarma ante el peligro de que las cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina pudiesen suponer un problema en la clínica humana, ya que la vancomicina constituye a veces la única alternativa terapéutica en el tratamiento de infecciones graves por enterococos multirresistentes. *Enterococcus* es un microorganismo que forma parte de la flora intestinal normal de humanos y animales, pero que frecuentemente está también implicado en infecciones graves en humanos (Torres, Zarazaga, 2002).

La situación en Estados Unidos era justo la contraria, se detectaban cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina en muestras clínicas humanas en una proporción relativamente elevada (sobre todo en pacientes aislados de la Unidad de Cuidados Intensivos, UCI), pero no en muestras medioambientales, alimentarias e intestinales. Enseguida surgió la pregunta: ¿qué factores pueden haber contribuido a la selección de cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina en muestras no clínicas en Europa, pero no en Estados Unidos? Se pensó en la posibilidad de que el uso de avoparcina como promotor del crecimiento animal (autorizado con ese fin en Europa hasta 1997, pero nunca autorizado en EE.UU.) pudiese haber contribuido a la selección de cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina en animales. Recordemos que ambas moléculas presentan estructura similar, el mismo mecanismo de acción y resistencias cruzadas (Gaceta Sanitaria, 2002).

Distintos trabajos científicos llevados a cabo desde mediados de los noventa permitieron establecer esta relación. Las cepas resistentes de animales podrían pasar a través de la cadena alimentaria al ser humano y/o transferir los genes de resistencia a enterococos del intestino humano y, posteriormente, podrían causar infecciones en humanos. El uso de avoparcina en animales en Europa y el elevado empleo de vancomicina en humanos en Estados Unidos podrían explicar las distintas características epidemiológicas de la resistencia a vancomicina en cepas de *Enterococcus* en ambos continentes (Gaceta Sanitaria, 2002).

La mayor parte de resistencias que afectan al hombre se la atribuye a los antibióticos utilizados como promotores de crecimiento en animales de crianza. No existen datos concluyentes hasta el momento que permitan caracterizar y evaluar con fiabilidad la generación de resistencias. Una posible explicación es que la presencia de microorganismos resistentes en los tejidos animales pueden transferir su información genética a los gérmenes presentes en el intestino humano a través de la cadena alimentaria, existiendo entonces un riesgo para la salud humana (Cancho, García, Simal, 2009). Estudios clínicos experimentales han puesto de manifiesto la resistencia de estafilococos y pneumococos a la penicilina, la de enterococos a la vancomicina o bien la de *Staphylococcus aureus* a la metilina.

En el año 1997 se emplearon 5100 toneladas de promotores en medicina veterinaria mientras que en medicina humana la cantidad de antibióticos fue de 5400 toneladas. Si se tiene en cuenta que la potencia de éstos es superior en

medicina humana, que los antibióticos administrados a los animales llegan al hombre vía carne y se considera también el alto grado de automedicación que se produce en medicina humana, es obvio que se realiza un mal uso de los antibióticos en medicina humana (Cancho, García, Simal, 2009).

Los antibióticos están relacionados con la resistencia bacteriana de distintas maneras y en diferentes grados. Aún es incierto y no del todo comprobado el hecho de que existen transferencias eventuales entre especies.

En medicina veterinaria existen estudios de bacterias del género *Salmonella* y otras entéricas Gram negativas como *Escherichia coli* que pueden afectar también al hombre. Hay un enorme potencial de intercambio genético en el intestino, y éste es un importante elemento de riesgo. De ahí que estos dos géneros de Gram negativos representen los mayores peligros de transferencia zoonótica de resistencias (FAO, 2004).

Se registran numerosos casos documentados de alimentos contaminados de un país que han tenido efectos importantes en la salud en otras partes del mundo, ejemplo de ello es la propagación mundial de la cepa de *Salmonella* Typhimurium DT104 multiresistente que ha aumentado en los últimos años. Se considera que ello se ha facilitado mediante el comercio internacional de animales infectados (WHO, 2005)

Históricamente, aislamientos de serotipos multirresistentes de *S.* Typhimurium, fagotipo 29, fueron hechos en 1965 (Anderson 1968, citado por Errecalde, 2004). En esa época el microorganismo apareció en la población

humana. En la década del 70, el fagotipo 29 se había transformado en raro, pero emergieron cepas multirresistentes, que causaron estragos en la población bovina en Gran Bretaña, los fagotipos 204, 193 y 204c. El brote cruzó al continente europeo y se presentó también en humanos. También en Estados Unidos se describieron casos de antibióticorresistencia en *Salmonella* fagotipo 204c, relacionándosela con infecciones y resistencia en animales (Sun 1984). El fagotipo 204c predominó hasta los años 90, en que declinó. Recientemente una cepa multirresistente y muy patógena de *S. Typhimurium* fue aislada del ganado e incluso del hombre. Esta es una cepa, al parecer originada en Inglaterra y difundida luego a todos los continentes, el fagotipo DT 104, que causa enfermedad severa en aves, bovinos y cerdos (FAO, 2004). A diferencia de los anteriores fagotipos en este caso la multirresistencia parece estar integrada al cromosoma. Este microorganismo es el más utilizado en la argumentación sobre uso de antibióticos en animales y desarrollo de resistencias que puedan causar enfermedad seria en el hombre (FAO, 2004).

En la década de los 90 aparecen las fluoroquinolonas de uso veterinario. Son un grupo de drogas que se puede utilizar en forma terapéutica y preventiva en el ser humano y en animales. No se usaron como promotores de crecimiento en estos últimos. Después de usarlos varios años en Europa, aparecieron cepas de *Campylobacter jejuni* resistentes a fluoroquinolonas (Smith y et. al, 1999)

Woolridge (1999), hace un análisis cualitativo de riesgo en que estudia *Salmonella* Typhimurium y quinolonas. En su análisis concluye que hay una baja probabilidad de *S. Typhimurium* resistentes debida a uso de quinolonas, que la

probabilidad humana de exposición a esas salmonellas por alimentación también es baja, que es muy poco probable que esas salmonellas colonicen al hospedador humano y menor aún de que produzcan algún efecto adverso. Los datos recogidos son insuficientes para sacar conclusiones definitivas.

