

USO DE ANTIBIÓTICOS EN PRODUCCIÓN ANIMAL: IMPLICACIONES EN LA APARICIÓN DE RESISTENCIAS Y APROXIMACIÓN A LOS RIESGOS PARA LA SALUD PÚBLICA



REALIZADO POR DANIEL GAVÍN MAGALLÓN.

TUTOR: CARMELO ORTEGA RODRÍGUEZ

(Profesor Titular del Departamento de Patología Animal de la Facultad de
Veterinaria de Zaragoza)

MASTER OFICIAL UNIVERSITARIO EN SALUD PÚBLICA.
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.
CURSO 2012-2013 (SEPTIEMBRE 2013)

ÍNDICE

RESUMEN	Pág. 2
I) INTRODUCCIÓN Y CONTEXTUALIZACIÓN	Pág. 5
I.0) Introducción y justificación.	
I.1) Contextualización.	
I.2) Microorganismos y Antibióticos: Usos y Resistencias a los mismos.	
I.3) Mecanismos de Resistencia a los Antibióticos.	
I.4) Consecuencias de la presencia en los alimentos de origen animal de las bacterias resistentes procedentes de los animales.	
I.5) Condiciones para un uso correcto de los antibióticos.	
I.6) Aspectos legales y de práctica clínica relativos al uso de antibióticos.	
I.7) Organismos internacionales implicados.	
I.8) Objetivos.	
II) METODOLOGÍA	Pág. 35
II.1) Tipo de estudio.	
II.2) Estrategia de trabajo.	
II.2.A) Revisión bibliográfica.	
II.2.B) Trabajo de campo.	
II.2.C) Análisis estadístico.	
II.2.D) Aproximación del análisis de riesgos para la salud pública.	
III) RESULTADOS Y DISCUSIÓN	Pág. 46
III.0) Consideraciones previas sobre la recogida de información.	
III.1) Análisis de resultados y discusión.	
III.2) Análisis de riesgo cualitativo.	
III.3) Limitaciones del estudio.	
IV) CONCLUSIONES	Pág. 78
V) BIBLIOGRAFÍA	Pág. 80

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

El fenómeno de la resistencia a los antibióticos es uno de los problemas de mayor trascendencia en la Salud Pública mundial en los momentos actuales.

La medicina humana, la medicina veterinaria y las ciencias ambientales comparten el concepto globalizador de la OMS “*one health*”, según el cual no tiene sentido considerar la sanidad animal, humana y ambiental por separado, sino como un todo único que interactúa constantemente.

Con ese espíritu unificador, se ha pretendido conocer la situación de uso de antibióticos en animales de abasto y las condiciones de esos usos, con el fin de establecer una aproximación al riesgo que esas prácticas pueden suponer para la salud pública actual o futura en el desarrollo de fenómenos de resistencia a los mismos en las personas, con las consecuencias que eso acarrea para la salud pública.

METODOLOGÍA:

Para la realización del presente proyecto se ha realizado en primer lugar una revisión bibliográfica con el objeto de adquirir una visión generalizada del problema y poder establecer de forma general los aspectos más importantes que afectan al desarrollo y transmisión de resistencia a antibióticos al hombre.

Una vez realizada, se ha procedido a la realización de un trabajo de campo (estudio descriptivo ecológico), tomando como población de nuestro estudio explotaciones ganaderas de varias especies productoras de alimentos de la Comarca del Campo de Borja, y apoyada en una recogida de información sobre usos de antibióticos, con el que pretendemos comprender la dinámica de ese uso de antibióticos en medicina veterinaria y en función de ello realizar una valoración cualitativa del riesgo que conlleva la aparición de resistencias en animales de abasto para la salud pública.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Si bien el análisis de nuestros datos es limitado, hemos podido establecer que los datos de nuestro estudio se podrían aproximar a aquellos que se han mostrado en la bibliografía seleccionada y en función de ambos elementos del trabajo, revisión bibliográfica y datos de campo, hemos elaborado una aproximación, desde la perspectiva cualitativa, al riesgo potencial de transmisión de resistencia a antibióticos en salud pública.

CONCLUSIONES:

La comunidad científica y las instituciones competentes en la materia están de acuerdo en que la problemática de la resistencia a antibióticos de las bacterias es una problemática real y severa. No obstante, los mismos que reconocen tal circunstancia, no se ponen de acuerdo en que a día de hoy todavía no existe suficiente evidencia científica o en que si bien el uso de antibióticos en animales productores de alimentos puede representar un peligro para la salud humana, la correlación o la evaluación de los riesgos no están bien caracterizados todavía a día de hoy.

En esta línea de incertidumbre actual sobre el papel real del uso de antibióticos en animales de abasto como base para el desarrollo de las resistencias en medicina humana, hemos considerado, a partir de nuestros resultados, que actualmente el riesgo de transmisión de resistencias es inapreciable o a lo sumo posible, gracias en gran medida a estrategias de medicina preventiva como la instauración de los tiempos de supresión.

**I) INTRODUCCIÓN Y
CONTEXTUALIZACIÓN
DE LA PROBLEMÁTICA
DE LA RESISTENCIA A
LOS ANTIBIÓTICOS: UN
PROBLEMA
COMPARTIDO**

I.0- INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN:

La aparición de los fenómenos de resistencia de las bacterias a las sustancias de naturaleza antibiótica disponibles hoy en día en los arsenales terapéuticos, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, es un elemento de especial preocupación en la comunidad científica en los momentos actuales.

La necesidad de investigar dichos fenómenos de resistencia, motiva cientos de estudios al año que intentan abordar esa problemática desde múltiples puntos de vista.

Por nuestra parte en este trabajo se ha intentado abordar el fenómeno de la aparición de microorganismos con resistencia a los antibióticos desde el punto de vista del uso más o menos sistemático de antibióticos en especies animales de abasto y su posible relación con la extensión entre los animales de esos fenómenos de resistencia o el riesgo del desarrollo de fenómenos de resistencia en las personas a partir de esos animales.

Para ello hemos partido de la siguiente pregunta de investigación, que guiará el desarrollo de este proyecto:

- ¿Es posible que el uso de antibióticos en veterinaria este generando la proliferación de microorganismos con resistencia a los principales antibióticos en los animales y esto a su vez influya en el desarrollo de resistencias en las personas?

A partir de la pregunta anterior, se nos plantean dos preguntas más que constituirán la auténtica base del trabajo que se realiza y que hacen realidad el trabajo:

- ¿Se usan de forma abusiva los antibióticos en animales de abasto?
- ¿Supone su uso en veterinaria un problema de salud pública?

Por lo tanto, con el objeto de dar respuesta a estas cuestiones, hemos procedido a realizar una breve revisión bibliográfica, junto con un trabajo de campo consistente en la recopilación y posterior análisis de datos correspondientes a los tratamientos de naturaleza antibiótica recogidos en los Libros de Explotación Ganadera de las granjas de animales de abasto que han sido seleccionadas.

Con la realización de estas dos acciones simultáneas, se ha pretendido, por una parte, contextualizar la problemática de los fenómenos de resistencia a antibióticos (a través de la revisión bibliográfica), y por otra parte, realizar una valoración aproximada de como y porque se usan los antibióticos en condiciones de campo para diferentes especies animales de abasto analizados a través del trabajo de campo realizado.

Todo ello nos debería llevar a poder proponer una aproximación al riesgo que estas prácticas suponen para la salud pública. Para comprender el problema del desarrollo de microorganismos con resistencia a los antibióticos, hemos definido una serie de puntos que serán desarrollados y que nos permitirán realizar una aproximación a lo que se pretende dar respuesta con este proyecto:

- 1) Contextualización del problema.
- 2) Obtención de datos de las principales cepas de microorganismos que ofrecen fenómenos de resistencia a antibióticos en la especie humana y su posible relación con animales y sus producciones.
- 3) Evaluación de la Importancia de los mismos tanto en medicina humana como en medicina veterinaria.
- 4) Conocimiento de los mecanismos que conllevan la aparición de fenómenos de resistencia.
- 5) Localización de dichas cepas en animales de abasto, animales domésticos, personas y medio ambiente.
- 6) Aplicación de principios de buenas prácticas de administración de sustancias antibióticas: uso prudente de antibióticos.
- 7) Evaluación de los posibles mecanismos de interacción del microorganismo entre animales y personas.
- 8) Conocimiento de organismos competentes en la materia y los aspectos legales y de administración de antibióticos en veterinaria.

En la justificación expuesta, debe quedar claro que el objetivo fundamental es conocer qué antibióticos se usan de forma habitual en animales de abasto y en qué condiciones se usan como base para el desarrollo de una aproximación al riesgo de desarrollo de microorganismos resistentes y su transmisión posterior al hombre, bien de forma directa o indirecta a través de la cadena alimentaria.

I.1- CONTEXTUALIZACIÓN

Los antibióticos, son desde su irrupción en el panorama científico y de la praxis clínica a principios del siglo XX, uno de los elementos fundamentales en la lucha contra las infecciones de etiología bacteriana, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria y en menor medida, en agricultura.

Por antibiótico entendemos toda sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético, que mata o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles, generalmente bacterias

Enormes han sido los avances realizados en los tratamientos contra los procesos infecciosos, alcanzándose a día de hoy un nivel sanitario muy elevado en lo relativo a la lucha contra las infecciones, especialmente en los países industrializados; disminuyendo espectacularmente la mortalidad atribuible a las infecciones de etiología bacteriana, a lo largo de las décadas.

Dichos avances, han tenido lugar ya no solo en el ámbito de la práctica en medicina humana, sino en la sanidad y producción animal, y en multitud de aplicaciones en industrias de diversa índole.

No obstante, tras décadas de uso generalizado de los antibióticos y en muchas ocasiones sin un control adecuado, han ido apareciendo multitud de efectos perversos, siendo uno de los más importantes la aparición de resistencias a dichas sustancias.

A este respecto, resulta de sumo interés cuantificar el consumo que a día de hoy hay de antibióticos tanto en medicina humana como en veterinaria como posible indicador del riesgo de aparición de microorganismos resistentes al que estamos expuestos los seres vivos.

Si bien es cierto que conseguir cifras exactas es muy complicado debido a la gran dispersión e imprecisión de las estadísticas, se puede estimar a día de hoy que aproximadamente se consume la mitad de la producción de antibióticos en medicina humana y la otra mitad en medicina veterinaria ⁽¹⁾ (unas 700 tm/año).

Por otra parte si nos centramos en los consumos de antibióticos en la especie **humana**, en España, podemos señalar los siguientes datos ⁽¹⁾:

- Se observa que aproximadamente el 90 % del consumo de antibióticos se realiza en el ámbito extrahospitalario, quedando el 10% aproximadamente en el ámbito hospitalario.
- Dentro del consumo extrahospitalario, España estaría situada en el segundo país consumidor tras Francia (de acuerdo con datos de los Datos de Salud Médica Internacional). No obstante si atendemos a datos de consumo de antibióticos recogidos por reingresos a la Seguridad Social, España ocuparía una posición intermedia en la UE (10/27).
- Por otra parte, con independencia de los datos que se consulten, según la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antimicrobianos (EARS-Net), se observa que los países mediterráneos son mayores consumidores que los nórdicos, tendencia que se repite en lo referente a patrones de autoconsumo y almacenamiento en botiquines domésticos, lo cual presenta correlaciones en cuanto a los patrones de resistencias a antibióticos en patógenos de relevancia clínica.

En el ámbito de la medicina **veterinaria**, los datos de consumo son aun más variables y escasos, con lo que la fiabilidad de los mismos no resulta muy ilustrativa ⁽¹⁾.

No obstante podemos señalar que:

- Un poco más de la mitad de la producción de antibióticos de la UE se destina a uso no humano, tal y como hemos señalado antes. De esa parte, la gran mayoría del consumo se dedica a ganadería y apenas una cantidad residual, se dedica a otros usos tales como la agricultura.
- Más del 80% de los antibióticos usados en veterinaria son atribuibles a especies ganaderas de abasto. El resto corresponde a animales considerados como de compañía.

- Se puede observar al igual que en los consumos y usos en medicina humana (según la Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antimicrobianos (EARS-Net)), que sigue existiendo un patrón diferencial Norte/Sur de Europa en lo referente a un mayor consumo de antibióticos en los países mediterráneos.
- Si bien se observan datos que señalan que el consumo de antibióticos está disminuyendo en el período 2005-2009, si que se está observando un incremento del consumo de antibióticos claves en medicina humana (cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y fluoroquinolonas).

Es un hecho avalado por numerosos estudios (a lo largo del trabajo se procederá a citar a algunos de ellos) que cada vez con más frecuencia se constata la aparición de agentes patógenos para la especie humana que son capaces de resistir a la gran mayoría de los antibióticos existentes.

Un ejemplo muy claro de esto es la aparición de fenómenos severos de multirresistencia a antibióticos en hospitales y más en concreto, en unidades de cuidados intensivos, en donde los procesos de infecciones nosocomiales pueden conllevar a agravamientos de patologías o incluso a la muerte de los pacientes, con lo que en este caso, ya no solo resultaría útil un uso prudente de los antibióticos sino que deberían de desarrollarse gran cantidad de iniciativas basadas en la higiene y en la prevención⁽²⁾ garantizada por guías y protocolos.

Esta problemática se hace igualmente extensible al mundo de los animales, ya que también en las especies ganaderas, mascotas e incluso en fauna silvestre, se está detectando un importante incremento de microorganismos que presentan resistencia a los antibióticos de mayor interés sanitario, lo que supone un riesgo añadido, el de la transferencia de esa resistencia al hombre, y es que los animales son el reservorio de determinados microorganismos que por definición pueden ser transferidos desde los animales al hombre (microorganismos responsables de zoonosis pero también microorganismos no zoonóticos que pueden transferir su resistencia al hombre).

Dicha transferencia a la especie humana puede tener lugar bien a través de la cadena alimentaria o bien incluso a través de los propios microorganismos comensales que conviven permanentemente con el ser vivo y que podrían actuar como vehículos de esa transferencia para microorganismos mucho más patógenos.

Desafortunadamente, el problema parece no acabarse aquí, ya que también se ha detectado que la persistencia en el medio ambiente de residuos de antibióticos o de microorganismos saprófitos capaces de resistir a la mayoría de los antibióticos como consecuencia de un contacto permanente con ellos y que de igual modo a la descrita anteriormente, jugarían un papel clave como transmisores de la resistencia a otros microorganismos en general y en particular, y motivo de alarma, a aquellos patógenos.

Por tanto, se ha llegado a un punto en el que la resistencia a antibióticos ha pasado a ser uno de los desafíos importantes a los que se enfrenta la Salud Pública (entendida desde la perspectiva global impulsada desde la OMS “*one health*”, que incluiría elementos de sanidad animal, medicina humana y ecología).

En lo que respecta al punto de vista veterinario, hay que considerar que en general la resistencia a antibióticos es la consecuencia o “efecto secundario” de la producción animal, en el sentido que, bien por la necesidad de tratar a los animales cuando aparece una enfermedad o bien desde la perspectiva de rentabilizar esa producción.

Por otra parte, resulta muy interesante significar que el incremento en el aislamiento de microorganismos resistentes, en unión con la disminución en el grado de sensibilidad a antibióticos de buena parte de los microorganismos aislados en diferentes procesos patológicos en ganadería de abasto, ha hecho saltar las alarmas en el sentido de plantearse situaciones de la era pre-antibiótica ^(3,4,5), en las que no se disponía de esta herramienta para combatir las infecciones, máxime cuando en los últimos años están disminuyendo sensiblemente el número de moléculas nuevas en el arsenal terapéutico.

Muy ilustrativa resultó al respecto el eslogan de la propia OMS, que decía en 2011: “*Antimicrobial resistance: No action Today, no cure tomorrow*”.

De hecho, en una encuesta recientemente realizada por la OIE ⁽⁶⁾, se ha evidenciado que el 64% de los países encuestados, reconocen tener resistencia a los antibióticos en bacterias que pueden compartir el hombre y los animales (especialmente en microorganismos tales como *Salmonella spp*, *Campylobacter spp* o “*E. coli*”).

Como consecuencia de lo anteriormente dicho, la reserva de algunos antimicrobianos para uso exclusivo en la especie humana está cada vez más extendida limitando en gran medida los antibióticos disponibles en sanidad animal en algunos casos, hecho que incluso está generando conflictos entre los profesionales de la sanidad humana y animal.

A pesar de esas discrepancias, es cierto que actualmente hay un consenso generalizado sobre el hecho de que el uso de antibióticos en medicina humana y veterinaria es uno de los mecanismos de selección de estas resistencias. Todo ello ha motivado la implementación de normativa (más adelante se señalarán los hitos más importantes en este aspecto) y numerosas recomendaciones sobre el uso de antimicrobianos tanto en animales como en la especie humana.

No obstante, la situación actual parece indicar que las medidas que se han ido implementando no han sido lo suficientemente eficaces para controlar los fenómenos de aparición de resistencias bacterianas.

Por tanto, asistimos hoy en día, a una sensación ciertamente justificada de temor a la aparición, en la especie humana, de enfermedades infecciosas que no responden al tratamiento con antibióticos de rutina, y que incluso ya no responden o responden de manera insuficiente a antibióticos de última generación; temor que ha hecho que ganasen fuerza distintas corrientes de opinión acerca de la necesidad de establecer medidas más exhaustivas de control en el uso de los antibióticos ^(3,5), tales como:

- a) Reserva estratégica de aquellos más eficaces de algunas familias de antimicrobianos para su utilización exclusiva en medicina humana.
- b) Promoción del uso prudente de los antimicrobianos, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria.
- c) Creación de organismos científico-técnicos de carácter permanente para estudiar la sensibilidad de las cepas aisladas de los casos que van surgiendo, con el objetivo fundamental de utilizar únicamente los antimicrobianos seleccionados por antibiograma previo o con índice terapéutico alto, lo que permitiría minimizar la selección de cepas multirresistentes.

