



**World Health
Organization**



Red Internacional de Autoridades en materia de Inocuidad de los Alimentos (INFOSAN)

7 de marzo de 2008

INFOSAN Nota informativa Nº 2/2008 – Resistencia a los antimicrobianos

Resistencia a los antimicrobianos transferida por animales productores de alimentos

RESUMEN

- Los antimicrobianos son fármacos importantes tanto en la clínica humana y veterinaria como para el bienestar de los animales. En gran medida, se utilizan las mismas clases de antimicrobianos en animales y en seres humanos.
- En algunos casos, se añaden antimicrobianos a los piensos y al agua para promover el crecimiento y aumentar la eficiencia alimentaria. Se considera que esta exposición prolongada a dosis bajas de antimicrobianos tiene más probabilidades de dar origen a la aparición de resistencias al antimicrobiano que el tratamiento o la prevención de infecciones en animales productores de alimentos.
- Un taller conjunto de la FAO, la OIE y la OMS celebrado en Ginebra en 2003 llegó a la conclusión de que existen pruebas claras de que la aparición de microorganismos resistentes a raíz del uso no humano de antimicrobianos tiene consecuencias adversas para la salud humana.
- En el último decenio, algunos países, incluida la Comisión Europea (CE), han dejado de utilizar determinados antimicrobianos promotores del crecimiento debido a los riesgos para la salud pública. Estas políticas son congruentes con las recomendaciones formuladas por la OMS y las directrices elaboradas por la Comisión del Codex Alimentarius.
- Los datos indican que el riesgo de toxicidad y de perturbación de la microbiota por presencia de residuos de antimicrobianos en los alimentos es muy bajo, mientras que el relacionado con la aparición de resistencias a antimicrobianos en bacterias puede ser importante.
- Las infecciones por bacterias patógenas resistentes exigirán un tratamiento más difícil y caro; por consiguiente, la resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud pública y de sanidad animal, así como una carga económica.
- Se han desarrollado pocos antimicrobianos nuevos para reemplazar a los que se han vuelto ineficaces por la aparición de resistencias. Por lo tanto, se necesitan urgentemente medidas de gestión para preservar la eficacia de todos los antimicrobianos, y en particular de los de importancia crítica.

Introducción

Los antimicrobianos son medicamentos esenciales para la salud humana y animal. Si no se tratan con prontitud y eficacia, las infecciones bacterianas graves pueden cursar con una alta morbilidad. El uso de antimicrobianos en seres humanos, en animales (incluidos los de acuicultura) y en la horticultura se asocia a la aparición de resistencias a estos fármacos. Esta nota de INFOSAN se centra principalmente en la repercusión que el uso de antimicrobianos en animales productores de alimentos tiene sobre la salud pública.

En el sector de la producción animal se utilizan antimicrobianos para el tratamiento de infecciones en animales de forma individual o colectiva. Se administran tratamientos profilácticos y metafilácticos para

prevenir la propagación de infecciones de animales enfermos a sanos en una misma unidad de producción. Además, se emplean a veces antimicrobianos para promover el crecimiento (en dosis más bajas que para tratar enfermedades). Los antimicrobianos promotores del crecimiento (APC) son antimicrobianos que se añaden al pienso de los animales productores de alimentos a fin de aumentar su tasa de crecimiento y el rendimiento de la producción. Es probable que los APC actúen reduciendo la microbiota intestinal normal (que compite con el huésped por los nutrientes) y las bacterias intestinales patógenas (que pueden aminorar el rendimiento al causar enfermedades subclínicas). Se considera que la exposición prolongada a dosis bajas de antimicrobianos tiene más probabilidades de dar origen a la aparición de resistencias a éstos que el tratamiento o la prevención de infecciones con antimicrobianos en animales productores de alimentos.

Son cada vez más numerosas las pruebas del nexo entre el empleo generalizado de antimicrobianos en el sector de los animales productores de alimentos y la aparición de cepas resistentes en seres humanos. Otros usos no humanos de los antimicrobianos (en mascotas y en la acuicultura y la horticultura) pueden también desempeñar un papel en esta transmisión de la resistencia a los antimicrobianos, aunque se dispone de menos datos. Cuando se producen infecciones en seres humanos (o en animales) por bacterias patógenas resistentes, es frecuente que el tratamiento resulte ser inadecuado o más prolongado. Por lo tanto, la resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud pública y de sanidad animal, así como una carga económica.