Últimamente, la quinupristina-dalfopristina, una estreptogramina, fue aprobada para el tratamiento de infecciones por enterococos resistentes en el hombre. Se trata de una molécula de la misma familia que la virginiamicina, largamente utilizada en animales, cuyo uso animal fue suspendido. Se demostró que la virginiamicina, usada como promotora del crecimiento, había seleccionado enterococos resistentes en Europa (FAO, 2014)

#### **4.7. LÍMITE MÁXIMO RESIDUAL DE UN ANTIBIÓTICO**

Una vez que un antibiótico es administrado a un animal, se produce la metabolización de la droga lo que favorece su eliminación y detoxificación. Los antibióticos de los piensos medicamentosos pueden dejar residuos de dichos fármacos en los alimentos de origen animal destinados al consumo humano.

Estos residuos son sustancias farmacológicamente activas (ya sean principios activos, excipientes o bien productos de degradación y metabolitos) que permanecen en los productos alimenticios provenientes de animales a los que se les ha administrado los medicamentos. Los residuos pueden retenerse en diferentes tejidos y en distintas proporciones (Cancho Grande, García y Simal, 2009).

Los órganos y tejidos de retención más comunes son los músculos y la grasa, pero también pueden ubicarse en el hígado o el riñón. La toxicidad de estos residuos varía desde la inocuidad hasta ocasionar consecuencias clínicas, hematológicas, bioquímicas, anatomopatológicas o incluso, causar la muerte. La desaparición de estos residuos puede ser rápida o lenta y puede o no dejar restos, muchos o pocos, en los tejidos comestibles (Cancho Grande, García y Simal, 2009).

Otros antibióticos pueden ser más difíciles de eliminar o necesitar un mayor período de tiempo para ser excluidos. Estos parámetros son considerados cuando al evaluarlos se aconseja o no su uso en animales de crianza. En Europa se han dirigido algunos estudios en este sentido y se ha identificado el comportamiento de los antimicrobianos, su eliminación o retención y los diferentes tejidos en los que pueden quedar almacenados. Incluso se ha determinado el porcentaje de retención.

Para la seguridad alimentaria humana se han establecido límites máximos residuales (LMR) para las sustancias farmacológicas activas que se utilizan en los medicamentos veterinarios. El LMR es la concentración aceptable de una sustancia en los tejidos comestibles de un animal (músculos, hígado, riñones, grasa, leche, miel y huevos), que al ser ingerida por el ser humano no constituye ningún riesgo para su salud. Los LMR se fijan para cada tejido y cada especie animal. De este modo, el valor del LMR de toda sustancia farmacológicamente activa queda fijado para un residuo marcador y el tejido blanco correspondiente

para cada especie animal productora de alimentos. Los valores de los LMR en los diferentes tejidos deben reflejar la cinética de depleción teniendo en cuenta todas las fuentes de alimento, las condiciones de uso del medicamento, la factibilidad de los tiempos de espera derivados y la disponibilidad de métodos analíticos adecuados para su determinación. Se ha definido un reglamento que clasifica a las sustancias farmacológicamente activas, los residuos que produce y los órganos, tejidos o productos alimenticios en los que quedan contenidos. Hay cuatro categorías:

1. Son sustancias farmacológicamente activas utilizadas en medicamentos veterinarios para las cuales se ha establecido de forma definitiva sus LMR. Los valores de los LMR establecidos hasta la actualidad se recogen en la Tabla 4.
2. Son sustancias farmacológicamente activas utilizadas en medicamentos veterinarios que no están sujetas a valores de LMR ya que se eliminan muy rápido del organismo y no crean resistencias.
3. Son sustancias farmacológicamente activas utilizadas en medicamentos veterinarios para las que se ha establecido valores de LMR de forma provisional. Se encuentran en este apartado porque existe algún aspecto que impide determinar definitivamente sus LMR. Al establecerse dichos valores, pasan automáticamente a formar parte de la categoría 4.
4. Son sustancias farmacológicamente activas utilizadas en medicamentos veterinarios para las que no ha sido posible

establecer LMR. Son sustancias que se han prohibido debido a su toxicidad y que no pueden usarse en animales destinados al consumo humano (Cancho Grande, García y Simal, 2009).

Es necesario respetar un tiempo de espera para garantizar que la concentración residual de los antibióticos no sea superior a su correspondiente LMR. Éste es el plazo de tiempo que debe transcurrir, desde el último tratamiento farmacológico hasta el sacrificio de los animales para asegurar que la carne o los productos como leche y huevos están libres de restos y es seguro consumirlos. Estos tiempos se determinan en función del perfil cinético de la eliminación tisular de los fármacos (inalterado y/o metabolitos) en los animales. Cada antibiótico debe especificar el valor del tiempo de espera (Cancho Grande, García y Simal, 2009).

En normativas de la Comunidad Europea se han establecido también medidas de control para la vigilancia de la cadena de producción de los animales y de los productos primarios de origen animal para detectar residuos y sustancias tales como: anabolizantes, medicamentos veterinarios, y otros contaminantes medio ambientales en muestras como tejidos, piensos, agua para beber, líquidos biológicos y excrementos. También se lleva control de la actividad veterinaria y de las ganaderías y tratamientos: fecha y naturaleza de los tratamientos prescritos o administrados, identificación de los animales tratados y plazos de espera correspondientes (Cancho Grande, García y Simal, 2009).