De hecho, la propia Agencia Europea de Medicamento (EMA) creó en su momento un grupo de estudio sobre Resistencia Antimicrobiana en cepas bacterianas aisladas de animales.

De dicho grupo de estudio surgieron una serie de recomendaciones recogidas en el informe final del estudio, las cuales sirvieron de base para la elaboración de las siguientes guías europeas ⁽³⁾:

- EMA/CVMP/627/01: Demostración de la eficacia de productos de Medicina Veterinaria que contienen sustancias antimicrobianas.
- EMA/CVMP/244/01: Estudios de pre-autorización para evaluar el potencial de resistencia derivado del uso de productos antimicrobianos en veterinaria.

No obstante, a día de hoy, la propia EMA ha iniciado un nuevo estudio relativo al impacto en la salud pública del uso de antibióticos en animales, cuyos resultados se esperan para el año 2014. *“Use of antibiotics in animals - EMA to give advice to European Commission on public and animal health impact”*.

Por todo ello, se puede afirmar que un buen tratamiento con antibióticos debería ir siempre ligado a la realización de controles sanitarios que permitan tener un conocimiento preciso del agente etiológico en cuestión, y a un conocimiento óptimo de los diferentes compuestos y sus potenciales usos, desterrando prácticas basadas en la costumbre, en el tratamiento indiscriminado basado en el principio de prueba y error, debiéndose por tanto acudir a la mejor evidencia científica disponible.

Con estas premisas, una de las claves del éxito futuro debe ser el desarrollo de programas más complejos de vigilancia sanitaria que integren el trabajo desde el punto de vista terapéutico, la investigación epidemiológica del estado sanitario de las poblaciones y su evolución temporal y espacial, el desarrollo de estrategias de Medicina Preventiva, más acordes con planteamientos de prevención.

I.2- MICROORGANISMOS Y ANTIBIÓTICOS: USOS Y RESISTENCIA A LOS MISMOS

Los seres vivos están constituidos no sólo por sus propias células, sino también por una gran cantidad de microorganismos (gran parte de ellos, bacterias) que interactúan, siendo la situación ideal, aquella de adecuado equilibrio, que es el que genera el estado de salud.

Dentro del conjunto de comunidades microbianas que pueblan los seres vivos, resulta de capital importancia el ecosistema intestinal, ya que está constantemente expuesto al medio externo y en definitiva, a poblaciones bacterianas de otros ecosistemas, y a infinidad de compuestos de naturaleza química (antibióticos entre otras muchas), que a través de los alimentos o del agua llegan a dicho ecosistema.

Por otra parte, las bacterias intestinales y los antibióticos no absorbidos pueden ser liberados al exterior, cerrando así el ciclo

Cuando nace, el organismo animal está prácticamente libre de bacterias, las cuales, rápidamente proceden a colonizarlo, a través de múltiples vías: la propia madre, el entorno, el alimento, etc...

Dicho proceso de colonización es complejo, pero se puede decir que las zonas con mayor colonización son el colón y la cavidad oral.

Para hacernos una idea de la situación de la que partimos, en relación con el organismo animal y su interacción con las bacterias y los antibióticos; en un ser humano de unos 70 Kg, el componente microbiano supone 1,25 Kg ⁽¹⁾.

En términos de células, se estima que el nº de células microbianas es de 10^{14} : 10 veces superior al nº de células del organismo 10^{13} , y el nº de genes (no repetidos) puede ser de más 3 millones ⁽¹⁾ (150 veces superior al del huésped de la especie humana), lo que conlleva un potencial metabólico de interacción colosal.

Se estima además que en el colon pueden coexistir entre 500-1000 microorganismos diferentes y que la tercera parte del material fecal lo constituyen microorganismos ⁽¹⁾.

Es por esto que el establecimiento de unas relaciones de simbiosis (en el mejor de los casos) o comensalismo; estables entre el organismo hospedador y el microorganismo sea lo más favorable posible para lograr el mencionado estado adecuado de equilibrio y de salud.

Es muy importante que el ecosistema bacteriano (especialmente el intestinal) se mantenga estable, ya que esto supone la verdadera barrera de defensa natural de los organismos animales, ya que impedirá la irrupción de otros microorganismos patógenos.

Cuando aplicamos un tratamiento de naturaleza antibiótica, estamos rompiendo ese equilibrio, lo cual nos puede arrojar una serie de efectos indeseados ⁽¹⁾, tales como la inhibición de especies bacterianas sensibles a antibióticos y paralelamente favoreciendo un sobrecrecimiento de otras especies o géneros

resistentes; selección de bacterias resistentes de una especie, al tiempo que se eliminan aquellas sensibles de esa especie, etc...

Todo ello contribuyendo al cierre de un ciclo cuando estas bacterias resistentes son excretadas al medio ambiente, en donde el proceso de selección puede continuar, llegando incluso a propiciar desequilibrios en los ecosistemas bacterianos salvajes.

De hecho, Levy⁽⁷⁾ señala 5 principios básicos de resistencia a antibióticos:

- 1- Proporcionando un uso de un antibiótico durante un tiempo determinado, se desarrollará un fenómeno de resistencia; no existiendo ningún antimicrobiano, al cual, en algún momento no se le haya desarrollado algún tipo de fenómeno de resistencia por parte de algún microorganismo.
- 2- La resistencia a un antibiótico es progresiva, evolucionando desde baja, a intermedia y a alta. El incremento de la concentración mínima inhibitoria es una señal del desarrollo de un fenómeno de resistencia.
- 3- Una bacteria que haya desarrollado un fenómeno de resistencia frente a un microorganismo determinado, es más susceptible de desarrollar resistencias frente a otros microorganismos.
- 4- Una vez que aparece un fenómeno de resistencia, la desaparición (si se produce) de tal fenómeno es lenta.
- 5- El uso de antimicrobianos en un individuo afecta a otros de su entorno más cercano.

En general el uso de antibióticos suele tener una acción inmediata frente a la enfermedad, sin embargo, el inconveniente es que el efecto dura unas pocas horas, por lo que para mantener en el organismo una dosis adecuada que asegure la actividad deben realizarse administraciones periódicas durante cierto tiempo.

Desde el punto de vista de su utilización frente a enfermedades, hay que considerar que los antibióticos o los antimicrobianos serán un "complemento del sistema inmune", el cual será el verdadero responsable de la destrucción del agente con o si sin resistencia. Por este motivo, el antibiótico nunca deberá sustituir al sistema inmune.

Desde el punto de vista de su actuación, se consideran⁽³⁾ dos tipos de antibióticos o antimicrobianos (con su correspondiente efecto):

- BACTERICIDA: Agente o sustancia que destruye las bacterias.
- BACTERIOSTÁTICO: Agente o sustancia que detiene el desarrollo de bacterias (dificultan la multiplicación de aquellos microorganismos facilitando así la acción destructora del sistema inmune del ser vivo.

No obstante también ejercen un efecto secundario no deseado: actúan ejerciendo una presión selectiva ⁽³⁾ sobre las bacterias que componen la compleja microbiota de los seres vivos, destruyendo gran parte de la flora bacteriana beneficiosa y favoreciendo la selección de bacterias resistentes.

Desde el punto de vista terapéutico, se plantea siempre la cuestión de usar un bacteriostático o un bactericida. La respuesta generalizada no existe. En

principio parecería más lógico el uso de un bactericida ya que tendrá una acción directa de eliminación del microorganismo.

Esta acción resulta particularmente importante en infecciones septicémicas agudas y cuando existe una gran difusión del agente.

Sin embargo, en infecciones intracelulares los bactericidas no suelen ser efectivos y debe recurrirse a los bacteriostáticos que buscarán facilitar la acción del sistema inmune que si es capaz de actuar a aquel nivel, no obstante, esta situación conlleva el riesgo adicional de la permanencia de infecciones latentes.

En muchas ocasiones de la práctica clínica se observa que un antibiótico funciona como bacteriostático a bajas concentraciones y como bactericida a concentraciones más elevadas, por lo que manejar la dosis resulta clave para definir la actividad del antibiótico.

Por tanto podríamos apuntar algunas claves⁽³⁾ que deben de regir la acción de sustancias antimicrobianas:

- Que el producto sea capaz de alcanzar el lugar (órganos) de infección y persistir allí durante un periodo de tiempo adecuado y a dosis suficientes para mantener un efecto inhibitorio o letal frente al agente.
- La vía de administración, ya que cada producto se absorbe mejor por unas vías que por otras, o alcanza mejor determinados órganos diana (que interesa tratar) por una u otra vía, e incluso en algunos casos, existen órganos o tejidos, cerebro, ojos, que constituyen auténticas barreras para algunos antibióticos.
- Respeto de la fecha de caducidad y las recomendaciones del fabricante en cuanto a las condiciones adecuadas de mantenimiento.
- La elección del antibiótico debe ser cuidadosa. No todos los antibióticos son efectivos ante un microorganismo.
- Riguroso cumplimiento de los llamados “tiempos de supresión” en los animales de abasto y sus producciones, los cuales permitirían la completa eliminación del producto del organismo del animal. Y es que cuando se realiza un tratamiento de naturaleza antibiótica, éste va a persistir en el organismo del animal durante un tiempo, y por tanto estos animales actuarán como portadores de restos de antibióticos.
- El coste económico será otro condicionante importante.

Por tanto, la consecuencia inmediata de un uso incorrecto de los antibióticos sería la resistencia a los mismos.

Por Resistencia a los antibióticos entendemos la capacidad de un microorganismo para no verse afectado por los efectos de un antibiótico o antimicrobiano.

Desde la perspectiva clínica se considera que se ha presentado resistencia bacteriana cuando el tratamiento antibiótico ha fracasado en su objetivo de curar al individuo enfermo, mientras que desde el punto de vista microbiológico se habla de resistencia al antibiótico cuando, tras un tratamiento, el microorganismo persiste.

La resistencia a un antibiótico en concreto puede ser un hecho natural, es decir, que el propio microorganismo sea naturalmente resistente, o adquirido de forma secundaria (aparece tras haber sido inicialmente sensible).

La resistencia a un medio adverso es un hecho innato en los seres vivos. En el caso de los microorganismos y sus resistencias a los antibióticos, siempre es un fenómeno que debemos esperar ya que las bacterias buscarán siempre el sistema para defenderse de los efectos de los antibióticos.

Es por esto que es prioritario el desarrollo constante de diferentes estrategias que permitan combatir esa adaptabilidad que muestran las bacterias. A este respecto un estudio⁽⁸⁾ publicado en 2003 señalaba que una de esas estrategias podría ser la rotación de antibióticos. Ese estudio señalaba que pautas de rotación cíclica de antibióticos arrojaban resultados esperanzadores, si bien es cierto que según señala el autor, una revisión crítica de la literatura médica pone en evidencia que la generalización de dichos resultados sea muy difícil.

Los mecanismos de resistencia⁽³⁾ están ciertamente descritos, aunque todavía queda mucho por aprender en este sentido. A día de hoy los mecanismos de resistencia a los antibióticos se deben a tres posibilidades:

- Falta de especificidad por el antibiótico.
- Mutaciones esporádicas del agente en un determinado momento
- Adquisición de DNA que codifica resistencia a antibióticos procedente de otro microorganismo.

Las características de resistencia y sensibilidad a los antibióticos de las cepas bacterianas es lo que se conoce como fenotipo de resistencias o patrón de resistencias.

Por último se hace preciso señalar que la aparición de la resistencia a antibióticos y la posibilidad de su transmisión es un problema universal que incumbe a todos desde el momento en que la globalización ha afectado a las poblaciones animales y humanas, pues la posibilidad de realizar grandes desplazamientos en breves periodos de tiempo también hacen posible la difusión de esos microorganismos resistentes a antibióticos a grandes distancias.

Por ello, conocer profundamente como funcionan los mecanismos de adquisición y transmisión de resistencias es fundamental para decidir como actuar correctamente.

I.3- MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Tal y como se ha señalado anteriormente, la resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno natural que puede ser modulado por varios factores incluida la acción de los profesionales sanitarios.

La introducción del uso de antibióticos en el tratamiento de infecciones ha significado^(3,5) a la vez un modo de intervención en la estructura genética en los seres vivos más abundantes del planeta: las bacterias. La aplicación a gran escala de los antimicrobianos ha traído consigo una presión selectiva que ha favorecido la diseminación de cepas bacterianas con material genético de resistencia.

Las bacterias no son los únicos microorganismos que han desarrollado resistencias a medicamentos, pero sí destaca su capacidad de transmitir esta resistencia a otras bacterias.

La irrupción de bacterias resistentes ha ido de la mano a la incorporación de antibióticos al arsenal terapéutico tanto en medicina humana como en medicina veterinaria.

La industria farmacéutica y los grupos de investigación han ido modificando la estructura química de las moléculas de antibióticos ya conocidos con el objeto de ir esquivando los mecanismos de resistencia generados por parte de las bacterias.

Pero desgraciadamente, éstas también han ido implementando mecanismos por los cuales han ido esquivando la acción de los tratamientos de naturaleza antibiótica y a la vez agotando la capacidad de renovación del arsenal terapéutico.

En este punto, y próximos al agotamiento del recurso de modificar la estructura química de los antibióticos existentes, la verdadera batalla a nivel científico está en crear nuevos compuestos activos⁽⁴⁾ frente a las bacterias, al tiempo que se implementan nuevas estrategias terapéuticas.

Y es que no se han creado nuevas clases de antibióticos en 37 años comprendidos entre la introducción del ácido Nalidíxico en 1962 y el linezolid en el año 2000. Todo lo producido en ese intervalo fueron modificaciones de lo existente.

Además, cabe señalar que el desarrollo de un nuevo antibiótico es carísimo desde el punto de vista tanto económico como de tiempo. Se estima⁽⁴⁾ que de media la investigación y el desarrollo de un antibiótico nuevo costaría en torno a 15-20 años y una inversión de más de 1000 millones de Dólares; además de señalarse que el coste de traer un nuevo producto al mercado se incrementa un 10% al año y que circunstancialmente las grandes compañías farmacéuticas prácticamente terminaron sus programas de investigación de agentes antiinfecciosos todas a la vez.

Por lo que desde el año 2000 nuevos antibióticos han comenzado a ser desarrollados y puestos en circulación no sin antes pasar por su tramitación correspondiente por parte de las autoridades competentes. Dichos nuevos antibióticos deberán de contrastar su eficacia a medio y largo plazo.

No debemos de olvidar tal y como hemos señalado antes que las bacterias presentan un modelo evolutivo extraordinario, el cual les permite ser capaces de implementar estrategias sobrevenidas de lucha contra los antibióticos.

Por otra parte, el tema de la resistencia a los antibióticos debe de ser abordado desde un punto de vista **ecológico** y ya no solamente circunscrito a la medicina humana y veterinaria.

Ya desde mediados de los años 90 (y en relación con lo que se expondrá en el punto **I.6-**, la concienciación por un uso prudente de los antibióticos ha venido abriendo caminos a gran cantidad de hipótesis y líneas de investigación a cerca

de los porqués de la aparición de tales fenómenos y sus mecanismos de aparición.

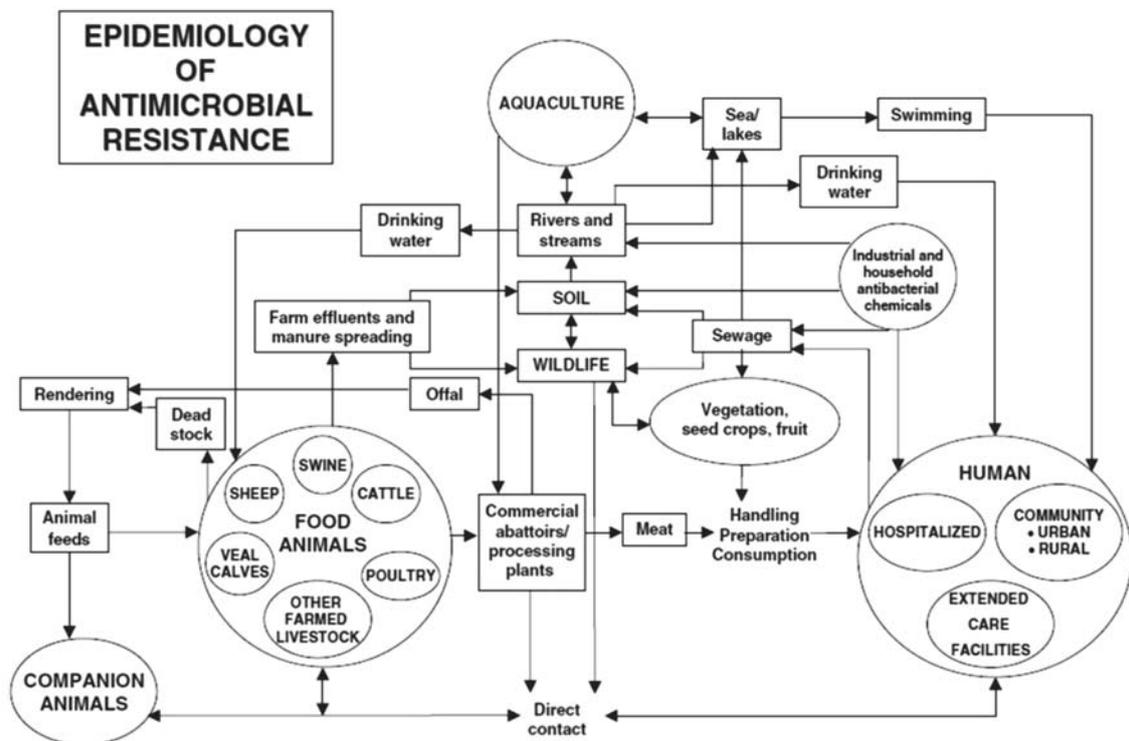
Como se ha venido señalando, los fenómenos de resistencia no sólo afectan a las bacterias patógenas de interés clínico tanto en medicina veterinaria como en medicina humana, sino que afectan también a bacterias comensales (no patógenas), que forman parte de los organismos animales (especialmente aquellos situados en el tracto digestivo) y de otros ecosistemas (alimentos, agua, suelo,...). Todas ellas se ven expuestas a la acción de los antibióticos.