El riesgo potencial de aparición y propagación de microorganismos resistentes asociado al uso descrito de los antimicrobianos ha sido objeto de investigaciones científicas y de intervenciones normativas, sobre todo durante la última década; la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la OMS han abordado los problemas de salud pública relacionados con el uso de antimicrobianos en animales productores de alimentos. El hecho de que, en gran medida, se utilicen las mismas clases de antimicrobianos en seres humanos y en animales, y de que se hayan desarrollado pocos antibióticos nuevos de las clases existentes y de otras nuevas para sustituir a los que se han vuelto relativamente ineficaces debido a las resistencias, ha llevado a un acuerdo sobre la necesidad de formular medidas de gestión para prevenir o contener la resistencia a los antimicrobianos. Éstas comprenden el uso prudente de los antimicrobianos, la vigilancia de su empleo en animales productores de alimentos, la vigilancia de resistencias emergentes a los antimicrobianos tanto en el sector de la salud humana como en el de la veterinaria, y una educación y una formación adecuadas de los agricultores y los prescriptores. Asimismo, se han establecido medidas de reglamentación sanitaria, como la restricción o prohibición del uso de antimicrobianos (o de algunas clases de ellos) para determinados fines o especies animales, es decir, la prohibición de utilizar antimicrobianos como promotores del crecimiento en animales productores de alimentos en la CE.

Resistencia a los antimicrobianos en patógenos transmitidos por los alimentos: el problema y su magnitud

Salmonella y *Campylobacter* son dos de los responsables más frecuentes de enfermedades transmitidas por los alimentos, y se ha constatado una creciente resistencia a los antimicrobianos en ambas bacterias. La mayoría de las salmonelas no tifoideas, en particular en los países desarrollados, se propagan con los alimentos, y la fuente inicial son los animales productores de alimentos. Se han registrado brotes por salmonelas no tifoideas multirresistentes tanto en Europa como en los Estados Unidos de América. En algunos casos no se ha dispuesto de un tratamiento antibiótico eficaz.

En la mayoría de los casos de diarrea por *Salmonella* no es necesario un tratamiento antibiótico porque éste puede prolongar la excreción del microorganismo. Sin embargo, también hay un gran número de casos en los que la salmonela causa una infección sistémica (es decir, bacteriemia o signos de reacción sistémica con fiebre, rigidez, etc.). En estos pacientes es preciso administrar antibióticos, y en la actualidad los más eficaces son las fluoroquinolonas y las cefalosporinas de tercera generación. Así las cosas, cuando aparecen resistencias se plantea un problema. Ello es especialmente cierto en el caso de los niños, en los que las fluoroquinolonas están contraindicadas porque pueden causar lesiones articulares y para los que, por lo tanto, a menudo el único tratamiento eficaz disponible son las cefalosporinas de tercera generación.

Las infecciones gastrointestinales causadas por *Campylobacter* pueden manifestarse como gastroenteritis autolimitadas o como una diarrea más grave. Asimismo, pueden cursar con complicaciones secundarias, como artritis reactiva y síndrome de Guillain-Barré. En la mayoría de los casos, las infecciones por *Campylobacter* no necesitan tratamiento antibiótico y se resuelven espontáneamente. Sin embargo, en un porcentaje bastante alto (probablemente el 10% o más) suele ser necesario un tratamiento antibiótico porque hay signos de infección sistémica o de infección sintomática prolongada con cierta reacción sistémica (es decir, fiebre). En estos casos, los fármacos de elección son los macrólidos (eritromicina) o las fluoroquinolonas. Se está constatando una resistencia creciente a éstas, en particular al ciprofloxacino. Los datos disponibles indican que gran parte de esta resistencia guarda relación con el uso de las fluoroquinolonas en animales productores de alimentos. Los países que prohíben utilizarlas en dichos animales (Australia) o las administran con mucha moderación (Suecia) tienen niveles muy bajos de resistencia a ellas. Por el contrario, en los países con tasas mucho más altas de uso de estos antimicrobianos en animales productores de alimentos (España, China, EE.UU.) es frecuente observar resistencia a las fluoroquinolonas en *Campylobacter*, tanto en aislamientos animales como humanos.