**Tabla 4.- Lista de sustancias farmacológicamente activas cuyos LMR se han**

Sustancia farmacológicamente activa	Especie animal	Límite máximo residual (mg/Kg) / Tejidos diana
<b>QUIMIOTERAPÉUTICOS</b>		
<b>Sulfonamidas</b>		
Todas las sustancias de este grupo	Todas las especies productoras de alimentos Bovinos, ovinos, caprinos	100 / músculo, grasa, hígado, riñón 100 /leche
<b>Derivados de la diaminopirimidina</b>		
Baquiloprim	Bovinos	10 /grasa; 30 /leche; 150 /riñón; 300 /hígado
	Porcinos	40 /piel más grasa; 50 /hígado, riñón
Trimetoprim	Bovinos	50/ músculo, grasa, hígado, riñón, leche
	Porcinos	50 / músculo, piel más grasa, hígado, riñón
	Équidos	100/ músculo, grasa, hígado, riñón
	Aves (no productoras de huevos para el consumo humano)	50/ músculo, piel más grasa, hígado, riñón
	Pescado	50/ músculo y piel en proporciones normales
<b>ANTIBIÓTICOS</b>		
<b>Penicilinas</b>		
Amoxicilin, ampicilina, bencilpenicilina	Todas las especies productoras de alimentos	4 /leche; 50 /músculo, grasa, hígado, riñón
Cloxacilina, docloxacilina, oxacilina	Todas las especies productoras de alimentos	30 /leche; 300 /músculo, grasa, hígado, riñón
Penetamato	Bovinos	4 /leche; 50 /músculo, grasa, hígado, riñón
	Porcinos	50 /músculo, grasa, hígado, riñón
<b>Cefalosporinas</b>		
Cefalexina	Bovinos	100/leche; 200/músculo, grasa, hígado; 1000/riñón
Cefalozina	Bovinos, ovinos, caprinos	50 /leche
Cefquinoma	Bovinos	20 /leche; 50 /músculo, grasa; 100/hígado; 200/riñón
	Porcinos	50/ músculo, piel y grasa; 100 hígado; 200/ riñón
Ceftiofur	Bovinos	100 leche; 1000 /músculo; 2000 grasa; hígado; 6000 riñón
<b>Quinolonas</b>		
Danafloxacin	Bovinos (no productores de leche para el consumo humano)	30/leche; 100 grasa; 200/músculo; 400 /hígado, riñón
	Porcinos	50 /piel y grasa; 100 /músculo; 200/hígado y riñón
	Pollo	100 /piel más grasa; 400 /hígado, riñón
Difloxacin	Pollo, pavo	300 /músculo; 400 /piel más grasa; 600/ riñón; 1900/hígado
Enrofloxacin	Bovinas	100/músculo, grasa, leche; 200/riñón; 300/hígado
	Conejos	100/ músculo, grasa; 200/ hígado; 300/riñón

**Tabla 4.- (Continuación) Lista de sustancias farmacológicamente activas cuyos LMR se han establecido en la Comunidad Europea**

<b>Sustancia farmacológicamente activa</b>	<b>Especie animal</b>	<b>Límite máximo residual (mg/Kg) / Tejidos diana</b>
Flumequina	Porcinos	100/ músculo, piel más grasa; 200/hígado; 300/riñón
	Aves (no productoras de huevos para el consumo humano)	100/ músculo, piel más grasas; 200/hígado; 300 riñón
	Ovinos	100/músculo, grasa; 200/riñón, 300/hígado
	Bovinos, ovinos (no productores de leche de consumo)	200/ músculo; 300/grasa; 500/hígado; 1500/riñón
	Porcinos	200/músculo; 300/piel y grasa; 500/hígado; 1500/riñón
	Pollo	250/piel y grasa; 400/músculo; 800/hígado; 1000/riñón
	Salmónidos	600/músculo y piel en proporciones normales
Sarafloxacina	Pollo	10 /piel más grasa, hígado
	Salmónidos	30 /músculo y piel en proporciones normales
Tiamulina	Porcinos	100/músculo; 500/hígado
<b>Macrólidos</b>		
Espiramicina	Bovinos	200 músculo, leche; 300 /grasa, hígado, riñón
	Porcinos	250/ músculo; 1000 /riñón; 2000/hígado
	Pollo	200/ músculo; 300 /piel más grasa; 400 /hígado
Tilmicosina	Bovinos, ovinos, porcinos	50/ músculo, grasa; 100/hígado, riñón
	Ovinos	50 /leche
	Pollo	75/ músculo, piel más grasa; 250/riñón; 1000/hígado
Tilosina	Bovinos	100/músculo, grasa, hígado, riñón; 50 /leche
	Porcinos	100 /músculo, piel más grasa, hígado, riñón
	Aves (no productoras de huevos para consumo humano)	100 /piel más grasa, hígado, riñón
<b>Fluorfenicol y compuestos asociados</b>		
Florfenicol	Bovinos	200 /músculo; 300 /riñón; 3000 /hígado
	Porcinos	300 /músculo; 500 /piel y grasa, riñón; 2000 /hígado
	Pollo	100 /músculo; 200 /piel y grasa; 750 /riñón; 2500 /hígado
Tianfenicol	Bovinos	50 /músculo, grasa, hígado, riñón, leche
	Pollo	50 /piel más grasa, hígado riñón
<b>Tetraciclina</b>		
Clortetraciclina	Todas las especies productoras de alimentos	100/ músculo y leche; 200 huevos; 300 /hígado; 600 /riñón
Doxiciclina	Bovinos	100 /músculo; 300 hígado; 600 / riñón

Tomado del artículo: El uso de los antibióticos en la alimentación animal: Perspectiva actual (Cancho Grande, García y Simal, 2009).

#### 4.8. BACTERIAS ANIMALES RESISTENTES EN LA POBLACIÓN HUMANA

Existen datos escasos referentes a la resistencia en bacterias que afectan seres humanos; sin embargo, la mayor información proviene del campo hospitalario.

Entre las bacterias resistentes de mayor trascendencia que ocasionan infecciones en los hospitales están:

- Estafilococos meticilino-resistentes
- *Enterobacter cloacae*
- Enterococos
- *Pseudomonas aeruginosa*

En la población urbana y rural, se presentan infecciones causadas por los siguientes microorganismos resistentes:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Escherichia coli*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Salmonella sp.*
- *Campylobacter*

Se considera que *Escherichia coli* multirresistentes, *Salmonella* Typhimurium multirresistentes, enterococos vancomicina resistentes,

*Campylobacter* quinolonas resistentes, pueden haberse originado, por lo menos parcialmente, de explotaciones agropecuarias. A esto hay que sumarle el conocimiento de la enorme capacidad de intercambio genético existente en el intestino, y de la magnitud del reservorio de resistencia representado por los microorganismos saprófitos que lo habitan, que, como bien se sabe, bajo presión antibiótica se vuelven extremadamente peligrosos (Errecalde, 2004).

En la discusión acerca de la transferencia de resistencias de los animales al hombre, el punto central es la utilización de antibióticos en dosis por debajo de las terapéuticas para la prevención de enfermedades o, simplemente para el aprovechamiento de los efectos “productivos” de los antimicrobianos. Sin embargo, este fenómeno de transferencia no es fácil de demostrar, y menos aún, de medir.

Es un hecho evidente que, a nivel mundial, la utilización de antimicrobianos en seres humanos dista de ser criteriosa y correcta, la automedicación alcanza niveles alarmantes, la compra de antibióticos sin recetas es habitual en muchos países y; por lo tanto, mientras esto ocurra, la emergencia de resistencias no podrá ser controlada de ninguna manera.