Existe por tanto, un constante flujo de intercambio de bacterias resistentes y genes de resistencia entre los diferentes ecosistemas ⁽¹⁾ (organismos animales, acuático, terrestre,...).

Situación intensificada cada vez más con el fenómeno de la globalización⁽⁵⁾, en el que cada vez más personas y animales viajan a lugares muy lejanos, lo cual promueve la interacción bacteriana y el intercambio genético.

De hecho se cree que algunos mecanismos de resistencia altamente preocupantes podrían haber surgido en ecosistemas naturales y posteriormente haber pasado al ambiente hospitalario.

Todo esto da pie al estudio de la resistencia a los antibióticos desde una perspectiva nueva: la ecológica. A continuación, en la siguiente figura ⁽⁹⁾, podemos ver un modelo propuesto de la diseminación en los ecosistemas de bacterias resistentes y genes de resistencia.



Desde hace tiempo el interés de las líneas de investigación se centraba básicamente en la realización de programas aislados e independientes de vigilancia de resistencias en medicina humana o en veterinaria. No obstante, a día de hoy eso ha cambiado, y es que cada día más se suscita la necesidad de avanzar en la vigilancia de la resistencia tanto en bacterias patógenas como comensales de los más diversos ecosistemas, con el objeto de conocer de forma global el comportamiento de las mismas, así como los mecanismos biológicos de generación de resistencias.

De hecho un estudio⁽¹⁰⁾ publicado en Mayo de 2013, sugiere el concepto de “Resistoma”, entendido como aquella colección de genes que directa o indirectamente contribuyen a la resistencia a antibióticos. Dicho concepto se acuña con el objeto de intentar buscar la unión entre el medio ambiente y la clínica en lo relativo a los fenómenos de aparición de fenómenos de resistencia

El moderno resistoma medio ambiental está sometido a presión selectiva por parte de las actividades ambientales tales como la agricultura o la ganadería, lo que puede influir en la composición del resistoma local, conllevando a fenómenos de transferencia de genes.

No obstante, aun existen pocos ejemplos documentados entre el intercambio entre el resistoma medio ambiental y el clínico. A pesar de ello se señala un ejemplo que se considera concluyente en el cual se sugiere que desde el punto de vista de la clínica, los *aminoglucósidos*, las enzimas resistentes a vancomicina, las β -lactamasas de amplio espectro y los genes de resistencia a quinolonas, tienen asociación directa con el resistoma medio ambiental.

A modo ilustrativo, podemos citar algunos de los ejemplos más ilustrativos de bacterias resistentes a antibióticos⁽¹⁾:

- Enterobacterias resistentes a cefalosporinas de amplio espectro o a carbapénos.
- “Staphylococcus aureus” resistente a Meticilina (SARM), aunque recientemente también se ha detectado a linezolid o Vancomicina. Microorganismo muy importante en el ámbito hospitalario, particularmente incriminado en infecciones hospitalarias⁽³⁾.
- *Enterococcus Spp* resistente a Vancomicina.
- “Pseudomonas aeruginosa”, o *Acinetobacter Spp.* pan-resistentes.
- “Escherichia coli” productores de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs).

De hecho, un estudio holandés de 2011⁽⁵⁾, señala a *Enterococcus Spp* resistentes a Vancomicina (VRE), “Staphylococcus aureus” metilina resistente (MRSA) y aquellos microorganismos productores de β -lactamasas de amplio espectro (ESBL), como las tres mayores amenazas contra la salud pública en lo relativo a la aparición de fenómenos de antibiorresistencias.

La resistencia a los antibióticos supone ya no sólo un problema de índole clínica, sino que se traduce en un grave perjuicio económico.

Según el Centro Europeo para la Prevención de Enfermedades (ECDC) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA), se estima que se producen aproximadamente 25000 muertes al año causadas por algún tipo de bacteria resistente y que desde el punto de vista económico dichos microorganismos suponen unos costes estimados en torno a 1,5 billones de Euros al año.

Se ha demostrado que para que se desarrolle la resistencia, son necesarias dos condiciones ⁽³⁾:

- Un contacto persistente del microorganismo con el antibiótico.
- Que el contacto se produzca con una concentración de antibiótico que permita la supervivencia del microorganismo.

Desde el punto de vista genético ⁽³⁾, son dos los principales mecanismos que gobiernan el desarrollo de resistencias en un microorganismo:

- Mutación de un gen existente por una transmisión de la resistencia en las sucesivas divisiones celulares (transmisión Vertical). En este caso, la resistencia se genera por la mutación en algún clon particular de la población bacteriana en contacto con el antibiótico.
- Adquisición de un nuevo gen que gobierna la resistencia a partir de otras bacterias: la transmisión se produce de una bacteria donante a una receptora a través de un plásmido que lo transporta (transmisión horizontal).

En este caso se hace necesaria la existencia de una primera bacteria con un gen de resistencia a un antibiótico que realizará el papel de “donante” del gen de la resistencia y una segunda bacteria que será la “receptora” de ese gen de resistencia al antibiótico.

Al respecto de este segundo mecanismo de resistencia, es donde los microorganismos saprófitos o comensales pueden jugar un papel clave.

En el caso de ese segundo mecanismo de resistencia ^(3,7,9), podemos señalar a modo de recordatorio que existen tres mecanismos para que se produzca la transmisión Horizontal:

- Transducción: cuando un virus bacteriano o bacteriófago actúa como vector del ADN de una bacteria donante a otra receptora.
- Conjugación: cuando las células bacterianas se ponen en contacto y hay transmisión directa de ADN de una bacteria donante a una receptora.
- Transformación: cuando la bacteria receptora incorpora ADN extracelular procedente de una bacteria donante.

Un importante factor de transmisión de resistencia lo constituyen los plásmidos de resistencia (moléculas de ADN extracromosómico circular o lineal que se replican y transcriben independientes del ADN) a antibióticos (plásmidos R). Estos son capaces de transmitirse de forma horizontal entre las bacterias y presentan grandes ventajas para la supervivencia bacteriana a los antibióticos.

Pero la cuestión clave que se plantea en la problemática de la aparición de resistencias sería determinar el origen de esos genes de resistencia a antibióticos.

La respuesta no está clara hoy en día, pero se piensa que pudiera estar precisamente en las bacterias productoras de los propios antibióticos que utilizarían estos mecanismos de resistencia para sobrevivir a su propia producción de antibiótico.

Se considera que la base del desarrollo de poblaciones resistentes, por mutación o por adquisición de nuevos genes de resistencia a partir de una bacteria donante, depende de la existencia de un punto de encuentro (nicho ecológico) y simultáneamente una población de bacterias (incluyendo diferentes especies) y de un contacto con el antibiótico a dosis no letales.

El ejemplo más claro de ello es la resistencia a antibióticos en bacterias del aparato digestivo, lugar que constituye en sí mismo un nicho ecológico de bacterias que además son necesarias de forma permanente y por donde pasan la gran mayoría de los antibióticos utilizados tanto en la especie humana como en animales (ya que la vía oral es la vía de administración más utilizada).

Los estudios de patrones de resistencia realizados ⁽³⁾ hasta el momento parecen indicar que el mecanismo de adquisición de resistencia a antibióticos por mutaciones genéticas es poco frecuente, siendo la adquisición de nuevos genes de resistencia a través del contacto entre bacterias resistentes donantes y bacterias susceptibles receptoras el principal mecanismo, lo que en definitiva vuelve a incidir en la importancia de los agentes saprófitos y comensales como vehículos de la transmisión de resistencia.

Como muestra de los avances en esta materia, si bien hemos estado hablando en este apartado de los fenómenos de transmisión de resistencias entre microorganismos, recientemente en Junio de 2013 un estudio ⁽¹¹⁾ apuntaba el novedoso concepto de “persistencia a los antimicrobianos”, entendido como un fenómeno en el que una subpoblación de de microorganismos puede sobrevivir a un tratamiento antimicrobiano sin adquirir resistencias por cambios en su secuencia genética.

Esos microorganismos persistentes, se han considerado tradicionalmente como “durmientes metabólicos”. No obstante, a través de una red de respuestas intracelulares a fenómenos de stress, la respuesta de éstos conduce al desarrollo de procesos adaptativos que a la postre le permitan sobrevivir a la exposición a sustancias de naturaleza antimicrobiana.

Dicha circunstancia podría suponer que estos microorganismos supusieran un verdadero reservorio, a través del cual los microorganismos resistentes pudieran emerger en un momento dado (ver figuras 1 y 2).

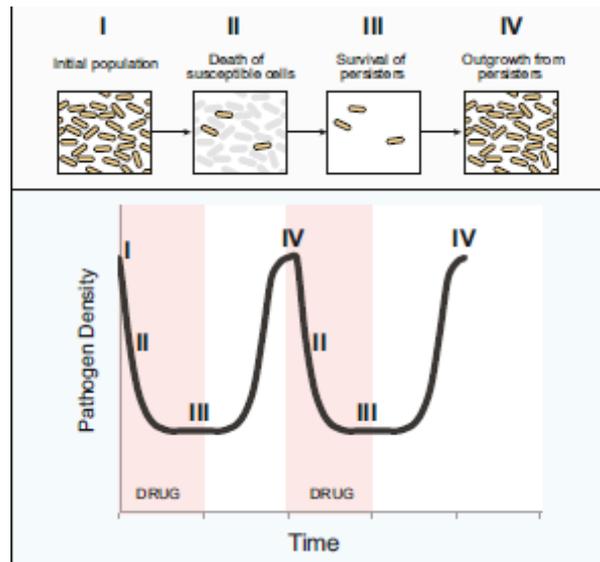


Figura 1: Persistencia al medicamento e infección recurrente.

Modelo esquemático de la cinética de muerte y la persistencia durante la terapia antimicrobiana. El tratamiento de una población inicial de patógenos (I) hace que la muerte de la mayoría de las células (II), pero no consigue erradicar un pequeño subconjunto de persistentes (III).

Cuándo se elimina la presión antibiótica, los “persistentes” reanudan el crecimiento, dando lugar a infecciones recurrentes del huésped (IV).⁽¹¹⁾

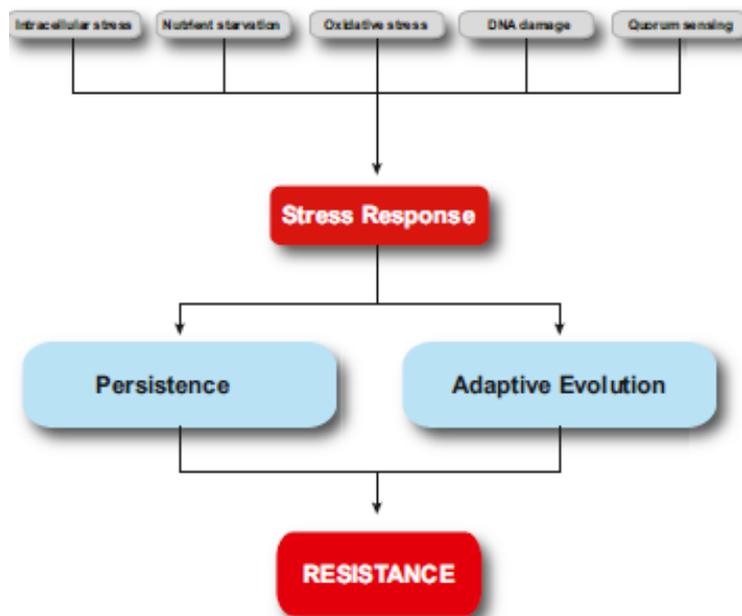


Figura 2: Respuestas al stress: Punto de unión de la persistencia, la evolución adaptativa y la Resistencia.

En este modelo, las respuestas microbianas endógenas o exógenas promueven la supervivencia, así como plasticidad genética.

Los organismos persistentes sufren una rápida evolución adaptativa y pueden funcionar como un reservorio para la elaboración de resistencias a los medicamentos⁽¹¹⁾.

Por último también hay que considerar la existencia, junto a la base genética, de los mecanismos bioquímicos⁽³⁾ que están implicados en el desarrollo de la resistencia a antibióticos y que se pueden resumir en:

- 1) Disminución de la permeabilidad hacia el antibiótico. Por modificación de una barrera preexistente por extrusión activa del antibiótico o por alteración del mecanismo de transporte específico del antibiótico.
- 2) Inactivación enzimática del antibiótico. Este mecanismo depende en muchos casos de plásmidos R y consiste en la síntesis por parte de las bacterias de ciertas enzimas que modifican la estructura de la molécula antibiótica provocando la anulación de su función.
El ejemplo más típico es el de la producción de beta-lactamasas capaces de abrir el anillo beta-lactámico de estos antibióticos para dar lugar al ácido peniciloico que carece de actividad antibacteriana.
- 3) Modificación química de la diana del antibiótico. Ciertas modificaciones que afectan a las estructuras bacterianas donde actúan los antibióticos imposibilitan la acción de estos.
- 4) Síntesis de una nueva enzima resistente. Estas nuevas enzimas presentan más resistencia a la acción de los antibióticos por su menor afinidad a estos.

I.4- CONSECUENCIAS DE LA PRESENCIA EN LOS ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL DE BACTERIAS RESISTENTES PROCEDENTES DE LOS ANIMALES.

Los alimentos y agua de consumo humano poseen un enorme potencial para vehicular bacterias de origen animal y ambiental.

Por este motivo, actualmente se considera que la transmisión de bacterias mediante alimentos de origen animal puede tener un importante papel en la aparición de resistencias a antibióticos en los seres humanos^(3,5).

Estas bacterias se hacen resistentes sobre todo en el intestino de los animales de producción y pueden contaminar los productos animales durante la totalidad del ciclo productivo del animal, por lo que para disminuir el riesgo de que estas bacterias resistentes de origen animal lleguen a las personas por medio de la cadena alimentaria es imprescindible el respeto estricto de las normas de higiene en todos los niveles del ciclo de producción animal.

Partiendo de alimentos de origen animal o aguas contaminados con bacterias resistentes nos encontramos dos posibles situaciones⁽³⁾:

- Bacterias que pueden causar enfermedad en las personas, (ej. *Salmonella Spp* o *Campilobacter Spp*) las cuales generalmente serán de tipo gastrointestinal con diarreas como síntoma principal y que en las condiciones más benignas (caso de bacterias no resistentes) la

enfermedad sería autolimitante, pudiendo ser establecida una pauta terapéutica, en el caso de que así fuese requerida.

Por el contrario, en el caso de que estos procesos gastrointestinales estén causados por bacterias resistentes y su tratamiento requiera antibióticos, éste se prolongará y posiblemente será necesario recurrir a otros antibióticos potencialmente más costosos o incluso con peores efectos secundarios.

Por último, en el peor escenario posible, podría ocurrir que las bacterias fuesen resistentes a todos los antibióticos disponibles y por ello la enfermedad se hiciese intratable.

- Por otro lado, tenemos el caso de algunas bacterias que pueden no ser patógenas para las personas (ej. *Enterococcus spp.*). El hecho de que no se definan como patógenas, no quiere decir que su llegada al organismo de las personas no tenga efectos negativos, puesto que si estas bacterias son resistentes a los antibióticos, es posible que transmitan sus genes de resistencia a bacterias que sí sean potencialmente patógenas para los seres humanos.

Por otra parte, una vez que las bacterias resistentes colonizan a un ser humano a través de los alimentos, pueden transmitirse a otros humanos.

Actualmente, se necesita recurrir a estrategias de biología molecular y a estudios de tipo epidemiológico que demuestren la composición idéntica de los genes de resistencia de las bacterias de origen animal y ambiental y de las bacterias patógenas para la especie humana, si se desea conocer más a fondo las bases que explican la transmisión de aquella resistencia.

Algunos estudios^(12,13) vienen a rubricar el hecho de que efectivamente, existe un grave riesgo de transmisión de microorganismos resistentes al ser humano ya sea a través de la vía alimentaria o a través de determinadas zoonosis. De entre ellos podemos citar los siguientes:

- a) El European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), emitió un informe científico en el año 2011⁽¹²⁾ en el que se señalaba el estado (en el año 2009) y la tendencia en los patrones de resistencia de los microorganismos más comúnmente incriminados en procesos zoonóticos o de transmisión alimentaria a una serie de antibióticos.

Así resulta muy interesante indicar los resultados de dicho estudio (Ver Tabla "B1"), en relación precisamente con esos patrones de resistencia.