Los macrólidos se utilizan mucho en la cría de animales productores de alimentos y se sabe que favorecen la selección de *Campylobacter* resistentes a macrólidos en animales. Los macrólidos son uno de los pocos tratamientos disponibles para las infecciones graves por *Campylobacter*, especialmente en niños, en los que no se recomiendan las quinolonas. Dada la alta incidencia de infecciones humanas por *Campylobacter*, la cifra absoluta de casos graves es considerable.

Es motivo de preocupación la reciente aparición de resistencias a antimicrobianos en patógenos transmitidos por los alimentos. Dichas resistencias comprenden las siguientes: (i) resistencia transferible de bajo nivel a las fluoroquinolonas en *Enterobacteriaceae*, (ii) presencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en animales y (iii) aparición en todo el mundo de aislamientos humanos y animales de *Escherichia coli* y *Salmonella* con beta-lactamasas de espectro extendido.

Reducción del riesgo: contención de la resistencia a los antimicrobianos derivada de la utilización de éstos en animales

La contención de la resistencia a antimicrobianos derivada del uso no humano de éstos debería ser una actividad multisectorial, con participación de todas las partes concernidas por el uso no humano de antimicrobianos. La colaboración entre los organismos internacionales y todos los interesados es esencial.

Las siguientes iniciativas podrían contribuir a la contención de la resistencia a los antimicrobianos debida a su uso no humano.

En el plano internacional:

- Promover la aplicación por parte de los países de los *Principios mundiales OMS para la contención de la resistencia a los antimicrobianos en los animales destinados al consumo (WHO Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals Intended for Food)* mediante el desarrollo de la capacidad de vigilar el uso de antimicrobianos y la resistencia a éstos (utilizando las plataformas de capacitación existentes, como Global Salm-Surv), la identificación de los obstáculos para la aplicación de Los Principios Globales, y la ayuda a los Estados Miembros para poner en marcha las diversas actividades que se indican a continuación.
- Promover la aplicación por los países de las normas internacionales de la OIE relativas a la prevención de la resistencia a los antimicrobianos.
- En colaboración con gobiernos y organizaciones no gubernamentales, organismos internacionales como la FAO y la OIE están elaborando y promoviendo directrices destinadas a los veterinarios y relativas a la utilización prudente de antimicrobianos en animales para la protección de la salud humana.

- Lograr que los países participen activamente en labores de la Comisión del Codex Alimentarius relacionadas con la resistencia a los antimicrobianos (Grupo Especial del Codex sobre Resistencia a los antimicrobianos; Comité del Codex sobre Residuos de Medicamentos Veterinarios y otros comités del Codex en caso necesario) y que se tengan en cuenta adecuadamente las cuestiones de salud pública a la hora de elaborar recomendaciones, directrices o normas.
- Promover la vigilancia integrada de la resistencia a los antimicrobianos y ayudar a los Estados Miembros a aplicarla. Ello incluye recopilar y analizar datos sobre el empleo de antimicrobianos y datos sobre resistencia a antimicrobianos obtenidos de aislamientos animales (en explotaciones o mataderos, así como muestras de animales enfermos procedentes de clínicas veterinarias), aislamientos de alimentos al por menor y aislamientos de origen humano.
- Promover la creación de redes de vigilancia para el intercambio de información sobre aparición de resistencias a los antimicrobianos.
- Fomentar y financiar actividades educativas y de investigación.
- Fomentar los incentivos para el desarrollo de nuevos antimicrobianos.