De manera similar, se utilizan los antimicrobianos en explotaciones agropecuarias. Si se mantiene el uso de drogas de grupos químicos y mecanismos de acción similares a las utilizadas en tratamientos humanos, para promocionar el crecimiento animal, en dosis sub terapéuticas y durante períodos de tiempo prolongados, tampoco se podrá ejercer ningún control.

Es por tanto necesario, si no vital, que a la luz de los más modernos conocimientos sobre terapia antimicrobiana, se revisen los conceptos acerca de la antibioterapia humana y animal para volverla más eficaz.

El Gobierno de Gran Bretaña formó un comité para que estudie y regule el tema en 1969 (Torres, Zarazaga, 2002). Entre las conclusiones, se propuso continuar con la utilización de antibióticos como suplementos en los alimentos en el caso que las drogas utilizadas fueran de uso limitado en el hombre, no fueran capaces de inducir resistencias cruzadas con drogas usadas en el hombre y si redujeran el costo de la producción animal. Desde ese entonces se continúa con la discusión sobre estos temas y no se ha llegado a un consenso global, menos aún a una efectiva regulación. Que pudiese detener el fenómeno normal de selección bacteriana frente al uso de antimicrobianos (Torres, Zarazaga, 2002).

#### **4.9. CAUSAS MÁS COMUNES DEL USO INADECUADO DE ANTIMICROBIANOS EN ANIMALES DE CRIANZA Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE RESISTENCIA**

Utilizar los antimicrobianos con el suficiente conocimiento del agente causal al cual se ataca y con las debidas precauciones sería ideal para evitar o por lo menos disminuir el desarrollo de cepas resistentes. Esto va aplicado tanto a la medicina humana como a la medicina veterinaria.

Entre las causas más comunes uso inadecuado y consecuente fracaso de los antibióticos están las siguientes:

- Uso inadecuado de antibióticos cuando no son necesarios a causa de diagnósticos incorrectos.
  
- El hecho de que algunos veterinarios pueden ser también vendedores de productos, y esto pudiese influir en los niveles de prescripción dado que la venta del producto es parte de la ganancia del profesional. Obviamente el no uso cuando son necesarios también es un problema serio.
  
- Falta de instrucciones acerca de la dosis necesaria o de la duración del tratamiento.
  
- Cálculo errado de la dosis necesaria. Si la dosis es elevada, aunque el antibiótico sea el correcto, así como el tiempo de ingestión y la duración puede ocasionar riesgos de toxicidad y pérdida de recursos económicos. Si, en cambio, la dosis es baja, aunque se mantengan los parámetros previamente descritos, el antibiótico no producirá los efectos necesarios y podría también repercutir en la creación de cepas resistentes.
  
- Si en intervalo entre la ingesta de las dosis prescritas es demasiado corto puede haber una acumulación de la droga y, en algunos casos, toxicidad. Mientras que si el intervalo entre las dosis es demasiado largo puede conducir al fracaso terapéutico.

- El tiempo de tratamiento debe también ser el correcto, ya que en caso de que este sea demasiado prolongado, se podrían desarrollar cepas resistentes y si es demasiado corto, fallará el tratamiento.
- La calidad de los antibióticos es otro punto a considerarse porque si éstos son de mala calidad no controlado o no trazable es posible el fracaso terapéutico. Por esta razón se destaca la importancia de la elaboración bajo normas GMP, la forma de evaluar físicamente un medicamento, la importancia de una buena biodisponibilidad y la comprensión del concepto de bioequivalencia (FAO, 2004).

#### **4.10. BASES FISIOLÓGICAS DEL USO DE ANTIBIÓTICOS COMO PROMOTORES DE CRECIMIENTO: UNA EXPERIENCIA PRÁCTICA**

Según el Dr. Raúl Ortiz Martínez, médico veterinario, los beneficios económicos del uso de antibióticos en el crecimiento y requerimiento de alimentos en la producción intensiva de animales, destinados al consumo humano, ha sido significativo desde hace cincuenta años. La productividad se incrementa al mejorar el alojamiento, el control de enfermedades, la nutrición y el uso de antibióticos. También se han descrito otros beneficios ambientales tales como la reconsideración de la densidad animal, la reducción de la polución y de la presión del cambio de uso del suelo de forestal a pecuario.

De acuerdo con el reporte de Congressional Research Service, publicado en enero del 2010, las modalidades principales para el uso de antibióticos en animales productivos son:

1. Aplicación de dosis terapéuticas, durante periodos de tiempo cortos, para el tratamiento de enfermedades.
2. Aplicación de dosis altas, durante periodos de tiempo cortos, para prevenir enfermedades cuando los animales sean más susceptibles a enfermedades (destete, transporte, entre otros).
3. Aplicación de dosis subterapéuticas, durante periodos prolongados para promover el crecimiento de algunas especies productoras de alimentos.

De los antibióticos más utilizados, son la Bacitracina Metil Disalicilato y la colistina, los cuales se usan con el propósito de mejorar la eficiencia alimenticia, promover el crecimiento y para la prevención de enfermedades en pollos de engorda y en cerdos. Las bacterias responsables de algunas de las enfermedades, en ambas especies, son *E. coli* y *Clostridium perfringens* (Ortiz, 2012).

La ingestión oral de antibióticos promueve el crecimiento y la eficiencia en la cría de animales y sus efectos pueden ser el incremento en la ganancia diaria o la eficiencia alimenticia. El mecanismo de acción debe enfocarse en el intestino ya que los antibióticos mencionados anteriormente, no son absorbidos por este órgano y no son efectivos en animales “libres de gérmenes”, ya que su efecto se basa en la interacción con la microbiota intestinal por la disminución de la competencia por los nutrientes entre la microbiota nativa y la patógena, así como por la disminución de metabolitos microbianos que afectan el crecimiento (Ortiz, 2012).

Otros efectos de antibióticos son la reducción del tamaño del intestino y el adelgazamiento de las vellosidades y las paredes intestinales. Estos efectos se deben en parte, a la menor proliferación de las células de la mucosa, por la disminución de ácidos grasos de cadena corta, derivados de fermentación microbiológica. La reducción del espesor de la pared intestinal y de las vellosidades de la lamina propria, mejoran la digestibilidad y absorción de nutrientes en animales alimentados con nutrientes a base de bacitracina (Ortiz, 2012).

La microbiota también disminuye la digestibilidad de las grasas, ya que esta digestión requiere de bilis y de sus sales, que al ser secretadas al intestino, son catabolizadas por varias especies de bacterias, principalmente *Lactobacillus*. Por último, la microflora necesita grandes cantidades de moco y el recambio de las células epiteliales, para lubricar y prevenir que las bacterias se fijen e invadan las células epiteliales del intestino del animal (Ortiz, 2012).