BACTERIA/ANTIB.	Ampicilina	Tertaciclina	Sulfamida	Cefalosporin a 3ª G	Fluoroquinolona	Ac. Nalidíxico	Eritromicina
Salmonella (en humanos)	↑	↑	↑	↓	↓	No datos	No datos
Salmonella+E.Coli en animales y carne	↑	↑	↑	↓	~↑	No datos	No datos
Campilobacter (en humanos)	↑	↑	No datos	No datos	↑	↑	↓
Campilobacter en animales y alimentos	No datos	↑	No datos	No datos	No datos	↑	↓
Enterococi en animales y alimento	No datos	Indicador de resistencias	No datos	No datos	No datos	No datos	Indicador de resistencias

Tabla B1: Estado (en el año 2009) y tendencia en los patrones de resistencia de los microorganismos más comúnmente incriminados en procesos zoonóticos o de transmisión alimentaria a una serie de antibióticos⁽¹²⁾.

- b) Un estudio estadounidense⁽¹³⁾ publicado en el año 2000, ya apuntaba lo recogido en el informe del ECDC mencionado, en el sentido de que señalaba a esos mismos microorganismos como aquellos más incriminados.

No obstante a pesar de que este mismo informe reconoce la problemática que supone la transmisión tanto por vía alimentaria como a través de las zoonosis de bacterias resistentes, tiende a relativizar dicha problemática.

Muy en relación con este último apartado b), existen otros estudios^(9,14,15) que si bien reconocen la grave problemática de resistencias de microorganismos a antibióticos, tienden a relativizarlos puntualizando que no existe suficiente evidencia científica o que si bien el uso de antibióticos en animales productores de alimentos puede representar un peligro para la salud humana, la correlación o la evaluación de los riesgos no están bien caracterizados todavía a día de hoy.

I.5- CONDICIONES PARA UN USO CORRECTO DE LOS ANTIBIÓTICOS

Todo antibiótico administrado debe de cumplir una serie de requisitos fundamentales. Deberá de ser:

- Eficaz: Grado con el que una intervención origina un resultado beneficioso en condiciones ideales.
- Efectivo: Grado con el que esa intervención logra un resultado buscado sobre la población en condiciones naturales.
- Seguro: Grado de inocuidad para la población tratada, para otras poblaciones afines y para el medio ambiente.

Tal y como se ha señalado en el punto I.1-, una de las estrategias señaladas para llevar a cabo un uso correcto de los antibióticos y controlar el uso de los mismos, consistía en el **uso prudente** de los antibióticos.

En este contexto, se pueden señalar los siguientes objetivos ^(3,7) a nivel generalista para justificar una estrategia de uso prudente de los antibióticos:

- Mantener la eficacia de los agentes antimicrobianos y asegurar el uso racional de estos, 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.
- Prevenir o reducir la transmisión de bacterias de animales a personas.
- 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.
- Responsabilidad y lealtad en el uso de antibióticos por parte de todos los actores que intervienen en la sanidad tanto animal como veterinaria.
- Constante formación de los profesionales.
- La mejora de cualquier medida preventiva previene la enfermedad y reduce el uso de antibióticos.

No obstante, y en relación con los objetivos, deberemos de considerar dos premisas imprescindibles en toda intervención:

- No se utilizarán antibióticos si no es estrictamente necesario.
- En el caso de la toma de la decisión de usar un antibiótico, seguir unas pautas regladas (pasos), basadas en la mejor evidencia disponible e incluso en guías de práctica clínica).

Así pues, y de manera resumida podríamos señalar los pasos que podríamos seguir en la elección de un antibiótico ⁽³⁾:

- Circunscribir el lugar (tejido, órgano, sistema/aparato) donde se produce la infección.
- Identificar por cultivo el agente causante y siempre a la mayor brevedad posible para poder establecer un tratamiento específico en lugar de recurrir a antibióticos de amplio espectro que pudieran tener algún efecto indeseado (sería lo ideal a nivel de intervención).
- Determinar la sensibilidad mediante antibiograma y la concentración mínima inhibitoria para el agente aislado, siempre que se fuera a instaurar una pauta de intervención (Sería lo ideal a nivel de intervención).
- * Selección inicial en función de la sensibilidad del agente al antimicrobiano y al conocimiento de su capacidad para alcanzar el punto de infección.
- * Si no queda más remedio que utilizar un antibiótico de amplio espectro hasta que se tiene el resultado del laboratorio, seleccionarlo teniendo en cuenta si existe un historial de usos y sensibilidades.
- * Establecer una correcta pauta de administración: selección más adecuada de la vía, la dosis y la frecuencia de administración.

- Salvo antibióticos específicos, podría señalarse como buena práctica que un tratamiento no durase menos de 7 días, salvo en profilaxis quirúrgica donde el tratamiento no excediera las 24 horas.
- Evitar el cambio de antibiótico antes de 48 horas de haber iniciado un tratamiento.
- Considerar la potencial toxicidad para el hospedador, muy especialmente a señalar en el aspecto veterinario donde la especie animal a tratar determinará en un buen número de los casos, ya no solo el principio activo, sino otros parámetros de la administración tales como la vía de administración, la presentación, etc...
- En caso de que sea necesario asociar más de un antibiótico, prestar atención a los posibles antagonismos.
- Si los tratamientos se van a tener que prolongar mucho tiempo, será conveniente realizar la rotación de antibióticos, para reducir todo lo posible la aparición de resistencias.
- Realizar una valoración previa del estado inmunitario del individuo a tratar.
- Conveniencia de disponer de una base de datos específica de susceptibilidad a antibióticos basada en la realización de cultivos y antibiogramas dentro de programas de vigilancia.
- Respeto estricta los tiempos de supresión (tiempo que el antibiótico o sus metabolitos están presentes en el animal o sus producciones, y en el cual no es posible la liberación a consumo de esa producción).

Además de todo lo señalado en este punto, debemos de tener en cuenta algunas consideraciones⁽³⁾ adicionales más:

- 1) No existen dosis standard, a pesar de que en la práctica diaria se trabaja con ciertos standards. La realidad es que la dosis correcta es aquella que permite, en cada caso, una concentración de antibiótico en sangre y órganos diana adecuada para que el antibiótico actúe correctamente. Por eso se habla más de dosis recomendada.
- 2) Por otro lado, la administración de antibióticos en el pienso o en el agua de bebida a grandes lotes de animales conlleva generalmente una inadecuada relación dosis/peso, por lo que debería restringirse esta práctica o realizarla en lotes de animales tan homogéneos como sea posible.
Desgraciadamente en ganaderías intensivas esta es la práctica más habitual. Según un estudio holandés de 2011⁽⁵⁾, al respecto de los tratamientos masivos administrados a través de agua y pienso, la presión selectiva a la que se ven sometidos las bacterias es especialmente intensa en aquellas producciones intensivas por excelencia: avicultura, porcicultura y cebo de terneros; con lo que la aparición de fenómenos de resistencia es muy esperable.
- 3) El uso prudente de antibióticos supone trabajar siempre bajo criterios de ética profesional a todos los niveles.
Aunque parezca obvio (no siempre se cumple) deberían de respetarse principios tan “aparentemente” elementales como:

- Prescritos por un facultativo (ya sea médico o Veterinario).
- Uso exclusivo de antibióticos autorizados para la especie en concreto (salvo excepciones).
- Administración por parte del veterinario o al menos bajo su supervisión a través de un responsable manifiestamente competente.
- Registro del uso de los antibióticos en cada situación y población.

I.6- ASPECTOS LEGALES Y DE PRÁCTICA CLÍNICA RELATIVOS AL USO DE ANTIBIÓTICOS

La utilización no prudente de antibióticos se ha convertido, en algunos casos en un problema de salud pública de primer orden.

El consumo de animales o de sus producciones antes de que se haya cumplido el tiempo de supresión (específico para cada antibiótico), puede acabar suponiendo el paso de estos a la especie humana y la posterior aparición de resistencias a dichos antibióticos en el hombre.

Mención particular merece el abordaje del uso de antibióticos en alimentación animal, dada su presunta incriminación en gran cantidad de los fenómenos de aparición de resistencias.

La capacidad de los antibióticos como elemento mejorante de las producciones animales se conoce^(1,16) desde finales de la década de los años 40, cuando casi por azar se descubrió que las aves alimentadas con un microorganismo (*“Streptomyces aureofaciens”*) el cual era capaz de sintetizar tetraciclina, mejoraba el rendimiento de las aves.

Tras este descubrimiento, comenzó un gran desarrollo industrial en busca de esos microorganismos y sustancias de naturaleza antibiótica que producían, con el objeto de incrementar las producciones animales, teniendo en cuenta el momento histórico de necesidad de alimento por el que el mundo atravesaba.

Durante los años 50 la adición de antibióticos como promotor de crecimiento fue una práctica habitual.

Un ejemplo⁽¹⁶⁾ de dicha práctica, consistía en la administración sub-terapéutica de antibióticos a cerdos, durante su engorde, lo cual podía suponer según el ejemplo citado en el estudio, incrementos en la ganancia diaria de un 10% a un 23%, e incrementos en la eficiencia de alimentación de un 6% a un 8 %.

No obstante, no fue hasta la década de los 60 cuando empezaron a surgir las primeras discrepancias al constatarse incrementos en la resistencia de los microorganismos patógenos en humanos a determinados antibióticos, relacionándose dichas resistencias con el uso de antibióticos como promotores de crecimiento en animales.

Fue entonces cuando la comunidad científica y las administraciones competentes de entonces comenzaron a evaluar con rigor la situación. De dichas actuaciones iniciales, podemos destacar el Informe Swann^(13,16) (UK, 1969), en el que ya se apuntaba una posible relación causa efecto entre el uso de antibióticos como promotores y la aparición de fenómenos de resistencia, además de establecer unas primeras recomendaciones, de las cuales podemos

destacar aquella en la que se recomendaba no usar aquellos antibióticos como promotores que se estuvieran usando en medicina humana.

Se querían evitar⁽¹⁶⁾ casos de resistencias cruzadas entre varios antibióticos usados de rutina en el engorde de los animales, tales como los casos de la sarafloxacina, o el de la avoparcina que ofrecía resistencia cruzada a los enterococos con respecto a la vancomicina.

La incipiente Unión Europea, en el año 1970 publicó una Directiva sobre aditivos en alimentación animal, en la que se venía a restringir el uso de un determinado número de antibióticos para su uso como promotores de crecimiento.

Como consecuencia de esto, y especialmente a partir de 1990, fecha en la que numerosos grupos científicos europeos atisbaron posibles relaciones de causa efecto entre el uso de promotores y la aparición de resistencias; surgieron voces de alarma en las instituciones públicas y científicas, las cuales forzaron a las administraciones competentes en la materia a implementar una serie de iniciativas.

En el seno de la UE surgió un intenso debate en el que colaboró la Organización Mundial de la Salud (OMS), lo que condujo a la prohibición ya en 1997 de determinados antibióticos usados como aditivos en alimentación animal (avoparcina, bacitracina, entre otros). Prohibición que culminó en 2006⁽⁵⁾ (monensina sódica, o lasalomicina, entre otras) con la exclusión del uso de antibióticos usados como aditivos con el fin de promoción del crecimiento en los animales.

No obstante la Unión Europea sigue trabajando a día de hoy en múltiples estrategias destinadas a combatir el fenómeno de las resistencias a antibióticos en bacterias. Fruto de ese trabajo es una larga serie de documentos de trabajo, acuerdos, recomendaciones y en algunos casos normas.

- The Action Plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance (AMR):

http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/docs/communication_amr_2011_748_en.pdf

- ECDC's work on antimicrobial resistance:

http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/Pages/index.aspx

-EFSA's work on antimicrobial resistance:

<http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/amr.htm?wtrl=01>

- EMA's work on antimicrobial resistance, please see here:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000439.jsp&mid=WC0b01ac058002d4e9

A nivel internacional, en el caso de EEUU, si bien su legislación permite el uso de determinados antibióticos bajo determinadas condiciones como promotores de crecimiento en animales, la propia administración competente (Food and Drugs Administration) esta trabajando más en el sentido de la promoción del uso prudente de los antibióticos como promotores.

Por lo tanto, como iniciativas que se han ido implementando, debemos de señalar la producción de normativa, que de algún modo vienen a regular la utilización de antibióticos, de manera que cada vez es más patente que en la mayoría de los países se están tomando medidas que se orientarían o bien a prohibir el uso de algunos antibióticos en animales de abasto, por tratarse de productos que se aplican en la especie humana para el tratamiento de procesos patológicos importantes, o bien restringir el uso de determinados compuestos bajo prescripciones veterinarias para casos excepcionales.

La UE dispone de una lista de antibióticos prohibidos, pero no existe una lista de antibióticos admitidos. Para esos antibióticos lo que define es, de forma general, los límites máximos de residuos admitidos, y en función de ello, cada país decide si los prohíbe o admite.

Un aspecto controvertido en este sentido es que si bien la UE dispone de un marco claro de aquellos antibióticos prohibidos en la Unión; para el caso de aquellos antibióticos no incluidos en ese listado de prohibición, cada país es competente para decidir cuales se pueden utilizar y cuales no.

De hecho, las principales categorías de antibióticos ^(7,9) que se han venido administrando tradicionalmente corresponden a antibióticos de las familias de los Beta-lactámicos, las penicilinas, las tetraciclinas, los macrólidos, los aminoglucósidos y las sulfonamidas, si bien, debido al avance en la producción de nuevos antibióticos, determinadas familias (fluoroquinolonas), o antibióticos nuevos de síntesis, se están incorporando a los arsenales terapéuticos.

Más en concreto un estudio estadounidense⁽⁹⁾ de 2012 arrojaba una serie de datos de uso de antibióticos usados en producciones intensivas:

- El 16% de todas las vacas de leche en lactación en los EEUU reciben tratamiento clínico para la mamitis., pero casi todas las vacas de los EEUU reciben inyecciones intramamarias de carácter profiláctico durante el secado, principalmente en base a penicilinas, cefalosporinas u otros β -lactámicos.
- De forma parecida, cerca del 15% de los terneros de engorde que entran a cebo reciben tratamiento clínico por procesos respiratorios, pero en torno a un 10% adicional de los terneros son tratados con dosis terapéuticas estando sanos cuando estalla un brote respiratorio.
- El 42% de terneros de engorde (lotes) son alimentados con piensos con tilosina para prevenir abscesos hepáticos).
- Aproximadamente el 88% de los cerdos de engorde en EEUU reciben antibióticos para la prevención de enfermedades y promoción del crecimiento, fundamentalmente en base a tetraciclinas y tilosina).

En esta misma línea, un ejemplo ilustrativo correspondería a un reciente estudio español⁽¹⁷⁾ que evaluó el consumo cuantitativo de antimicrobianos en cerdos de engorde. En dicho estudio los porcentajes totales de animales expuestos a los antimicrobianos fueron altos (90% en las explotaciones de engorde y 54% en las de ciclo cerrado), siendo la colistina (61% y 33%) y doxiciclina (62% y 23%) los antibióticos más usados habitualmente, seguidos de amoxicilina (51% y 19%) y la lincomicina (49%), respectivamente.

En caso de no cumplirse esa legislación, el veterinario es el responsable directo de no ser que haya notificado previamente que el ganadero no cumple con la normativa exigible.

En el ámbito de la veterinaria, la regulación en el ámbito de la prescripción de medicamentos de uso en animales y bajo que condiciones quedó asentada jurídicamente en Octubre de 2003, cuando la UE aprobó una serie de enmiendas a la normativa existente sobre prescripción de medicamentos de uso veterinario (Directiva 2001/82/CE) y cuyos aspectos más importantes a recalcar son:

- El veterinario está autorizado de forma explícita a recetar medicamentos de uso veterinario (algo que no estaba claro hasta el momento)
- El veterinario podrá recetar medicamentos veterinarios autorizados en un país miembro para su uso en otro país en el que no se disponga de un medicamento autorizado para tratar un proceso en una especie determinada (e incluso en especies diferentes).

Por otra parte, en España, la Ley 29/2006 (y normativa de desarrollo) de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios regula el uso de todo lo que se define como medicamento tanto de uso humano como veterinario.

Desafortunadamente existe en la práctica diaria la posibilidad de que otros actores implicados en la producción animal (cooperativas, agrupaciones de ganaderos,...) dispensen antibióticos sin un control tan exhaustivo.

Por todo lo expuesto, algunos países (especialmente los Nórdicos) han puesto en marcha programas de vigilancia para la detección de trazas de antibióticos en los animales llevados a matadero o en sus producciones, así como de seguimiento de los cauces de comercialización de estos productos, especialmente en el caso de los antibióticos.

Uno de los principales problemas legales en la lucha frente a la resistencia a antibióticos, es que no existen unos standards internacionales para valorar las situaciones de resistencia a antibióticos.

Sería por tanto, la clave para diseñar todas las actuaciones en todos los ámbitos para luchar efectivamente contra la aparición de los fenómenos de resistencia a los antibióticos.

Es por esto que la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) está trabajando en el diseño de unos patrones standard con los que valorar la existencia de resistencia a antibióticos de forma homogénea en todo el mundo, y que éstos sean reconocidos a nivel internacional e incorporados al corpus normativo.

En conexión con lo anterior, las recomendaciones básicas de la OIE y la Organización Mundial de la Salud (OMS) pasan por aspectos tan básicos y fundamentales como⁽³⁾:

- Priorizar cuales son los aspectos más importantes a considerar en la actualidad sobre la resistencia a antibióticos, especialmente en lo que respecta a aquellas enfermedades en que su uso es fundamental y por tanto hay que preservar.
- Estandarizar los protocolos de laboratorio para la valoración de resistencia a antibióticos.
- Desarrollar programas de análisis de riesgos relativos al uso de antibióticos tanto en la especie humana como en animales o plantas.
- Desarrollar normativas internacionales que regulen el uso de antibióticos de forma indiscriminada.
- Educación sanitaria basada en la información sobre los riesgos del uso incorrecto de los antibióticos y la necesidad de instaurar los protocolos de uso prudente de los antibióticos.