En el plano nacional:

- Hacer de la contención de la resistencia a los antimicrobianos una prioridad nacional, como se recomienda en la Estrategia Mundial de la OMS para Contener la Resistencia a los Antimicrobianos y las Normas Internacionales de la OIE relativas a la prevención de la resistencia a los antimicrobianos.
- Crear un grupo de trabajo nacional para la contención de la resistencia a los antimicrobianos debida al uso humano y no humano de éstos, integrado por representantes de los Ministerios de Salud y Agricultura (y otros, según corresponda) y todas las partes interesadas: profesionales médicos y veterinarios, organizaciones de agricultores y ganaderos, de pacientes y de consumidores, asociaciones de agricultores y ganaderos, industria alimentaria, industria farmacéutica, etc.
- Tener en cuenta la posible aparición de resistencias a los antimicrobianos durante la evaluación de seguridad previa a la autorización de comercialización de los medicamentos antimicrobianos veterinarios, incluida la posibilidad de que aparezcan resistencias cruzadas a medicamentos utilizados en seres humanos.
- Llevar a cabo una farmacovigilancia posterior a la autorización de comercialización con objeto de detectar la aparición de resistencias a los antimicrobianos a tiempo para aplicar las medidas correctoras apropiadas.
- Controlar la distribución y venta de los antimicrobianos para prevenir la fabricación, importación y venta ilegales de medicamentos antimicrobianos veterinarios. Debe prestarse especial atención a los medicamentos falsificados y a las actividades promocionales de la industria farmacéutica que puedan influir considerablemente en los hábitos de prescripción.
- Establecer la obligatoriedad de la prescripción para el uso de antimicrobianos en el control de enfermedades de los animales.
- Vigilar el empleo de antimicrobianos en animales en cuanto a cantidad de principio activo y pautas de uso.
- Vigilar la resistencia a antimicrobianos en animales, seres humanos y alimentos, y utilizar datos integrados con miras a identificar la aparición de resistencias a antimicrobianos debido al uso no humano de éstos y a aplicar medidas oportunas para contener la resistencia a los antimicrobianos.
- Elaborar directrices, destinadas a los veterinarios y otras personas responsables, acerca de la prescripción y el uso correctos de los antimicrobianos.
- Fomentar unas prácticas de higiene y una gestión agrícola adecuadas para garantizar la salud de los animales (y, por ende, la posible reducción de la necesidad de utilizar antimicrobianos), una estabulación óptima, piensos seguros, agua, etc.

En conjunto, se dispone de muchas opciones eficaces para mitigar el riesgo de que aparezcan resistencias en el ser humano debido al uso de antimicrobianos en animales. Es urgente actuar para preservar la eficacia de todos los antimicrobianos, y en particular de los de importancia crítica. Se necesitan medidas dirigidas a reducir su uso innecesario en todos los sectores, así como a contener las infecciones y estimular el desarrollo de nuevos antimicrobianos y medios de diagnóstico.

Información adicional sobre las actividades llevadas a cabo a escala internacional y las previstas

La participación de la OMS en cuestiones relacionadas con la resistencia a los antimicrobianos transmitida por los alimentos se remonta a 1990, y su interés creció a partir de 1997, cuando se identificaron problemas médicos derivados del uso de antimicrobianos en la producción de ganado y suscitó preocupación la posibilidad de que patógenos farmacorresistentes llegaran a transmitirse a los seres humanos a través de la cadena alimentaria. Para la OMS, las publicaciones siguientes fueron dos hitos importantes: *WHO Global Principles for the Containment of Antimicrobial Resistance in Animals Intended for Food (Principios mundiales OMS para la contención de la resistencia a los antimicrobianos en los animales destinados al consumo)*, que fija un marco de recomendaciones para reducir el uso excesivo o indebido de antimicrobianos en animales productores de alimentos con miras a proteger la salud humana, y la elaboración de una lista de la OMS de antimicrobianos de importancia crítica para la salud humana. El informe completo de los Principios Mundiales OMS está disponible en:

http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf

La participación de la FAO en cuestiones relacionadas con la resistencia a los antimicrobianos transmitida por los alimentos comprende actividades normativas y sobre el terreno que son responsabilidad de varias unidades, principalmente la División de Nutrición y Protección del Consumidor (AGN), la División de Industrias Pesqueras (FI) y la División de Producción y Sanidad Animal (AGA). Dichas actividades tienen en cuenta el enfoque centrado en la cadena alimentaria y se centran fundamentalmente en la prevención. Algunas de las actividades normativas se han llevado a cabo conjuntamente con la OMS. La Comisión del Codex Alimentarius ha elaborado directrices para el uso responsable y prudente de los antimicrobianos en animales productores de alimentos; comprenden el *Código Internacional para el Control y la Utilización de los Medicamentos Veterinarios CAC / RCP 38-1993*