Se aprecia la importancia de controlar la microbiota, hecho que puede realizarse con antibióticos, si la legislación lo permite. Se ha demostrado en la mayoría de las especies para abasto, por ejemplo un meta-análisis de más de 1000 experimentos en los que se evaluó el crecimiento en porcinos durante un periodo de 25 años, que los antibióticos mejoran la tasa de crecimiento en cerdos en periodo de iniciación en un rango de 7 a 25 kg y la eficiencia alimenticia en un 6.9%. Hay necesidad de producir alimentos de buena calidad, a un precio accesible, ya que el costo del alimento para pollos y cerdos de engorde representa hasta un 80% (Ortiz, 2012).

Dibner y Richards, en 2005, reportaron que en Estados Unidos prevalece el gran debate sobre el uso de antibióticos como promotores de crecimiento, ya que en los reportes presentados por diversos organismos, no se han mostrados datos probatorios de que el uso de antibióticos, como promotores de crecimiento, sea la causa de resistencia antibiótica de algunos microorganismos involucrados en procesos infecciosos de los humanos (Ortiz, 2012).

#### **4.11. EL USO RACIONAL DE LOS ANTIMICROBIANOS EN ANIMALES DE CRIANZA**

Gimeno y Ortega, en su artículo acerca de Antibióterapia y Salud Pública Veterinaria; Desarrollo de Microorganismos Resistentes, Mecanismos de Resistencia y Estrategias para el uso Prudente de Antibióticos del año 2005, en lo referente al “uso de los antibióticos” plantean los siguientes objetivos:

- Mantener la eficacia de los agentes antimicrobianos y asegurar el uso racional de éstos, con el propósito de asegurar su eficacia y su seguridad en los animales.

- Mantener a los animales en buen estado sanitario de acuerdo a las necesidades económicas y las obligaciones éticas.

- Prevenir o reducir, tanto como sea posible, las transmisiones bacterianas entre poblaciones animales y entre animales a humanos.

- Prevenir la contaminación de alimentos de origen animal con residuos de antimicrobianos.

- Proteger la salud de los consumidores garantizando la seguridad de los alimentos de origen animal destinados al consumo humano.

Como premisas fundamentales debe considerarse:

- No utilizar antibióticos si no es estrictamente necesario y si lo es: identificar el órgano afectado y el agente causal (por cultivo); determinar la sensibilidad mediante antibiograma (prueba de Kirby Bauer) y la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) (Cancho, García y Simal , 2009) para el agente aislado; seleccionar el antibiótico; considerar la vía, dosis, frecuencia y tiempo de administración más adecuadas; considerar la potencial toxicidad para el hospedador; revisar interacciones si se requiere combinar antibióticos; si los tratamientos se van a tener que prolongar mucho tiempo, será conveniente realizar la rotación de antibióticos, alternándolos en el tiempo para reducir la posibilidad de resistencias; valorar el posible efecto ante debilidad inmunológica del hospedador que debe ser tratado y ser estrictos con la supresión (Gimeno y Ortega, 2005).

Por último, un uso prudente de antibióticos supone trabajar siempre bajo criterios de ética profesional a todos los niveles, así: deben ser prescritos, administrados y supervisados por un veterinario y usarse solo antibióticos con licencia y autorizados para la especie en concreto (salvo excepciones); debe

mantenerse un registro estricto del uso de los antibióticos en cada situación y población y tener siempre presente que solo se deben usar cuando es absolutamente necesario (Gimeno y Ortega, 2005).

#### **4.12. MECANISMOS DE CONTROL DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN ANIMALES DE CRIANZA**

Ante la compleja situación, se han adoptado una serie de políticas comunitarias, entre ellas la Unión Europea dictó la prohibición cautelar de la avoparcina como promotor del crecimiento animal, en todos sus países miembros, en abril de 1997. Previamente, Dinamarca en 1995, Alemania en 1996 y Suecia en 1986 ya lo habían decidido prohibir el uso de todos los antibióticos para ese fin (Farming Life, 2006).

En 1999 la UE, después de varias reuniones con la OMS y otros organismos decidió prohibir el uso de los antibióticos espiramicina, tilosina, virginiamicina y bacitracina, y continuar con la prohibición de la avoparcina. Persistieron solo 4 antibióticos: avilamicina, flavofosfolipol, monensina sódica y salinomicina, hasta el 1º de enero de 2006, fecha en la que se prohibió definitivamente el uso de antibióticos como promotores de crecimiento en la UE (Farming Life ,2006).

Todas estas decisiones han estado acompañadas de una gran polémica y controversia. Se cree que se actuó muy precipitadamente ya que no existe certeza absoluta de la relación causa-efecto en lo que respecta al uso de antibióticos como promotores en animales y el incremento de resistencia en cepas

patógenas de humanos. Sin embargo, numerosas publicaciones aparecidas en los últimos años destacan el elevado porcentaje de resistencias a antibióticos utilizados como promotores de crecimiento en cepas de origen animal (y la resistencia conjunta a otros antibióticos relacionados, de uso en humanos). La experiencia de Dinamarca, país en el que ya hay una baja de resistencias en coherencia con la prohibición temprana de este país al consumo descrito, demuestra la relación.

En Estados Unidos, un país que mantuvo el consumo de antibióticos como promotores de crecimiento en animales, finalmente la FDA en Junio de 2015, prohibió esta práctica. El hecho de que 23.000 personas mueran cada año solo en Estados Unidos debido a infecciones producidas por bacterias resistentes es ya un importante estímulo para ese cambio de mentalidad (Ventura, 2015)

Tanto la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), la World Veterinary Association (WVA), la Alianza para el Uso Responsable de Medicinas en Agricultura (RUMA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), FAO, entre otras trabajan para tratar de contener el problema de la resistencia a antibióticos en medicina veterinaria. (Ventura, 2015).

#### **4.13. CONSECUENCIAS DE LA SUSPENSIÓN DE ANTIBIÓTICOS COMO PROMOTORES DE CRECIMIENTO EN ANIMALES**

La suspensión total del uso de antibióticos como promotores del crecimiento puede ocasionar graves repercusiones económicas ya que implicaría un incremento en los costos de producción (Cancho, García, Simal, 2009).