Por último y en este epígrafe, resulta muy interesante comentar más en detalle la prohibición del uso de antibióticos como promotores de crecimiento que tuvo lugar a principios de la década pasada, especialmente y casi exclusivamente en la Unión Europea.

En el ámbito veterinario, los antibióticos se han venido utilizando fundamentalmente con tres objetivos:

- 1) Tratamiento de procesos instaurados (quimioterapia).
- 2) Prevención (quimioprofilaxis).
- 3) Aditivo (promotor del rendimiento de las producciones animales).

El uso como promotor del crecimiento se basaba en la eliminación de flora bacteriana en general (tanto patógena como no patógena), lo que redundaba en una mayor absorción de los nutrientes y por tanto un mayor rendimiento de engorde, lo que al fin y al cabo se traduce en mayor rendimiento económico⁽⁷⁾.

Por ejemplo, en el caso de los EEUU, existe gran cantidad de estudios en los que se avala el hecho de usar antibióticos como promotores de crecimiento, con el objeto de incrementar el rendimiento de las producciones animales. Uno de ellos⁽¹⁸⁾ señala que el suministro de dosis sub-terapéuticas de antibióticos en cerdos de producción (EEUU), incrementa la productividad significativamente cuando se alimentan desde el destete (un tercio, con un intervalo de confianza entre el 10% y el 60%), si bien el análisis que se realizó no encontró relación entre la productividad y el suministro de pienso con antibiótico durante el acabado de los animales.

Como consecuencia del uso más que abundante de antibióticos con tal fin, y ante la creciente alarma por la aparición de fenómenos de resistencias a antibióticos, se optó por prohibir en la Unión Europea ese supuesto de uso de antibióticos como promotores de crecimiento, quedando a día de hoy circunscrito a la quimioterapia o a la quimioprofilaxis.

Circunstancia particular la de la quimioprofilaxis, que pudiera estar siendo usada en exceso, lo cual nos podría llevar a la situación idéntica de cuando se prohibieron los antibióticos usados como promotores del crecimiento.

A este respecto un estudio⁽¹⁹⁾ reciente del año 2013 señala que durante un proceso respiratorio en cerdos vacunados contra ese proceso, el suministro de pienso medicado con antibiótico (Clortetraciclina) supone reducir numéricamente las pérdidas de crecimiento en los animales objeto del estudio.

En el momento de la prohibición del uso de los antibióticos como promotores se temió que comenzase a haber graves problemas en cuanto a infecciones, descensos en las producciones, peores índices zootécnicos,... Curiosamente, bastantes estudios contradijeron tales temores.

Se puede obtener información más detallada de los programas llevados a cabo en tres países (Dinamarca, Suecia y Canadá) en los que se llevaron a cabo mencionados estudios.

- Danish Integrated Resistance Monitoring and Research Programme (2000) – DANMAP 99 –consumption of antimicrobials agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Statens Serum Institut, Danish Veterinary and Food Administration, Danish Medicines Agency and Danish Veterinary Laboratory, July.
- Strategigruppen för Rationell Antibiotikaanvändning och Minskad Antibiotikaresistens. (Suecia). www.strama.org
- Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS). (http://www.hc-sc.gc.ca/vetdrugs-medsvet/amrfial_report_june27_tc_e.html).

I.7- ORGANISMOS INTERNACIONALES IMPLICADOS.

La lucha para contener la resistencia a los antimicrobianos requiere esfuerzos combinados internacionalmente: Son necesarios mecanismos integrados para educar, entrenar y sensibilizar a todos los actores implicados.

La sensibilización de todos ellos sobre la necesidad de hacer un uso prudente de los antibióticos resulta imprescindible para lograr contener el problema de la resistencia a los antibióticos.

A este respecto, a parte de los organismos competentes de la Unión Europea (EFSA, EMEA, ECDC, entre otros) y de los EEUU (FDA y CDC), tanto la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) como la Organización Mundial de la Salud (WHO) han publicado directrices para tratar de contener el problema de la resistencia a antibióticos en medicina veterinaria:

- OIE (Organización Mundial de la Salud Animal):
“Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine”. F. Anthony, J. Acar, A. Franklin, R. Gupta, T. Nicholls, S. Thompson, E. J. Threlfall, D. Vose, M. van Vuuren & D. G. White (2001). Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 20 (3), 829-839.

Esta directriz sobre el uso prudente y responsable de productos antimicrobianos en producción asigna un papel básico a las autoridades responsables de conceder las licencias de comercialización de sustancias antimicrobianas y define los requisitos que éstas deben cumplir. La directriz establece también las respectivas funciones y responsabilidades de la industria farmacéutica veterinaria, los veterinarios, los farmacéuticos y los productores agropecuarios.

- WHO (Organización mundial de la salud):
“WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food”, WHO/CDS/CRS/APH/2000.4.
http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/en

También trabajan con similares objetivos las siguientes organizaciones:

- World Veterinary Association (WVA). Es una organización no gubernamental que representa la profesión veterinaria que colabora con las organizaciones globales en el desarrollo de políticas y programas para restringir y contener la resistencia a antimicrobianos. (<http://www.worldvet.org>).
- La Alianza para el Uso Responsable de Medicinas en Agricultura (RUMA). Fue establecida en 1997 con el objetivo de facilitar y promover mejores prácticas en el uso de los medicamentos veterinarios, entre ellos los antibióticos.

I.8- OBJETIVOS:

Vista la justificación del proyecto, teniendo en cuenta la información relativa a la revisión bibliográfica, debemos de marcarnos claramente los siguientes objetivos en nuestro trabajo de campo:

- 1) Conocer de forma general como se utilizan los antibióticos en animales de abasto, con especial interés en las principales especies producidas en la comunidad autónoma de Aragón.
- 2) Determinar los antibióticos más utilizados en medicina veterinaria dentro de cada una de las especies estudiadas.
- 3) Identificar los usos para los que predominantemente se están aplicando los antibióticos (prevención vs. curación).
- 4) Definir los hábitos de prescripción y adquisición de antibióticos por parte del ganadero.
- 5) Plantear, en función de los anteriores objetivos, una aproximación al riesgo de transmisión de resistencias a antibióticos que para la salud pública puede suponer la práctica de uso de antibióticos en animales de abasto.

II) METODOLOGÍA

II.1) TIPO DE ESTUDIO:

El planteamiento general de la metodología ha comenzado por definir el tipo de estudio que era conveniente y a la vez factible de realizar según los objetivos marcados.

Una vez decidido el tipo de estudio, hemos diseñado la estrategia de trabajo, que en nuestro caso se ha basado en una revisión bibliográfica que defina las claves del estudio y su justificación, y un trabajo de campo consistente en la recogida de datos y posterior análisis, con el cual intentar establecer alguna relación con lo se ha considerado en la revisión bibliográfica.

Hemos determinado que sea un **estudio de tipo descriptivo ecológico**, por una serie de razones:

- El propio título de nuestro proyecto señala el concepto de **aproximación** a los riesgos para la salud pública. Un estudio descriptivo puede servirnos para sugerir que existen relaciones entre exposiciones y efectos.
- Las preguntas a las que este proyecto pretende dar respuesta, plantean una hipótesis a través de la descripción de la población (¿a quién afecta?), el lugar (¿dónde se enmarca el estudio?) y el tiempo (Marco temporal en el que situamos el estudio).
- La unidad de estudio es la población: explotaciones ganaderas de diversas especies en un ámbito geográfico determinado en un marco temporal determinado. En general, se realiza el estudio sin tener en cuenta los individuos, señalándose que la exposición es prácticamente uniforme en todas la poblaciones, a salvo de determinadas intervenciones a nivel individual.
- Intentamos contrastar los datos que hemos obtenido de nuestro trabajo de campo con los datos recogidos en la bibliografía incluidas estadísticas oficiales.

II.2) ESTRATEGIA DE TRABAJO:

II.2.A) REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:

Para la revisión bibliográfica se ha planteado la siguiente estrategia de búsqueda.

Se inició con la decisión de seleccionar las bases de datos bibliográficas PUBMED, LILACS, TRIP DATA BASE y COCHRANE.

Se tomó la decisión de introducir el término en lengua inglesa [ANTIBIOTIC RESISTANCE] para PUBMED, TRIP DATABASE y COCHRANE.

Para el caso de LILACS se optó por el término en lengua española [FARMACORRESISTENCIA MICROBIANA], dado que lo traducción literal de *antibiotic resistance* no recogía resultados.

Seleccionado el concepto de búsqueda, ante la gran cantidad de resultados encontrados y dadas las características de nuestro proyecto se optó por revisar las 50 primeras salidas de PUBMED, TRIP DATABASE y COCHRANE.

En este punto descartamos LILACS dado que apenas existían resultados y que los escasos existentes no se acercaban a las pretensiones de nuestro proyecto.

Centrados pues en las 3 bases de datos bibliográficas en las que se introdujo el concepto de búsqueda en lengua inglesa, y en los 50 resultados iniciales de cada una de ellas, procedimos a seleccionar los artículos de interés centrándonos en aquellos que encajasen en la línea de nuestro trabajo.

Adicionalmente, se consideraron determinados artículos recomendados por el tutor del presente proyecto y que recogían los aspectos más generales del problema que se abordaba y especialmente de la perspectiva de la profesión veterinaria del mismo.

Para nuestro estudio seleccionamos aquellos trabajos que evidenciaran de algún modo la existencia o no de relación entre el uso de antibióticos en ganadería y la aparición de fenómenos de resistencias a antibióticos en personas.

II.2.B) TRABAJO DE CAMPO:

Realizada la revisión bibliográfica, se ha procedido a desarrollar un trabajo de campo que nos aporte una visión del estado actual del uso de antibióticos en ganadería y sugerir el riesgo potencial que ello supone para la sanidad animal y la salud pública por el desarrollo de resistencias a antibióticos en microorganismos.

Así pues, para la realización de dicho trabajo de campo hemos desarrollado la siguiente pauta:

1)Ámbito geográfico:

Hemos centrado nuestro trabajo en la Comarca del Campo de Borja, dado que es ahí donde desarrollo mi actividad profesional como Veterinario de Administración Sanitaria al Servicio del Departamento de Agricultura, Ganadería y Medio Ambiente del Gobierno de Aragón.

Independientemente de ser el ámbito territorial en donde desarrollo mi actividad profesional, la zona seleccionada es muy representativa en lo referente a especies ganaderas, puesto que existe en general una representatividad muy adecuada de la mayoría de las especies ganaderas que habitualmente se dedican a producción.

Por último, el hecho de desarrollar mi actividad profesional en dicha comarca, nos ha permitido realizar un trabajo de recogida de datos bastante ágil, al ser conocedor del estatus de todas y cada una de las explotaciones ganaderas disponibles, al disponer de la posibilidad de acceso prácticamente ilimitado a los datos de interés, y además de conocer a los titulares/representantes legales de las explotaciones ganaderas en cuestión.

2) Especies animales de trabajo:

Tal y como hemos descrito, la Comarca del Campo de Borja, dispone de un número suficiente de las tipologías de explotación ganadera más frecuentes.

No obstante y con fin de realizar un estudio lo más compacto posible, evitando así dispersiones en los datos debido a producciones marginales o alternativas, se ha decidido trabajar principalmente con explotaciones ganaderas netamente intensivas (porcino, avicultura y cebo de terneros).

Adicionalmente incluiremos las explotaciones de ovino tradicionales (dada la disponibilidad relativa de explotaciones objetivo) y una explotación de cebo de conejos, que si bien no sería representativa del conjunto de esta especie de producción, si que existe una gran cantidad de datos de muy buena calidad que podrían orientarnos muy bien de como esta la situación en esa especie.

3) Población de estudio:

La unidad de estudio se ha considerado la explotación ganadera.

Entenderemos por explotación ganadera la unidad zootécnico-económica en la que se lleva a cabo la crianza de las especies de interés ganadero para el aprovechamiento de sus producciones.

Además, las explotaciones objetivo serán aquellas explotaciones que en el momento de la realización de este proyecto estén consideradas como ACTIVAS (con actividad) de acuerdo con la terminología establecida por el RD 479/2004 que regula el Registro General de Explotaciones Ganaderas.

En nuestro estudio, vamos a considerar las explotaciones netamente intensivistas que hemos señalado anteriormente, es decir, aquellas que no necesitan base territorial para su sustento, y circunscritas a un recinto cerrado, con una infraestructura determinada por la normativa.

Adicionalmente, consideraremos las explotaciones de ovino como intensivas, a salvo de aquellas que en algún momento dado pudieran practicar algún tipo de trashumancia.

Por todo lo dicho, y desglosando por especies, vamos a trabajar con todas las explotaciones del área de trabajo (más adelante se resume brevemente la sistemática de producción) potencialmente susceptibles de recogida de datos:

- **Especie porcina:** En el momento de la realización de este proyecto el número de explotaciones susceptibles de recogida de datos era de 84. Se han agrupado las explotaciones en 2 categorías: Tipo cebadero (agrupa cebaderos y cebaderos de lechones) y tipo producción (explotaciones con cerdas reproductoras que mueven lechones).
- **Especie Aviar:** Hasta un total de 6 explotaciones han sido potencialmente susceptibles de recogida de datos. Se trata de explotaciones de tipo cebadero de broiler (5) y una de Recría

para producción de carne (ponedoras para futuras aves de carne).

- **Especie Bovina:** Se dispone de un total de 55 explotaciones potencialmente susceptibles sobre las que recoger datos. No obstante, los datos se han recogido fundamentalmente de explotaciones de tipo cebadero intensivo de terneros, obviando las ganaderías extensivas dada la ausencia de datos.
- **Especie ovina:** Se dispone de un total de 46 explotaciones potencialmente susceptibles sobre las que recoger datos. Desde el punto de vista zootécnico, se tienen en cuenta explotaciones de reproducción y producción. No se han recogido datos de explotaciones tipo cebadero de corderos o centros de tipificación, al no existir ninguna explotación de esta última tipología.
- **Especie cunícola:** Como se ha señalado antes, tan solo se dispone de una explotación de producción cunícola. No es representativa en absoluto para realizar cualquier extrapolación, pero dado la abundancia y calidad de los datos disponibles, se ha optado por incluirla para disponer de una idea orientativa de la especie.

4) Recogida de información:

4.a) Confidencialidad y responsabilidad en la recogida de datos:

Como paso previo a la recogida de datos, se han previsto unas pautas con el objeto de garantizar una recogida de datos confidencial y la seguridad en la gestión de los datos, a la vez que se evitaba la existencia de sesgos de información debidos a la posible interpretación individual de algunos de los datos recogidos por parte de los encuestadores.

Para ello tan solo 1 persona se ha encargado de la recogida de los datos por lo que el criterio de interpretación de los puntos de información a recoger siempre era el mismo.

Además esa misma persona se ha encargado de la tabulación de los datos. Para ello se han creado una serie de tablas, usando el formato del programa informático Excel® (una por especie de trabajo), en la que se ha asignado un código alfanumérico a cada una de las explotaciones ganaderas, así como a cada uno de los proveedores de medicamentos veterinarios de dichas explotaciones.

Con dichos códigos alfanuméricos se han ensamblado todas las tablas (en formato programa informático Excel®) en una sola, la cual ha servido de base para el trabajo y el posterior tratamiento estadístico.

Por tanto, por todo lo expuesto, cualquier dato de índole concerniente al titular/representante legal de la explotación ganadera o de la empresa proveedora de medicamentos veterinarios queda completamente protegido. Situación además reforzada por la garantía de confidencialidad y protección de datos que todo empleado público debe de asegurar.

4.b) Modelo de documento para la recogida de datos:

Para proceder a recoger la información, hemos utilizado Hoja de Tratamientos Veterinarios (se adjunta a continuación un modelo), incluida en el Libro de Explotación Ganadera, que toda explotación ganadera inscrita en el Registro General de Explotaciones Ganaderas (REGA) debe de poseer y cumplimentar.



HOJA DE REGISTRO DE PRESCRIPCIÓN Y DE APLICACIÓN DE TRATAMIENTOS VETERINARIOS

Nº DE ORDEN:

Lugar de explotación:

VETERINARIO PRESCRIPTOR				TITULAR O RESPONSABLE DE LA EXPLOTACION			
Fecha de prescripción	Nº de Receta	Nombre comercial	Cantidad	Fecha de inicio de tratamiento	Nombre comercial	Proveedor del medicamento vet.	Dosis administrada
Tratamiento	Dosis	Duración	Vía	Tratamiento	Identificación de los animales tratados (ote, ...,individual)		
		Tiempo de espera <input type="checkbox"/> Agua <input type="checkbox"/> Plenso <input type="checkbox"/> Externo <input type="checkbox"/> Inyectable					
Identificación de los animales a tratar (ote, ...,individual)			Nº colegiado y firma	Firma del titular o responsable de la explotación			Control S.V.O.

VETERINARIO PRESCRIPTOR				TITULAR O RESPONSABLE DE LA EXPLOTACION			
Fecha de prescripción	Nº de Receta	Nombre comercial	Cantidad	Fecha de inicio de tratamiento	Nombre comercial	Proveedor del medicamento vet.	Dosis administrada
Tratamiento	Dosis	Duración	Vía	Tratamiento	Identificación de los animales tratados		
		Tiempo de espera <input type="checkbox"/> Agua <input type="checkbox"/> Plenso <input type="checkbox"/> Externo <input type="checkbox"/> Inyectable					
Identificación de los animales a tratar (ote, ...,individual)			Nº colegiado y firma	Firma del titular o responsable de la explotación			Control S.V.O.