http://www.codexalimentarius.net/download/standards/46/CXP_038e.pdf y el *Código de Prácticas para Reducir al Mínimo y Contener la Resistencia a los Antimicrobianos CAC / RCP 61-2005*

http://www.codexalimentarius.net/download/standards/10213/CXP_061e.pdf

Desde 1997, y debido a la importancia creciente de la resistencia a los antimicrobianos a nivel mundial, la OIE solicitó a su Centro Colaborador para los Medicamentos Veterinarios de Fougères (Francia) que aplicara un plan de acción en este campo. El principal logro ha sido la publicación de las *Directrices para el uso responsable y prudente de productos antimicrobianos en medicina veterinaria*

http://www.oie.int/eng/normes/mcode/en_chapitre_3.9.3.htm y las directrices de la OIE sobre Evaluación del riesgo asociado a la resistencia a los antimicrobianos como consecuencia del uso de antimicrobianos

http://www.oie.int/eng/normes/mcode/en_chapitre_3.9.4.htm.

Después de un amplio intercambio de puntos de vista y de evaluar los desafíos, el Comité Internacional de la OIE decidió crear un grupo especial de expertos internacionalmente reconocidos en resistencia a antimicrobianos y elaborar una lista de los antimicrobianos de importancia crítica para la medicina veterinaria

Durante los últimos cinco años, la FAO, la OIE y la OMS han abordado conjuntamente la cuestión del riesgo de aparición y propagación de microorganismos resistentes asociado al uso de antimicrobianos en animales productores de alimentos, siguiendo las recomendaciones del Comité Ejecutivo del Codex Alimentarius de 2001. Todos los informes relacionados con este proceso consultivo se encuentran disponibles en el sitio web de la OMS: http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/publications/en/index.html.

Los principales resultados de esta colaboración han sido la preparación de dos listas de antimicrobianos de importancia crítica (una de los utilizados en seres humanos, elaborada por la OMS, y una de los antimicrobianos de uso veterinario, elaborada por la OIE enlace www.who.int/foodborne_disease/resources/Report%20joint%20CIA%20Meeting.pdf) y la creación de un Grupo Intergubernamental Especial del Codex sobre la Resistencia a los Antimicrobianos, hospedado por la República de Corea, en la 29ª sesión de la Comisión del Codex Alimentarius, celebrada en Ginebra en julio de 2006. El Grupo Especial elaborará directrices basadas en datos científicos, teniendo plenamente en cuenta sus principios de análisis de riesgos y la labor y las normas de las organizaciones internacionales pertinentes, como la FAO, la OIE y la OMS. Estas directrices evaluarán los riesgos para la salud humana asociados con la presencia y la transmisión de microorganismos resistentes a los antimicrobianos y de genes de resistencia a los antimicrobianos en los alimentos y los piensos, incluidos los de acuicultura. Se elaborarán asimismo unas recomendaciones adecuadas sobre gestión de riesgos.

El Grupo Especial presentará a la Comisión del Codex, a través del Comité Ejecutivo, nuevas propuestas para elaborar documentos de orientación sobre las cuestiones siguientes: (1) evaluación de riesgos, basada en datos científicos, de la resistencia a los antimicrobianos; (2) opciones en materia de gestión de riesgos para contener la resistencia a los antimicrobianos transmitida por los alimentos, y (3) perfiles de riesgo para fijar prioridades en la evaluación y gestión de riesgos.

La red INFOSAN es un instrumento que permite a las instancias responsables de la inocuidad de los alimentos y otros organismos competentes en la materia intercambiar información sobre el tema y mejorar su colaboración mutua en los planos tanto nacional como internacional.

INFOSAN Emergency, servicio integrado en INFOSAN, permite la interacción entre los puntos de contacto oficiales en los países, en caso de alerta sobre brotes u otras emergencias sanitarias de importancia internacional, y facilita el intercambio rápido de información. La finalidad de INFOSAN Emergency es complementar y apoyar la labor de la Red Mundial de Alerta y Respuesta ante Brotes Epidémicos de la OMS (GOARN)

Desde su sede en Ginebra, la OMS mantiene y gestiona la red INFOSAN, que cuenta actualmente con 166 Estados Miembros.

Más información en: www.who.int/foodsafety.