Según Cancho, García y Simal (2009) varios colectivos recalcan que la supresión de promotores de crecimiento traerían una serie de problemas paralelos como:

- Incremento en el precio de los productos ganaderos entre un 5 y un 8 %
- Incremento del consumo de antibióticos curativos en un 5 % porque los animales se enfermarían más fácilmente y un aumento de la mortalidad (entre 10-15 %).
- Pérdida de los índices de conversión entre un 2 y un 5 %, según especies
- Mayor consumo de piensos y de agua
- Mayor tiempo de cría
- Mayor impacto ambiental: mayor emisión de metano y excrementos
- Mayor riesgo de desarrollo de resistencias a antibióticos en medicina veterinaria por mayor utilización de antibióticos con fines terapéuticos.
- Mayor riesgo de toxi-infección alimentaria en los consumidores.
- Necesidad de controles administrativos para evitar mercados paralelos.

Se ha estudiado el problema y se ha propuesto una serie de estrategias que podrían servir para paliar esta situación. Así:

- Con el objetivo de reducir las enfermedades animales que causan retraso en el crecimiento y reducir los factores que producen inmunodepresión en los animales, se sugiere: prevenir el estrés ocasionado por las condiciones ambientales y mejorar la calidad de los alimentos y el agua; optimizar el

cuidado del sistema inmunológico con una nutrición más adecuada y balanceada; identificar tempranamente los focos de infección y tratarlos y seleccionar razas más resistentes.

- Usar sustancias químicas como aditivos que mejoren la producción de manera segura para los animales y el hombre. Se puede considerar: prebióticos, probióticos, ácidos orgánicos, enzimas y extractos vegetales.
  
- Promover estudios que permitan identificar otras alternativas sanas y viables para mejorar la producción de alimentos.

En países como Dinamarca y Suecia, en donde ya se ha prohibido la práctica de utilizar los antibióticos como promotores de crecimiento, se evidencia una baja considerable en el consumo de los mismos (probablemente persiste el consumo terapéutico) y por otra parte, también su experiencia demuestra que los datos contradicen los temidos efectos negativos sobre la productividad que podrían esperarse tras la prohibición de los APC y que es posible conseguir resultados productivos competitivos. En estos países, y como consecuencia de estas medidas, parece que sí se ha observado una leve disminución de las resistencias bacterianas a antimicrobianos en seres humanos, animales y alimentos de origen animal (Cancho, García , Simal, 2009).

## 5. CONCLUSIONES

1. El crecimiento demográfico representa grandes problemas para los sistemas y la salud alimentaria mundial. Para aumentar la disponibilidad de alimentos requeridos se han implementado cambios en la producción y en la comercialización de productos, lo que ha conducido a peligros de contaminación alimentaria con toxinas y microorganismos resistentes a antibióticos.

El uso de antibióticos para el crecimiento de animales de crianza ha sido uno de los mecanismos usados para acelerar y optimizar la producción alimentaria. Estudios recientes, confirman el grave riesgo a la salud pública que estas acciones han provocado y seguirán provocando si no se corrige esta práctica adecuadamente.

2. Los antibióticos que desde su descubrimiento han sido tan valiosos para la salud humana, ahora son también causa de enfermedad y muerte al ser mal utilizados. El uso de antibióticos como terapéuticos, profilácticos o para estimulación del crecimiento en animales de crianza ha desencadenado una serie de efectos negativos, como la resistencia bacteriana y la toxicidad, tanto en humanos como en animales.
3. La contaminación de alimentos por bacterias es un tema estudiado desde inicios del siglo XX con el botulismo, salmonelosis, tuberculosis, entre otros, sin embargo, aún se desconocen varios aspectos acerca de las infecciones alimentarias causadas por *Campylobacter jejuni*, *Vibrio*

*parahaemolyticus*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium botulinum* y *Yersinia enterocolitica* y más.

4. El estudio de los mecanismos de acción bacteriana permiten entender cómo funcionan los antibióticos y también cómo influyen en la generación de resistencias, aunque los antibióticos no inducen resistencia, sí son un factor de selección natural. Al aumentar el uso de antimicrobianos se observa que las bacterias y sus susceptibilidades han cambiado, y también las posibilidades de tratamiento y curación. Toda droga antibiótica desarrolla con el tiempo cepas de bacterias resistentes a la misma, porque en las poblaciones naturales existen bacterias resistentes. La susceptibilidad a un determinado antimicrobiano, se estudia por medio de su concentración inhibitoria mínima (CIM).
5. Las resistencias pueden ser naturales o adquiridas a través de mutación cromosómica o por mecanismos de transferencia genética, mediada por plásmidos, transposones o integrones. Las bacterias Gram negativas y los estafilococos transfieren resistencias con facilidad. La resistencia puede darse por inactivación del antibiótico por enzimas; modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana o alteración por parte de la bacteria de su punto blanco. Se desconoce el origen de las resistencias pero pueden ser de tipo cromosómico o transferible.
6. Actualmente se acusa al uso de antibióticos para crecimiento animal en veterinaria, de ser la causa directa del incremento de casos de resistencia a los medicamentos antimicrobianos administrados en la medicina humana.

Se aduce que al ser humano pueden llegar residuos de antibióticos o bacterias resistentes desde los productos de animales tratados terapéuticamente con antibióticos.

7. Si bien se desconoce el mecanismo que genera crecimiento en los animales por el uso de antibióticos, (una ganancia de peso estimada en alrededor del 5 al 15%) se sabe que básicamente modifican cuantitativa y cualitativamente la flora microbiana intestinal, al disminuir los microorganismos causantes de enfermedades subclínicas y que reducen la flora normal que compite con el huésped por los nutrientes. Estos hechos conducen a una mejora en la productividad y reducción en la mortalidad de los animales. Sin embargo, su uso no siempre sigue las pautas correctas y en muchas ocasiones se prescriben estos agentes sin evidencia de infección en los animales o en dosis inadecuadas; se venden libremente sin prescripción veterinaria o en establecimientos no autorizados e incluso incluso se emplean antimicrobianos no autorizados en el sector veterinario. Es interesante además considerar el influjo que puede tener, en cuanto a la prescripción, el hecho de que veterinarios sean a la vez también vendedores de los antibióticos.
  