Conservar las recetas durante 5 años

Fecha, firma y sello de los S.V.O.:

Dicho Libro, a través de los distintos modelos de hojas (incluido el de tratamientos veterinarios), permite el registro y gestión de los acontecimientos que tienen lugar en la explotación ganadera. De esas hojas hemos seleccionado aquellos epígrafes que resultan de utilidad para nuestro proyecto, descartando aquellos epígrafes que no aportan nada significativo.

Los apartados que se han utilizado para nuestro trabajo han sido:

- Tratamiento (patología), duración (del tratamiento), fecha de instauración del tratamiento, tiempo de espera, identificación de los animales, proveedor del medicamento, vía de administración del medicamento y antibiótico utilizado.

A partir de esas hojas se creó un modelo de ficha propio para recoger los datos de interés en el campo, hoja con la que se procederá a la recogida de los datos. Posteriormente esa información se transporta a una hoja de cálculo en el programa informático Excel®, sobre la cual, volcaremos los datos clasificados por especies, y a partir de la cual se realizará el análisis estadístico a través del programa EPIINFO (Software libre del CDC estadounidense (www.cdc.gov/)).

4.c) Obtención de la información:

Fijado el plan de trabajo, se ha marcado el período comprendido entre Febrero de 2013 y Junio de 2013, como el intervalo temporal que se dedicará a la recogida de datos y su correspondiente tabulación, como paso previo al análisis de los resultados.

Durante este período de tiempo, la recogida de datos se realiza de forma constante, a medida que los diferentes titulares/representante legales de las explotaciones ganaderas acuden a la Oficina Comarcal Agroambiental en la que desarrollo mi actividad profesional o bien toda vez que por motivo de cualquier actuación oficial se procediera a la visita de una explotación ganadera.

Con estas premisas se realiza la recogida de datos de cada especie en función de las características productivas de cada una tal y como se ha indicado anteriormente para cada especie. Al final el objetivo era disponer de información de aquellas hojas de tratamiento, que nos orientasen sobre los tratamientos llevados a cabo a lo largo de al menos un año de tiempo.

El objetivo es lograr tomar datos del mayor número de explotaciones ganaderas posibles, con el objeto de garantizar la máxima representatividad de los datos, para así poder estar en condiciones de ofrecer conclusiones lo más sólidas posibles.

Resulta muy importante señalar que si bien la información se recoge durante 4 meses, las explotaciones llegan a aportar información de todo un año, hecho que habrá que tener en cuenta para poder realizar la interpretación como frecuencia de intervenciones al cabo del año.

Así pues, y teniendo en cuenta las particularidades zootécnicas de nuestras especies ganaderas de elección, se procederá a realizar la recogida de datos de manera particular en cada especie (ver a continuación), si bien seremos capaces de garantizar que al final los datos obtenidos de una forma u otra quedarán homogéneamente recogidos en la tabla (de acuerdo con el formato del programa informático Excel®) sobre la que realizaremos el tratamiento estadístico:

ESPECIE CUNÍCOLA:

Dado que en el ámbito geográfico del estudio, tan solo se dispone de una explotación cunícola, y por tanto, lograr la representatividad resultaría casi imposible, se ha considerado oportuno incluirla ante la gran cantidad de datos recogidos en sus correspondientes registros.

Para ello se procederá a la recogida de los datos señalados en la tabla de referencia creada para la especie.

La recogida de datos se realizaría intentándola acompañar con un ciclo productivo:

Aproximadamente podemos establecer ciclo productivo de una explotación cunícola en 6 semanas.

La cubrición se puede situar en los 11 días después del parto en banda semanal.

Los destetes se realizan semanalmente, teniendo en cuenta que los gazapos se destetan en torno a las 4-5 semanas de vida, manteniéndose como máximo otras 4-5 semanas en el engorde.

De esta manera, cada semana se disponen de conejos de algo más de dos meses, con unos 2Kg de peso vivo.

No obstante, por lo anteriormente expuesto, se han recogido los datos de un año entero, sin tener en cuenta los ciclos productivos, con el objeto de intentar sacar alguna conclusión fiable en nuestro estudio.

ESPECIE OVINA:

La particularidad del sector ganadero ovino, ha planteado una metodología en la recogida de datos muy particular.

Desde el punto de vista zootécnico, se tienen en cuenta explotaciones de reproducción y producción. No se han recogido datos de explotaciones tipo cebadero de corderos o centros de tipificación (No existen en el ámbito de nuestro estudio).

En nuestro ámbito territorial el objetivo es tomar datos de 46 explotaciones.

Se procederá a intentar recoger en el intervalo de un año todos los tratamientos de naturaleza antibiótica que se han llevado a cabo, dado que hemos intentado abarcar la totalidad de un ciclo productivo.

Así desde la cubrición de la oveja, al destete del cordero, y al mantenimiento de la futura reposición, tenemos cubierto holgadamente el año para la recogida de datos.

ESPECIE AVÍCOLA:

En el ámbito geográfico en el que circunscribimos nuestro estudio, nos fijaremos como objetivo la recogida de datos en las 6 explotaciones existentes.

Se trata de explotaciones de tipo cebadero de broiler (5) y una de Recría para producción de carne (ponedoras para futuras aves de carne).

Si bien el ciclo de engorde del broiler es de aprox. 6 semanas, y el de la recría para la producción de carne es de aproximadamente. 9-10 meses, se procederá a la recogida de datos de 1 año ante la más que probable disponibilidad de los mismos, intentando así abarcar varias crianzas y obtener así una mayor representatividad.

ESPECIE BOVINA:

Se marca el objetivo de recogida de datos en un número de 55 explotaciones.

Se han seleccionado explotaciones de tipo cebadero, por posibilidad de acceso a la información deseada, descartando las explotaciones de tipo extensivo dada la inexistencia/escasez de datos.

El intervalo de recogida de datos se ha establecido en 1 año, que es más o menos el tiempo de duración de un ciclo de cebado standard (los animales suelen salir de acuerdo con la demanda del mercado, en torno a los 12 meses de edad).

ESPECIE PORCINA:

Se espera poder recoger una gran cantidad de información, gracias a que las casas integradoras suministran abundante información de tratamientos, alimentación, etc...

Se han agrupado las explotaciones en 2 categorías: Tipo cebadero (agrupa cebaderos y cebaderos de lechones) y tipo producción (explotaciones con cerdas reproductoras que producen lechones con distintos fines).

El intervalo de recogida, quedará circunscrito en el caso de tipo cebadero a 4 meses (ciclo de engorde standard: Entran con unos 18 Kg, a los 2 meses de edad; y salen con unos 100-105 Kg con 6 meses de edad).

Cabe la posibilidad de ciclos de cebado continuos. En ese caso se han seleccionado intervalos de 4 meses.

En el caso de cebado de lechones el período es menor (apenas un mes, de los 6 Kg, a los 18 kg, pero aun así se han recogido 4 meses, dado que es un tipo de cebado continuo).

Para el caso tipo producción, se ha escogido un intervalo de 4 meses igualmente, teniendo en cuenta que se trata de un ciclo continuo.

II.2.C) ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Una vez tabulados los datos y ordenados de acuerdo con nuestros intereses, realizaremos un análisis estadístico mediante el programa de Software libre EPIINFO del CDC. (<http://cdc.gov>).

Dicho análisis consistió por una parte un análisis univariante que nos informaba de como se distribuían, en cada especie y en conjunto, las diferentes variables estudiadas, y por otra un análisis bivariante para establecer relaciones y por tanto definir niveles de asociación entre dos variables que pudieran resultar de interés.

El análisis univariante se ha basado fundamentalmente en el estudio de la distribución de frecuencias de las variables, tanto porcentajes (variables no continuas) como la media, la mediana o la moda (variables continuas). En este caso se considera que dos variables están asociadas estadísticamente cuando el valor del estadístico p era menor o igual a 0.05, descartandose la asociación en el caso contrario.

El análisis bivariante, que buscaba determinar asociaciones entre dos variables estudiadas se realizó a través de pruebas de χ^2 ó ANOVA (o sus correcciones en función del tipo de variable y de la condición de variable paramétrica o no paramétrica).

Finalmente hay que indicar que los resultados obtenidos desde el punto de vista estadístico, se interpretaron desde la perspectiva de la lógica considerando las características propias de los diferentes tipos de producción en función de la especie estudiada.

II.2.D) APROXIMACIÓN AL ANÁLISIS DE RIESGOS PARA LA SALUD PÚBLICA:

Como última etapa del estudio nos planteamos realizar, con la información y resultados obtenidos en el estudio, una aproximación al análisis de riesgo, desde la perspectiva cualitativa, que el uso de los antibióticos en especies animales de abasto puede suponer para la salud pública.

Para ello y desde una perspectiva “puramente observacional (razonamiento lógico)” tratamos de interpretar, por un lado la información obtenida en la revisión bibliográfica, y por otro lado los resultados obtenidos en nuestro estudio, con el fin de llegar a definir un nivel de riesgo que las prácticas habituales de uso de antibióticos en animales de abasto puede suponer para el desarrollo de resistencia a antibióticos en microorganismos de origen animal y para su posterior transmisión al hombre

Para ello, se trabajó con los standards que la OIE (Organización Mundial de Sanidad Animal) tiene definidos para el desarrollo de análisis de riesgos cualitativo en el movimiento de animales y productos de origen animal (<http://www.oie.int/es/>).

Para este tipo de análisis de riesgo, la OIE define nueve niveles diferentes de riesgo, (consideraremos 4) niveles que se han asignado, desde la visión de los autores del trabajo, a cada uno de los factores estudiados (Ver tabla OIE1).⁽²⁰⁾

Los niveles de riesgo de trabajo son inapreciable, posible, moderado y elevado, entendidos estos como:

Impacto/Modelo	OIE	Equivalencia numérica
Posible de forma excepcional	Inapreciable	0
	Casi inapreciable	1
	Mínimo	2
Posible en algunas circunstancias	Posible (extremadamente bajo)	3
	Muy bajo	4
	Bajo	5
Impacto moderado	Moderado	6
	Bastante alto	7
Muy posible e impacto grave	Elevado	8
	Muy elevado	9

Tabla OIE1: Representación de niveles de riesgo y equivalencia numérica⁽²⁰⁾.

A cada variable estudiada se le asigna un nivel de riesgo de los indicados y posteriormente se realizan los cruzamientos entre si según los modelos propuestos en los citados standards de la OIE para proponer un nivel de riesgo global.

Debemos recalcar que el resultado es una aproximación desde la perspectiva de los autores y atendiendo a la información de la que se ha dispuesto en este trabajo.

La confirmación de esos niveles de riesgo, precisaran de estudios más amplios y con información mucho más completa

III) RESULTADOS

Y

DISCUSIÓN

III.0) CONSIDERACIONES PREVIAS SOBRE LA RECOGIDA DE INFORMACIÓN:

Como punto de partida de los resultados hay que indicar que la recogida de datos en las distintas explotaciones ganaderas ha corrido una suerte muy desigual, debido a la disponibilidad de la información que se pretendía obtener, algo que ha variado de forma importante en función de la especie, tal y como se puede ver en la tabla que a continuación se observa.

Para ello hemos considerado la calidad de los datos recogidos, puesto que determinará de raíz el análisis de los datos.

Por calidad óptima en la recogida de datos debemos de entender que el acceso a la información de la explotación ganadera ha sido fácil (gran disponibilidad de datos registrados, orden de los mismos siguiendo una secuencia temporal continuada y lógica, bien consignados en la hoja de registros correspondiente).

Por el contrario, hemos considerado datos de calidad media, cuando el acceso a los datos ha presentado alguna particularidad que ha hecho disminuir su utilidad: Falta de anotaciones en registros, pérdida de documentación, incoherencias, etc...

Por último, cuando la recogida de datos era casi inexistente, o existían graves incoherencias, lo hemos considerado como datos de calidad pobre.

Tabla 0 (%): Nº de explotaciones y proporción de las mismas con las diferentes calidades en la recogida de datos, distribuidos en función de la especie.

ESPECIE//Nº EXPL.Y PROPORC RECOGIDA DATOS	Nº Explotaciones objetivo	Nº Expl. Recogida datos óptima	Nº Expl. Recogida datos calidad media	Nº Expl. Recogida datos calidad pobre	Sin datos
Porcino	84	80 (95,24%)	-	-	4
Bovino	55	6 (11%)	3 (5,45%)	2 (3,63%)	44
Aves	6	4 (66,6%)	-	-	2
Conejo	1	1 (100%)	-	-	-
Oveja	46	4 (8,7%)	4 (8,7%)	2 (4,34%)	36

- **Especie cunícola:**

Tal y como se ha señalado, tan solo existe una explotación, en la que la recogida de datos ha sido abundante y de muy buena calidad.

- **Especie ovina:**

- 1) De 46 explotaciones, tan solo 4 presentan una recogida de datos adecuada de acuerdo con el objetivo marcado: O 16, O22, O34 y O44.
- 2) De 46 explotaciones, 4 explotaciones presentan unos registros de calidad media: O 28, O32, O38 y O40. Ya sea por escasos tratamientos en todo un año, o por disponer un corto periodo de tiempo de recogida de datos.
- 3) De 46 explotaciones, 2 presentaban una constancia documental muy pobre.
- 4) Por tanto del resto de explotaciones, es decir 36, no se ha podido disponer de datos, por múltiples circunstancias (ausencia/escasa actividad, ausencia de gestión documental, incomparecencia, etc...).

- **Especie avícola:**

- o De 6 explotaciones, 4 (AV2, AV3, AV4, AV5) presentan una recogida de datos óptima.
- o No hay constancia de datos en AV1 y AV6.
- o La recría de producción de carne (AV2) consiste en sólo una manada distribuida en el tiempo.
- o Por contra los otros 3 cebaderos suponen varias manadas independientes unas de otras en el intervalo de tiempo descrito.

- **Especie bovina:**

- o De 55 explotaciones, tan solo 6 presentan una recogida de datos adecuada de acuerdo con el objetivo marcado: B13, B17, B24, B32, B33, B34.
- o De 55 explotaciones, 3 explotaciones presentan unos registros de calidad media: B8, B40, B44, Ya sea por escasos tratamientos en todo un año, o por disponer un corto periodo de tiempo de recogida de datos.
- o De 55 explotaciones, 2 presentaban una constancia documental muy pobre (B2, B43).
- o Por tanto del resto de explotaciones, es decir, 44, no se ha podido disponer de datos, por múltiples circunstancias (ausencia/escasa actividad, ausencia de gestión documental, incomparecencia, etc...).

- **Especie porcina:**

- o La población objetivo han sido 84 explotaciones porcinas. Tan solo ha habido 4 que no ha sido posible incluir por diversos motivos.

III.1) ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

1) FIABILIDAD GLOBAL DE LOS DATOS OBTENIDOS:

Para ello comenzamos construyendo una distribución de frecuencias (análisis univariante) mediante el citado programa EPIINFO, en la que evaluaremos la **fiabilidad de los datos**. Estableceremos a tal efecto 3 categorías:

- a. S = Explotación con recogida de datos fiable.
- b. N = Explotación con recogida de datos **no** fiable.
- c. D = Explotación descartada (por razones múltiples).

Tabla 1(%): Fiabilidad global de los datos obtenidos distribuido por las especies de trabajo.

ESPECIE//FIABILIDAD	S	N	D
Porcino	97,5 (80)*	0	2,5 (4)
Bovino	10,9 (6)	56,4 (31)	32,8 (18)
Aves	66,7 (4)	16,7 (1)	16,6 (1)
Conejo	100 (1)	0	0
Ovino	21,3 (10)	59,6 (28)	17 (8)

*En paréntesis se señala el número de explotaciones.

De los resultados obtenidos podemos deducir que en el caso de la especie porcina se ha obtenido una gran cantidad de datos con fiabilidad alta. Caso similar es el de la avicultura, si bien es cierto que el número de explotaciones que componían la población avícola es reducido.

En el caso de la especie cunícola, tal y como hemos venido señalando, hemos recogido datos fiables de una sola explotación.

Por el contrario tanto para el caso del ovino como para el del bovino, las frecuencias de datos señalan un bajo número de explotaciones con recogida de datos fiables.

En ambos casos tanto las explotaciones con escasa fiabilidad de los datos como por descartes, se han debido a múltiples razones, de entre las cuales podemos significar:

- La incorrecta llevanza de los registros de tratamientos veterinarios.
- La inexistencia de datos.
- La falta de colaboración en el suministro de la información requerida.

- El hecho de que la explotación este sin animales por un intervalo de tiempo variable, que en alguno de los casos puede suponer incluso años.
- Explotaciones ganaderas de tipo extensivo, en las que la llevanza de registros es casi inexistente.
- Explotaciones ganaderas en las que se declara que no se medica o que apenas se hace a lo largo del año.

Por todo lo expuesto en este apartado relativo a la fiabilidad de los datos, deberemos de tener en cuenta estas distribuciones para continuar con el tratamiento estadístico de algunas variables.

LOS RESULTADOS EXPRESADOS EN LOS SIGUIENTES PUNTOS SE RESTRINGEN A LAS EXPLOTACIONES CON LOS DATOS CATEGORIZADOS COMO FIABLES CON EL FIN DE QUE SE AJUSTEN A LA REALIDAD LO MÁXIMO POSIBLE.

2) FRECUENCIA DE REALIZACIÓN DE TRATAMIENTOS DE NATURALEZA ANTIBIÓTICA:

La tabla 2 presenta la proporción de explotaciones que realizan tratamientos mas o menos frecuentes según el siguiente criterio que define 4 categorías:

Para ello estableceremos 4 categorías:

- A = > 10 intervenciones antibióticas al año.
- M = Entre 5 y 10 veces al año se realizan intervenciones antibióticas.
- B = Entre <5 y >0 veces al año.
- N = No se trata.

Tabla 2(%): Distribución de frecuencias de las intervenciones antibióticas en las diferentes especies

ESPECIE/ FRECUENCIA	N	B	M	A
Porcino	0	31,6	27,9	40,5
Bovino	0	46,1	15,4	38,5
Aves	0	0	25	75
Conejo	0	0	0	100
Ovino	9,1	63,6	9,1	18,2

En el caso del **porcino** se observa una mayor proporción de explotaciones con intervenciones más de 10 veces al año.

En el caso del **bovino**, destacan una mayor frecuencia de explotaciones con intervenciones antibióticas entre 1 y 5 (46,1), seguido por las explotaciones con más de 10 intervenciones al año.

Por otra parte y en el caso de las **aves**, podemos destacar que la gran mayoría de las intervenciones tienen lugar más de 10 veces al año. No debemos de

olvidar que hemos señalado que la crianza estándar de cebo del pollo broiler es de unas 6 semanas y que hemos recogido todas las crianzas del año.

De acuerdo con la práctica diaria, esos datos se aproximan a la realidad.

Para el caso de la única explotación que criaba **conejos** queda muy claro a la vista de la enorme cantidad de intervenciones que se realizan sobre los animales a lo largo del año, la categoría en la que queda enmarcado en esta tabla se adecua perfectamente a la realidad.

Finalmente, para el caso de la especie **ovina**, Podemos observar que es la única especie estudiada en la que hay explotaciones que no realizan ningún tratamiento en el año. Así se han observado un 9,1% de explotaciones, en las que no se realiza ningún tratamiento de naturaleza antibiótica, y que la mayor parte de explotaciones (63,6%) realiza tratamientos entre una y cinco veces al año.

De entre los pocos datos con fiabilidad, la gran mayoría de las intervenciones se circunscriben a la categoría de entre 0 y 5 intervenciones al año.

Teniendo en cuenta además que se incluyen tanto los tratamientos de los ovinos reproductores como el de los corderos.

Las razones habría que explicarlas en la solvencia económica de las explotaciones de ganado ovino. A menudo su viabilidad es escasa, con lo que la posibilidad de invertir en tratamientos es realmente limitada.

Otra posible causa habría que buscarla en la rusticidad del ganado ovino y el medio semi extensivo de su crianza, lo cual confiere una mayor capacidad natural de resistencia a la enfermedad.

Como resultado global entre todas las especies podemos indicar que la frecuencia de intervenciones antibióticas esta en proporciones altas lo que pensamos que acabara repercutiendo, a medio o largo plazo en la presión selectiva que se ejerce sobre las bacterias por el contacto con los antibióticos n veces a lo largo de los períodos de tiempo que correspondan, favorecen la aparición de cepas resistentes.

3) FINALIDAD DE LOS TRATAMIENTOS ANTIBIÓTICOS: PREVENCIÓN VS. CURACIÓN:

El estudio de la finalidad del tratamiento que se administra atendiendo a que sea un tratamiento de tipo preventivo o de tipo curativo ha puesto de manifiesto la distribución por especies que se observa en la tabla 3.

A la hora de interpretar la diferencia entre las dos posibilidades consideradas, hay que considerar que, un tratamiento es de tipo preventivo, encontraremos un contacto casi permanente de los antibióticos que correspondan con las especies ganaderas, mientras que si un tratamiento es de tipo curativo, será un contacto puntual, limitado únicamente a la eliminación del agente bacteriano implicado en el proceso patológico que corresponda.

Esto, contribuirá a graduar la presión selectiva sobre los microorganismos, propiciando una mayor intensidad en la aparición de fenómenos de resistencias.

A este respecto resulta de gran utilidad referirnos al estudio holandés que hemos mencionado anteriormente⁽⁵⁾, en el que se señalaba que las tradicionales producciones intensivas (porcino, aves y cebo de terneros), soportaban unos niveles más altos de frecuencias de tratamientos, y que llevaría consigo de presión selectiva, que llevará un mayor riesgo para el desarrollo de resistencias a antibióticos.

Tabla 3 (%): Distribución de frecuencias de los tratamientos preventivos y curativos en las diferentes especies estudiadas

ESPECIE/USO	PREVENTIVO	CURATIVO
Porcino	84	16
Bovino	10,9	89,1
Aves	100	0
Conejo	100	0
Ovino	13,9	86,1

Los resultados obtenidos se ajustan en general, bastante a las observaciones de campo en el día a día del veterinario.

En las producciones netamente intensivistas (aves, porcino y conejo) y a causa de las denominadas patologías de las colectividades (mayoritariamente circunscritas a aparato respiratorio y digestivo), es decir, aquellas con trascendencia sobre todo el ganado circunscrito a un alojamiento, se prima la necesidad de evitar un estallido de un proceso patológico que pueda tener consecuencias graves sobre todo un lote de animales. Por ello, se suministra un tratamiento de tipo preventivo.

Por el contrario, en el caso de las especies rumiantes, priman los tratamientos de corte curativo.

En el caso del **ovino**, aquel porcentaje que se circunscribe a tratamientos preventivos, debe de quedar claro que se circunscribe al tratamiento de corderos, dado que al tratarse de un producto extremadamente vulnerable y que se comercializa con edades muy tempranas dependiendo del producto demandado por el mercado (ternasco de Aragón con 10-12 semanas de vida), interesa evitar que enfermen y por tanto que cuantos más corderos salgan adelante para el mercado, tanto mejor para la viabilidad económica de la explotación ganadera.

Corresponde por tanto la mayor parte de los tratamientos a los efectuados sobre los efectivos reproductores únicamente en el momento que se detecta la aparición de un proceso, normalmente referido a nivel individual.

El caso del **bovino**, el tratamiento se orienta en la línea de ser de tipo curativo de aquellos individuos que caen enfermos, reservándose prioritariamente los tratamientos preventivos a los momentos en los que los terneros de corta edad entran en la explotación, con el objeto de facilitar su adaptación a la explotación de engorde y así homogenizar el inicio de la crianza.

4) PATOLOGÍAS TRATADAS:

Teniendo en cuenta que el tratamiento de animales con objetivo promotor de crecimiento esta prohibido en España, asumimos que todos los tratamientos realizados están encaminados a solucionar o evitar patologías, es decir que la orientación de los tratamientos, sea de tipo prevención o de tipo curativo, siempre tenían como objetivo actuar frente a enfermedades. Por ello se ha estudiado, independientemente del planteamiento curativo o preventivo, el tipo de patologías (agrupados por aparatos) frente a las que se destinan esos tratamientos en función de las especies animal. Los resultados se observan en la siguiente tabla:

Tabla 4 (%): Distribución de las frecuencia de las patologías frente a las que se instauran los tratamientos en las diferentes especies:

ESPECIE/ APARATO	Respiratorio	Digestivo	Resp+Digest	Mamitis	Otros
Porcino	38,3	33,6	16,3	0	11,8
Bovino	63,3	7,2	9	1,4	19,1
Aves	5,8	94,2	0	0	0
Conejo	9,5	90,5	0	0	0
Oveja	61,3	0,99	14,8	14,8	8,1

Los resultados sitúan las patologías referidas a los aparatos digestivo y respiratorio como claras predominantes.

Por especies, podemos observar que en el caso del **porcino**, la distribución de frecuencias en las patologías referidas está repartida, con unas afectaciones bastante similares, incluyendo situaciones (16,3%) en el que se realizan tratamientos de amplio espectro de corte preventivo con el objeto de lograr salvar una crianza en la que los animales hayan entrado ya enfermos o se haya desatado una o varias patologías simultáneas.

En el caso de las especies rumiantes (**ovino y vacuno**), al efectuarse la crianza al aire libre o en condiciones semi intensivas, la patología mayoritariamente observada es la circunscrita al aparato respiratorio, lo cual concordaría con lo observado en la práctica clínica habitual y muy especialmente con lo observado en las distintas épocas del año (hecho que más adelante analizamos).

Hecho además reforzado en el caso del bovino por su propensión a padecer de procesos respiratorios por diversas causas, de entre las que podemos destacar, la propia configuración anatómica de su aparato respiratorio, la dieta, etc...

Por el contrario en el caso de las especies **avícola** y **cunícola**, se observa que la patologías mayoritariamente declaradas, se circunscriben al aparato digestivo; datos que reflejan bastante adecuadamente la realidad posterior de los procesos patológicos que en campo se observan.

Por último, se han señalado algunas frecuencias en el caso de mamitis. En el caso del ovino, y dado que no se ha incluido en el estudio ninguna explotación

de ovino productora de leche, los casos acaecidos, han sido de carácter aislado, circunscritos exclusivamente al efectivo reproductor y por tanto no extrapolables a la importancia de las mamitis y de sus tratamientos.

En el caso del bovino, los casos que han tenido lugar han sido igualmente anecdóticos, dado que en el estudio no se han incluido explotaciones vacunas de producción de leche.

Por último, se ha señalado la categoría “otros”, referida a otras patologías no clasificadas en las categorías anteriores. En este caso cabe señalar que la mayoría de los casos de esta categoría, hacen referencia a afectaciones del aparato locomotor o a heridas superficiales.

5) VÍAS DE ADMINISTRACIÓN:

Otro aspecto importante a tener en cuenta de cara a considerar el riesgo del uso de antibióticos como elemento predisponente de resistencias es conocer las vías de administración que se utilizan en los tratamientos indicados en los puntos anteriores y que aparecen reflejados en las hojas de tratamientos veterinarios de los libros de explotación ganadera.

La frecuencia de uso de las diferentes vías de administración de los antibióticos para cada especie animal, están expresados en la tabla 5.

Tabla 5(%): Distribución de las vías de administración de antibióticos utilizadas en las especies estudiadas (frecuencia)

ESPECIE/VÍA	Oral (Agua)	Oral (Pienso)	Inyect.	Tópico	Ubre	Otros
Porcino	10,2	64,2	24,4	1,1	0	0,1
Bovino	13,1	12,7	72,8	0,4	0,9	0,1
Aves	100	0	0	0	0	0
Conejo	0	100	0	0	0	0
Oveja	2	64,4	25,7	6,9	1	0

Los resultados obtenidos vuelven a evidenciar la disquisición entre tratamientos preventivos usados (en la mayoría de los casos) en especies intensivas (porcino, aves, conejos) y los tratamientos curativos en el caso del ovino y en la mayor parte de los terneros de cebo.

En el caso de la especie **porcina** se observa el predominio de la vía oral como vía de administración más común a través de la cual realizar los tratamientos en todas las especies estudiadas salvo en el caso del bovino en el que el tratamiento por inyección del antibiótico es el método de administración más utilizado.

La vía oral se asocia a tratamientos de lotes de animales mientras que los tratamientos por inyección se corresponden a tratamientos individualizados de animales y generalmente con un objetivo curativo frente a los tratamientos de carácter más preventivo cuando se tratan lotes completos.

Dentro de la vía oral destacamos el uso de piensos medicados como el medio más utilizado para medicar a los animales.

Mayoritariamente se responde a la pauta preventiva, en especial al momento de entrada de los lechones a las fases de post-destete y al inicio del ciclo de cebado.

Por destete debemos de entender el momento en el que el lechón es separado de la cerda (fin de la lactación) con 3-4 semanas de vida. Existen múltiples tendencias productivas, pero la más común es la de mantener a esos lechones destetados 1 mes más (fase de transición) en la explotación de origen, donde se les va suministrando progresivamente alimento para que su aparato digestivo se vaya adaptando. Finalmente tras este período de transición, son llevados a engorde.

Dichos momentos son muy delicados en la salud del lechón, en los cuales cualquier proceso patológico puede cuasar enormes mortalidades (en el peor de los casos), o bien retraso en el crecimiento y desigualdad en los lotes de engorde.

No obstante cabe señalar que el uso de la vía oral también es usado (de forma curativa) en el caso de ser necesaria debido a la aparición de algún problema puntual durante la crianza de los animales.

El uso de la vía inyectable en una frecuencia de distribución de casi la cuarta parte de los casos, se refiere a tratamientos de índole curativa, aplicados mayoritariamente sobre individuos en determinados momentos en los que el responsable del cuidado de los animales detecta uno o unos pocos animales afectados de alguna patología, antes de que se expanda sobre el resto de los animales, lo cual motivaría el uso de la vía oral para el tratamiento más adecuado de la totalidad de los animales.

Para el **bovino**, se observa, tal y como hemos indicado, que más de las tres cuartas partes de las veces, se usan tratamientos de tipo inyectable.

Por el contrario, casi en la cuarta parte de las veces se usa la vía oral (en este caso se observa una distribución de la frecuencia casi idéntica en el uso del agua y del pienso como vehículo de la medicación). En este caso, tal y como se ha señalado anteriormente, este tratamiento (preventivo) por vía oral hace referencia a la necesidad de proteger al ternero en los primeros momentos de

entrada en la explotación ganadera, dada su susceptibilidad y a la necesidad por tanto, de igualar el inicio de la crianza.

En el caso de las **aves**, si bien el resultado señala que la vía oral es la vía indiscutiblemente usada para la aplicación de tratamientos colectivos, también señala que el agua es el vehículo utilizado para la aplicación de dichos tratamientos.

Dicho hecho, si bien es el que aparece recogido en los registros de las explotaciones avícolas estudiadas, en la realidad también se utilizan piensos medicados con sustancias antibióticas; por lo tanto cabría preguntarse los porqués de tal resultado.

Sea como fuere, el hecho es que los tratamientos en este caso son colectivos 100% (no tiene sentido tratar la unidad), y de corte netamente preventivo, ya que en el momento en el que el cuidador de los animales detecta que algo no va bien, y ante el temor de la explosión de un brote que se pudiera llevar por delante miles de animales, se procede al tratamiento masivo de todos los efectivos para así prevenir cualquier situación de pérdida de control de la sanidad de la manada.

En el caso de los **conejos** la situación es muy similar a la anteriormente descrita en las aves, con ciertas salvedades.

De entre esas salvedades destacamos que aquí, la medicación suministrada se realiza a través de pienso en todas las ocasiones.

Además, tal y como se observó en la recogida de datos, el suministro de pienso medicado con sustancias de naturaleza antibiótica es constante a lo largo de tanto la crianza de un ciclo productivo, como a lo largo de todo el año.

Por último, en el caso de la especie **ovina**, se plantea una situación en la que predominan dos vías sobre las demás.

Por una parte, en el caso de la vía oral, y más en concreto, en el caso del pienso usado como vehículo del tratamiento que corresponda, se debe de señalar que el tratamiento realizado se circunscribe casi exclusivamente a los corderos (tratamiento preventivo) por los motivos expuestos anteriormente.

Debiendo además señalar, debido al tipo de manejo de los rebaños que el agua no es una buena vía de administración medicamentosa.

Por otra parte, en el caso de la vía inyectable, ésta se circunscribe al efectivo reproductivo (tratamiento curativo), por afectaciones muy puntuales.

6) DURACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS:

Considerados los 3 puntos anteriores, los cuales hemos considerado que estaban íntimamente relacionados con la presión selectiva que se ejerce sobre los microorganismos y su potencial para desarrollar fenómenos de resistencia, el siguiente concepto que vamos a evaluar es la duración que tienen los tratamientos en las poblaciones de nuestro estudio, el cual ejercerá también una influencia notoria sobre la presión selectiva a la cual nos hemos referido.

Para ello, y tras estudiar las tendencias de distribución en el tiempo de la duración de los tratamientos, hemos optado por dividir los intervalos de tiempo de tratamiento en 4 categorías (ver tabla 6):

- a. T1 = Tratamientos de duración > 10 días.
- b. T2 = Tratamientos de duración entre 3 -10 días.
- c. T3 = Tratamientos de duración < 3 días.
- d. T4 = Tratamientos de duración variable.

Tabla 6(%): Distribución de la duración de los tratamientos en las especies de estudio:

ESPECIE/DURACIÓN	T1	T2	T3	T4*
Porcino	37,4	14,4	47,9	0,3
Bovino	13,1	39,6	30,2	18,1
Aves	0	32,7	67,3	0
Conejo	84,8	15,2	0	0
Oveja	3,9	80,3	13,9	1,8

* Tratamientos de duración variable indica que en el registro correspondiente el veterinario consigna la fecha de prescripción, y el responsable de los animales efectúa diferentes administraciones con el mismo envase de medicamento (vía inyectable).

El análisis de los datos obtenidos, nos muestra una gran variabilidad en lo referente a la duración de los tratamientos en función de la especie.

En el caso del **porcino** se observa que se destacan dos pautas temporales de tratamiento.

Por una parte, aquellos tratamientos que se corresponden con la categoría de más de 10 días y aquellos administrados con una duración de entre 3 y diez días, responden a aquellos tratamientos administrados por vía oral.

Suelen corresponder con la duración de la carga de los silos con pienso medicado, los cuales van siendo consumidos por los animales, durando aproximadamente la carga de los silos de una explotación esos intervalos de tiempo a los que nos hemos referido.

Del mismo modo suelen coincidir, en el caso del uso del agua, con el vaciado de los envases que correspondan en los depósitos del agua, y una vez diluido en dichos depósitos se va administrando la medicación a medida que los animales vacían los depósitos del agua.