8. Desde mediados de los noventa se evidenció la diseminación de cepas de *Enterococcus* con resistencia de alto nivel a la vancomicina en muestras de alimentos, aguas residuales y heces de humanos y de animales sanos. El uso de avoparcina en animales en Europa y el elevado empleo de vancomicina en humanos en Estados Unidos podrían explicar las distintas características epidemiológicas de la resistencia a vancomicina en cepas

de *Enterococcus* en ambos continentes. Se demostró que la virginiamicina, usada como promotora del crecimiento, había seleccionado enterococos resistentes en Europa. Otros estudios clínicos experimentales indican la resistencia de estafilococos y pneumococos a la penicilina, la de *Staphylococcus aureus* a la meticilina y demuestran que *Salmonella* y otras entéricas Gram negativas como *Escherichia coli*, representan los mayores peligros de transferencia zoonótica de resistencias.

9. Una vez que el antibiótico es administrado al animal se metaboliza para su eliminación y detoxificación, pero pueden quedar residuos de los mismos en órganos y tejidos como hígado, riñón, músculos y grasa. Para la seguridad alimentaria humana se han establecido límites máximos residuales (LMR) para las sustancias farmacológicas activas que se utilizan en los medicamentos veterinarios. Existen tablas referenciales para este propósito.
  
10. Las bacterias resistentes que afectan a los seres humanos se encuentran en el campo hospitalario. Las más comunes son: Estafilococos meticilino-resistentes, *Enterobacter cloacae*, Enterococos, *Pseudomonas aeruginosa*. En la población urbana y rural se encuentra: *Streptococcus pneumoniae*; *Streptococcus pyogenes*; *Escherichia coli*; *Mycobacterium tuberculosis*; *Neisseria gonorrhoeae*; *Salmonella sp.* y *Campylobacter*. *Escherichia coli* multirresistentes, *Salmonella* Typhimurium multirresistentes, enterococos vancomicina resistentes, *Campylobacter* quinolonas resistentes, pueden haberse originado, por lo menos parcialmente, de explotaciones

agropecuarias. Sin embargo no se puede descartar el mal uso de los antibióticos por parte del hombre.

11. Entre las causas más comunes del uso inadecuado de antibióticos en la crianza de animales y su relación con la resistencia bacteriana están: Uso de antibióticos con diagnóstico equivocado; una prescripción veterinaria ligada al interés comercial; falta de instrucciones o cálculo errado sobre la dosis o el tiempo de administración y la calidad del antibiótico. De ahí que el consumo de estos antimicrobianos debe ser seriamente controlado por profesionales éticos.

12. De manera práctica, los efectos descritos a nivel fisiológico del uso de antibióticos como Bacitracina Metil Disalicilato y la colistina para la cura o prevención de enfermedades ocasionadas por *E.coli* y *Clostridium perfringens* en cerdos se enfocan en el intestino porque los antibióticos no se absorben ahí, actúan sobre la microbiota generando competencia por los nutrientes entre la microbiota nativa y la patógena y disminución de metabolitos microbianos que afectan el crecimiento. También hay reducción del tamaño del intestino y adelgazamiento de las vellosidades y las paredes intestinales. Se disminuye la digestibilidad de las grasas. Se produce gran cantidad de moco y recambio de células epiteliales, para lubricar y prevenir que las bacterias se fijen e invadan las células epiteliales del intestino del animal. El uso de antimicrobianos en estos casos no ha demostrado generar resistencias.

13. El uso racional de antimicrobianos en animales de crianza de manera prudente incluye mantener a los animales en buen estado, óptimas condiciones sanitarias, cuidar el contagio ante la evidencia de un animal enfermo y usar antibióticos solo en casos de extrema necesidad y de acuerdo a las pautas adecuadas.
  
14. En cuanto al control del uso de antibióticos se han tomado decisiones definitivas en el 2006 en la Unión Europea prohibiendo el uso de antibióticos como promotores del crecimiento en animales de crianza. En Estados Unidos se tomó la misma decisión, por parte de la FDA en el 2015. La Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), la World Veterinary Association (WVA), la Alianza para el Uso Responsable de Medicinas en Agricultura (RUMA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), FAO, entre otras, trabajan para tratar de contener el problema de la resistencia a antibióticos en medicina veterinaria.
  
15. La decisión de eliminar a los antibióticos como promotores de crecimiento acarrea una serie de repercusiones económicas relativas a la elevación del costo de producción. Sin embargo, dado el alto costo de cura de las enfermedades generadas por bacterias resistentes, esta alternativa resulta más sana y conveniente. Entre las estrategias que pudiesen ayudar están: prevenir el estrés ocasionado por las condiciones ambientales y mejorar la calidad de los alimentos y el agua; optimizar el cuidado del sistema inmunológico con una nutrición más adecuada y balanceada; identificar tempranamente los focos de infección y tratarlos y seleccionar razas más resistentes; usar prebióticos, probióticos, ácidos orgánicos, enzimas y

extractos vegetales como promotores de crecimiento saludables y promover estudios sobre otras alternativas sanas y viables.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

(FAO, L. r. (s.f.).

Albeitar. (2005). *Portal veterinaria.com*. Obtenido de Los aditivos antibioticos promotores de crecimiento de los animales: Situacion actual y posibles alternativas:  
Albeitar.portalveterinaria.com/noticia/3520/articulos-otros-temas-archivo/los-aditivos-antibioticos-promotores-del-crecimiento-de-los-animales:-situacion-actual-y-posibles-alternativas.html

ALLTECH. (s.f.). Obtenido de Alternativas a los Antibióticos: <http://es.alltech.com/future-of-farming/alternatives-to-antibiotics>

B. Cancho Grande, M. S. (2000). DOI. 10.1080/11358120009487647. Obtenido de CIENCIA Y TECNOLOGÍA ALIMENTARIA 3:1 39-47: <http://dx.doi.org/10.1080/11358120009487647>

C., G. O. (2005). *SAPUVETNET II*. Obtenido de Antibióterapia y salud pública veterinaria; desarrollo de Microorganismos resistentes, mecanismos de resistencia y Estrategias para el uso prudente de antibióticos: [www.sapuvetnet.org/antigo/Pdf%20File/antib\\_portugal.pdf](http://www.sapuvetnet.org/antigo/Pdf%20File/antib_portugal.pdf)

Cando D., C. R. (2008). *cdjbv.ucuenca.edu.ec/ebooks/doi151.pdf*. Obtenido de Características del expendio de antibióticos sin receta en establecimientos farmacéuticos y tiendas de las parroquias Yanuncay, Bellavista y El Sagrario del Cantón Cuenca. Universidad de Cuenca: <http://cdjbv.ucuenca.edu.ec/ebooks/doi151.pdf>

Daza, R. (1998). Obtenido de Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud / Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria: <http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/bacterias.pdf>

Errecalde, J. (2004). *FAO*. Obtenido de Uso de antimicrobianos en animales de consumo: [ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/007/y5468s/y5468s00.pdf](http://ftp.fao.org/docrep/fao/007/y5468s/y5468s00.pdf)

FAO. ((1998). ). Obtenido de FAO Economía de la calidad y la seguridad : <http://www.fao.org/docrep/003/v8490s/v8490s0a.htm>

FAO. (1976). Obtenido de GARANTÍA DE LA CALIDAD E INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS: <http://www.fao.org/docrep/006/y8705s/y8705s09.htm>

FAO. (2004). *La resistencia a los antimicrobianos, sus mecanismos y epidemiología*. Obtenido de <http://www.fao.org/docrep/007/y5468s/y5468s0d.htm>

FAO Y OMS. (2003). Obtenido de Garantía de la Inocuidad y Calidad de los Alimentos: Directrices para el Fortalecimiento de los Sistemas Nacionales de Control de los Alimentos. : <http://www.fao.org/docrep/006/y8705s/y8705s09.htm>

FAO/OIE/WHO. (2003). *Documento de Base de la Consulta de Expertos en Uso No-humano de antimicrobianos y Resistencia Antimicrobiana* . Obtenido de [www.fao.org/docrep/013/i0204s/i0204s00.pdf](http://www.fao.org/docrep/013/i0204s/i0204s00.pdf)En cachéSimilares

- García, J. y. (1997). *Resistencias bacterianas y antibioterapia: Eficacia in vivo Eficacia in vitro*. Madrid-Barcelona: ed Doyma, S.A.
- J., V. (2015). *Albeitar Portal Veterinaria*. Obtenido de Uso responsable de antibioticos/ Estados Unidos pone limites al uso de antibioticos en animales: <http://albeitar.portalveterinaria.com/noticia/14285/uso-responsable-de-antibioticos/estados-unidos-pone-limites-al-uso-de-antibioticos-en-animales.html>,
- Laboratory, D. V. (2000). *consumption of antimicrobials agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark*. . Obtenido de Danish Integrated Resistance Monitoring and Research Programme (2000) – DANMAP 99 Statens Serum Institut,: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3375779/Similares](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3375779/Similares)
- Life, E. F. (2006). *Ergomix.com*. Obtenido de UNION EUROPEA RIGE PROHIBICION DE ANTIBIOTICOS COMO PROMOTORES DE CRECIMIENTO: <https://www.engormix.com/MA-cunicultura/noticias/union-europea-rige-prohibicion-t8335/p0.htm>
- M., A. (2008). *www.unsa.edu.ar*. Obtenido de Manual de Microbiología de Alimentos: <http://www.unsa.edu.ar/biblio/repositorio/malim2007/2%20bacterias.pdf>
- M., T. C. (s.f.). *Gac Sanit 2002;16(2):109-12* . Obtenido de Antibióticos como promotores del crecimiento en animales.: <http://www.scielosp.org/pdf/ga/v16n2/edit02.pdf>
- Martínez, P. (1997). *Rev Esp Quimioterapia*. Obtenido de Integrone: nueva causa de resistencia a antibióticos: [www.seq.es/seq/html/revista\\_seq/0397/edit1.html](http://www.seq.es/seq/html/revista_seq/0397/edit1.html)
- Mateos, G. L. (2000). El manejo de la nutrición animal sin antibióticos productores de crecimiento. . *Presentación oral en la III Conferencia – Salón de Fabricantes de Pienso del Mediterráneo*.
- Microbiology, A. A. (2009). *Antibiotic resistance: an ecological perspective on an old problem. In report of a colloquium 12 to 14 october 2008 Annecy, France*. Obtenido de [https://scholar.google.com/ec/scholar?q=American+Academy+of+Microbiology+Antibiotic+Resistance%3A+An+Ecological+Perspective+on+an+Old+Problem.&btnG=&hl=es&as\\_sdt=0%2C5](https://scholar.google.com/ec/scholar?q=American+Academy+of+Microbiology+Antibiotic+Resistance%3A+An+Ecological+Perspective+on+an+Old+Problem.&btnG=&hl=es&as_sdt=0%2C5)
- OMS. ((2001)). *Estrategia mundial de la OMS para contener la resistencia a los antimicrobianos*. . Obtenido de Revista Panamericana de Salud Pública, 10(4), 284-293.: [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1020-4989200100100001](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-4989200100100001)
- OMS. (2008). *Necesario garantizar la inocuidad de los alimentos para lactante*. Obtenido de <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2008/pr35/es/>
- Organization, W. H. (2013). *Drug- resistant Salmonella Fact Sheet n°139*. Obtenido de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs139/en/index.htm>
- Ortiz, R. (2012). *Bases fisiológicas para el uso de Antibióticos Promotores de Crecimiento y preventivo en enfermedades bacterianas intestinales en cerdos y aves*. . Obtenido de Publicación Trimestral de Actualización Científica y Tecnológica No.20 Realizado por VIRBAC: <http://webveterinaria.com/virbc/news22/cerdos.pdf>
- S., S. (1999). Obtenido de Quinolone-resistant Campylobacter jejuni infections in Minnesota: [https://www.researchgate.net/profile/Jeff\\_Bender2/publication/12966741](https://www.researchgate.net/profile/Jeff_Bender2/publication/12966741)

VETERINARIA, A. (2008). Obtenido de Resistencia bacteriana:

[http://axonveterinaria.net/web\\_axoncomunicacion/criaysalud/31/cys\\_31\\_34-37\\_Resistencia\\_bacteriana.pdf](http://axonveterinaria.net/web_axoncomunicacion/criaysalud/31/cys_31_34-37_Resistencia_bacteriana.pdf)

Wolff R., M. (2004). *Revista medica de Chile*, 132(8), 909-911. Obtenido de Uso y abuso de antibioticos: Momento de su evaluacion, mas alla del ser humano :

[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872004000800001&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872004000800001&lng=es&tlng=es). 10.4067/S0034-98872004000800001.

## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Mónica Patricia de las Mercedes Vivanco Freile, con C.C. 1705378576, autora del trabajo de graduación intitulado: “Incidencia del uso de antimicrobianos en la producción de alimentos para el consumo humano.”, previa la obtención del grado académico de **LICENCIADA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS** en la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.

Quito, 19 de mayo de 2016

Mónica Vivanco de Mejía

CC# 1705378576