Por otra parte, casi la mitad de aquellos tratamientos que duran menos de 3 días, se corresponderían en su mayor parte a aquellas intervenciones realizadas por vía inyectable para solucionar patologías muy puntuales que afectan a individuos concretos (cojeras, heridas profundas,...).

No olvidemos que la vía inyectable, señalada en el punto 5) suponía la cuarta parte de las intervenciones realizadas en el porcino en lo relativo a la vía de administración.

7) TIEMPOS DE ESPERA:

Otro de los aspectos que consideramos que resulta de gran trascendencia para la salud pública, y muy en relación con el anterior epígrafe, es el de los tiempos de espera o tiempos de supresión (más adelante se establecerá la relación entre estas dos variables).

Por tiempo de espera o tiempo de supresión debemos de entender aquel margen de tiempo en el que se considera que un antibiótico o sus metabolitos están activos en la producción animal a considerar (carne, leche, huevos,...), y que por tanto, esa producción no debería de ser consumida en ese margen de tiempo.

Resulta de vital importancia tener en cuenta este concepto, puesto que es fundamental que aquellos actores implicados (ganaderos, veterinarios,...) en la administración de sustancias de naturaleza antibiótica, deberán saber conjugar la necesidad de administrar un tratamiento con las consecuencias de poder o no liberar a consumo una producción animal habiendo respetado el tiempo de espera de ese antibiótico en cuestión, y es que en caso de no respetarse, se estarían transfiriendo sustancias activas al consumidor, con lo que la aparición de fenómenos de resistencia a antibióticos sería altamente probable.

Con el objeto de garantizar que esto se cumple, todos los actores implicados disponen de herramientas para la verificación del cumplimiento de dichos tiempos:

- El propio responsable de los animales mediante el cumplimiento estricto de las indicaciones del veterinario responsable y siguiendo unas buenas prácticas que apelen a la responsabilidad del individuo.
- La responsabilidad y conocimiento del profesional veterinario o de aquel personal que a su efecto se designe por él mismo o por la empresa en la que él desempeñe su actividad.
- La supervisión por parte de los Servicios Veterinarios Oficiales competentes en materia de ganadería.
- Por último y no menos importante, la supervisión por parte de los servicios Veterinarios Oficiales que presten sus servicios en mataderos. A este respecto su función es de capital importancia ya que su acción en los mataderos supone el último filtro sanitario antes de la liberación a consumo.

Es necesario señalar que los tiempos de espera son muy variables, dependiendo de multitud de factores, tales como la propia sustancia de naturaleza antibiótica, la presentación, la vía de administración, etc..., lo cual en ocasiones complica mucho que los tiempos de espera se cumplan adecuadamente, ya que en ocasiones se apuran demasiado los plazos.

No debemos de olvidar que estamos tratando sistemas biológicos y que el tiempo de espera en general es una aproximación a un standard, por lo que en

ocasiones cabría la consideración de ampliar esos márgenes para así garantizar el cumplimiento de los tiempos de espera.

Por tanto cuando un medicamento antibiótico se administra, en general, se deberá de respetar el tiempo de espera que señale el fabricante o en su defecto, la pauta que señale el profesional veterinario.

No obstante, existen algunas situaciones particulares. En nuestro caso debemos de tener en cuenta una muy en particular.

En medicina veterinaria no todos los medicamentos en general y en particular los antibióticos, valen para todas las especies por igual.

Cuando por razón de vacío terapéutico (no exista el medicamento en cuestión autorizado para la especie en cuestión), se autorizará la administración (en las condiciones que correspondan) del medicamento que esté autorizado en otra especie.

En este caso, se tendrá en cuenta el tiempo de espera más restrictivo y en todo caso nunca inferior a 28 días.

Por tanto, por todo lo considerado en este apartado, se ha procedido a realizar el oportuno análisis univariante, con el objeto de conocer la distribución de las frecuencias.

Para ello hemos seleccionado 3 categorías:

- $T_{\text{esp.1}}$ = Tratamientos con un tiempo de espera inferior a 1 semana.
- $T_{\text{esp.2}}$ = Tratamientos con un tiempo de espera comprendido entre 1 y 2 semanas.
- $T_{\text{esp.3}}$ = Tratamientos con un tiempo de espera superior a 2 semanas.

Tabla 7(%): Distribución de los tiempos de espera aplicados en las diferentes especies estudiadas

ESPECIE//T. ESPERA	T.Esp.1	T.Esp.2	TEsp.3
Porcino	21,9	17,3	60,8
Bovino	19,9	15,9	64,2
Aves	94,3	5,7	0
Conejo	0	0	100
Oveja	69,3	2,7	28

En el caso del **porcino** y el **bovino** observamos una distribución de frecuencias muy similar, aunque desde el punto de vista de la práctica clínica podemos encontrar diferencias.

En el caso del **porcino**, encontramos en la categoría TEsp.1 una clara dicotomía: por una parte encontramos aquellos tratamientos de corte curativo, es decir, intervenciones muy puntuales en forma de administración de formulaciones inyectables (en la mayoría de los casos) con tiempos de espera muy cortos.

Por otra parte, en esta categoría encontramos también aquellos tratamientos preventivos basados en el uso de piensos medicados con principios activos con tiempos de espera muy cortos (incluidos aquellos de tiempo de espera 0 días, como es el caso de aquellos piensos que contienen el antibiótico tilosina).

En la categoría TEsp.2 cabría encontrar aquellos tratamientos que utilizan el agua como vehículo de la medicación de los lotes y algún tratamiento de naturaleza inyectable con tiempos de espera moderados.

Por el contrario, en el otro extremo tenemos (categoría TEsp.3) aquellos tratamientos de corte netamente preventivista, es decir, la administración de piensos medicados con varias sustancias de naturaleza antibiótica. En todos ellos se señalan como valores moda los 28-30 días como tiempo de espera.

En esta categoría, existen algunos antibióticos administrados por vía inyectable (tratamientos curativos) que refieren tiempos de espera superiores a las dos semanas.

Por último, todo lo dicho en este punto debe de contextualizarse en el ciclo productivo del cerdo, teniendo en cuenta que en el caso del cebo de cerdos la duración del ciclo en la unidad de cebo es de unos 4 meses, y en el caso del cebo de lechones es de entorno al mes de duración. Por otra parte en el caso de las cerdas reproductoras que son enviadas a matadero cuando su ciclo productivo concluye (desvieje), hay que prestar especial atención al respeto de los tiempos de espera.

En el caso de la especie **bovina** señalábamos que la mayor parte de los tratamientos eran de corte curativo en vez de preventivo, realizados a través de la vía inyectable mayoritariamente.

Observamos en los datos que se han recogido, que los tiempos de espera son muy variables dependiendo del antibiótico administrado.

En el caso de las **aves** observamos que en torno al 95% de los tratamientos realizados requieren unos tiempos de espera de menos de una semana. LA explicación es que en caso del cebo de broilers el ciclo de cebado dura en torno a las 6 semanas con lo que un tratamiento que se realice debe de ser forzosamente corto, y en determinados momentos imposible si se pretende sacar a matadero cuando el tiempo de espera aun no se ha cumplido.

Caso particular es el de los **conejos**. Teniendo en cuenta que solo hay una explotación, se ha observado que todos los tratamientos (de corte preventivo) duran más de dos semanas. Teniendo en cuenta el ciclo productivo del conejo de cebo dura en torno a los dos meses (4-5 semanas hasta destete aproximadamente y 4-5 semanas de engorde aproximadamente), se puede sospechar que los tiempos de espera están muy ajustados, puesto que un gazapo mitad de ciclo de cebado, no podría ser tratado, puesto que incumpliría el tiempo de espera.

En el caso del efectivo reproductor, el tratamiento preventivo en base a pienso, es constante, debiéndose tener en cuenta que si se prevé enviar a matadero reproductoras a final de ciclo productivo (desvieje), deberán de respetarse esos tiempos de espera.

Por último, en el caso de la especie **ovina** se observa una clara dualidad. Por una parte, casi el 70% de los tratamientos tienen una duración de menos de una semana. Dichos tratamientos corresponden a intervenciones muy puntuales de corte curativo de ovejas (vía inyectable).

Por otra parte, casi el 30% de los tratamientos requieren tiempos de espera superiores a 2 semanas. Dichos tratamientos se corresponden con aquellas intervenciones de corte preventivo en base a uso de pienso medicado para evitar la aparición de patologías en los corderos. En este caso concreto se deberá de mantener la precaución de respetar los tiempos de espera, dado que el cordero criado en las explotaciones de nuestro estudio es de tipo Ternasco de Aragón, es decir, cordero que será sacrificado con 10-12 semanas de edad.

8) PROVEEDORES Y SU PAPEL EN LAS ESPECIES ANALIZADAS:

Un aspecto que hemos considerado útil para incluir en nuestro análisis es el papel que juegan los proveedores de sustancias antibióticas en las explotaciones que hemos que hemos recogido datos.

Para ello en primer lugar se realiza el análisis univariante para conocer la distribución de las frecuencias.

Más adelante se realizará un análisis bivariante en el que se intentará establecer si existe relación significativa entre los proveedores y los antibióticos usado.

Se disponen 4 categorías (Tabla 8) de datos. P1, P2 y P3 corresponden a los tres proveedores más frecuentes (ordenados de mayor a menor frecuencia) en cada una de las especies ganaderas. Por último se señala la categoría P4 como “resto” de proveedores, dado que si no correríamos el riesgo de atomizar demasiado el análisis, y es que debemos de tener en cuenta que en según que especie existe una gran cantidad de proveedores.

Tabla 8(%): Distribución de proveedores y su papel en las especies analizadas:

ESPECIE// PROVEEDOR	P1	P2	P3	P4
Porcino	35,7	14,9	13,6	35,8
Bovino	27,7	19,5	15,9	36,9
Aves	42,3	34,6	23,1	0
Conejo	78,3	21,7	0	0
Oveja	61,9	14,8	11,9	11,9

Para la especie **porcina** se han recogido datos de 17 proveedores (una gran cantidad), siendo 3 de ellos los más importantes.

Destaca sobretodo el proveedor 1.

Esos 3 proveedores acaparan cada uno un gran número de explotaciones, debido al tipo de organización de las explotaciones a través de empresas integradoras (por integración debemos de entender la relación comercial que se establece entre una empresa que aporta los animales, el alimento y la asistencia técnico-sanitaria y el titular de la explotación, el cual aporta las instalaciones e infraestructuras y el trabajo de cuidado de los animales).

Del resto podemos comentar que existen 3 proveedores más que acaparan un número modesto de explotaciones. Por último existen pequeños proveedores que trabajan con una o dos explotaciones.

En el caso del **bovino** destacamos que los tres primeros proveedores acaparan casi las tres cuartas partes de las explotaciones (recordemos que el número de explotaciones con recogida adecuada de datos ha sido bajo, con lo que debemos de contextualizar los datos).

No obstante, hemos recogido datos de hasta 10 proveedores en total.

Dado su sistemática de gestión zootécnica y empresarial, no encontramos la gestión de tipo integración visto en el porcino; si bien es cierto que este modelo existe en alguna de ellas, se trata de un modelo a muy pequeña escala en el que una explotación ganadera puede integrar a una o dos más a modo de cría de animales por lotes de edad o finalidad comercial.

La situación en las **aves**, es algo particular. Si bien hemos recogido datos de 6 explotaciones, los proveedores de los que hemos recogido datos han sido 3 exclusivamente (recogidos por orden decreciente en importancia).

En este tipo de ganado, el sistema de integración es muy similar al del porcino, con lo que la misma casa, suele suministrar los medicamentos necesarios a las explotaciones que integran.

Más particular aun resulta intentar analizar el caso de la explotación de **conejos** que disponemos en el estudio.

Dado que la cría de conejos es una producción minoritaria en comparación con las producciones tradicionales, son muy pocos los proveedores que trabajan el segmento del conejo en el mercado.

En este caso son 2, resultando el proveedor 1 el principal, quedando el 2º proveedor a mucha distancia, entendiéndose esta situación como una mera sustitución del proveedor principal de manera temporal por algún motivo.

Por último, los resultados de los proveedores de **ovino** señalan que el primer proveedor suministra a la mayoría de explotaciones.

Debemos de tener en cuenta, al igual que en el caso del bovino, que hemos obtenido datos de calidad de muy pocas explotaciones, con lo que se hace muy necesario tener en cuenta esa perspectiva.

En este sentido, para las pocas explotaciones con recogida de datos de calidad, hemos dispuesto de 6 proveedores.

La sistemática de gestión de una explotación de ovino no está al nivel organizativo del resto de las especies descritas. Se basa en una gestión muy tradicional, en las que el titular de la explotación ganadera corre prácticamente con toda la gestión, incluida en la búsqueda de un proveedor de medicamentos.

Se trata por tanto de un sistema de gestión muy localizado, en el que el ganadero debe de buscar aquello que necesita en un proveedor lo más próximo a sus unidades de producción.

9) IDENTIFICACIÓN DE TRATAMIENTOS:

Uno de los aspectos que resulta fundamental en la sanidad animal y que tiene gran repercusión en la salud pública es la identificación adecuada de los animales objeto de un tratamiento veterinario.

Si no se es capaz de identificar a los animales que han sido objeto de un tratamiento determinado, difícilmente va a ser posible garantizar una correcta administración de los medicamentos (antibióticos en nuestro caso), al tiempo que no podremos determinar claramente si se cumplen los tiempos de espera mencionados anteriormente, con lo que el riesgo de que se produzcan fenómenos de resistencia a antibióticos se incrementaría.

En nuestro estudio, nos hemos adaptado a las dos modalidades que existen a la hora de administrar tratamientos ya sean preventivos o curativos.

A la hora de tratar, se puede realizar a modo colectivo (por lotes), o bien de manera individualizada (crotales en el caso de bovinos u ovinos reproductores, o bien animales marcados con spray), según sea necesario.

Para ello, según los datos obtenidos de los registros, hemos dispuesto 4 categorías (Tabla 9):

- L = Tratamientos por lotes.
- A = Tratamiento individual.
- V = Mixto.
- N = No se especifica si es por lotes o individual.

Tabla 9(%): Distribución de la identificación de los tratamientos aplicados en las especies del estudio:

T. IDENT.// ESPECIE	L	A	V	N
Porcino	75,4	24,6	0	0
Bovino	36,7	49,3	0,1	14,6
Aves	100	0	0	0
Conejo	100	0	0	0
Oveja	71,4	18,4	2	8,2

En el caso de las producciones netamente intensivas (**aves, conejos y cerdos**) los datos reflejan fielmente la realidad. Son producciones en las que el tratamiento del individuo no es práctico en general, dado que se manejan grandes cantidades de animales.

Dichos tratamientos tal y como se ha señalado anteriormente son de corte preventivo en la mayor parte de los casos.

No obstante hay que señalar que en el caso de los cerdos, una cuarta parte de los tratamientos se refieren a administraciones individualizadas, lo cual se explica de la siguiente manera:

En el caso de las fases de cebo, en general, se aplican tratamientos individuales cuando se detecta una patología que afecta a un individuo en concreto; patologías del tipo cojeras, meningitis, heridas superficiales/profundas, afectaciones respiratorias, etc... Dichos animales son marcados de alguna manera (spray por ejemplo) y son apartados a cuadras a parte (denominadas "enfermerías") en donde pueden recuperarse mejor que si estuvieran con otros animales.

En el caso de la producción de lechones, las cerdas reproductoras son tratadas también en algunos casos de manera individualizada, tal y como se ha señalado anteriormente.

En el caso del **bovino**, se puede observar que cuando se administra un tratamiento individualizado, se anota el nº de crotal del animal correspondiente (la mitad de los casos).

Por el contrario, en casi el 40% de los casos los tratamientos son registrados como por lotes, por los motivos que se han ido señalando a lo largo de este proyecto.

En la mayoría de los casos, el ganadero es capaz de asignar una serie de animales identificados con crotales a un nº de lote, el cual es el que realmente es consignado en el registro.

Por otra parte cabe señalar que en un pequeño porcentaje no aparece consignado en los registros sistema alguno de identificación de los animales objeto de tratamiento, lo cual es una falta sancionable.

Por último, en el caso del **ovino**, hemos venido señalando la clara distinción entre efectivo reproductor y los corderos que se ceban para su venta.

Así, observamos que casi las tres cuartas partes de los tratamientos se consignan como lotes de corderos (hecho el cual hace prácticamente imposible identificar a los animales objeto del tratamiento, puesto que no llevan marca individual), mientras que cerca de una quinta parte se refiere a animales reproductores que han sido consignados individualmente, ya sea por el nº de su crotal, o bien han sido marcados con spray.

Finalmente en un 8,2% de los casos no ha habido mención a los animales que han sido tratados.

10) ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS:

Como se ha señalado en la primera parte de este proyecto, otro de los aspectos más controvertidos en la aparición de fenómenos de resistencias a antibióticos es el uso de las diferentes familias de antibióticos tanto en medicina humana como en medicina veterinaria.

En nuestro proyecto hemos recogido los datos de todos los antibióticos que se han administrado a los animales de las explotaciones ganaderas objetivo.

Dado que el listado de antibióticos es muy grande, hemos optado por seleccionar los 4 antibióticos más usados en cada especie ganadera, (ordenados de mayor a menor) y una categoría adicional en cada especie denominada "otros", para así recoger todos los datos de antibióticos registrados (ver tabla 10).

Debemos de tener en cuenta que la industria farmacéutica está en constante evolución, con lo que incluso a lo largo del estudio hemos detectado antibióticos de última generación, en detrimento de los tratamientos en base a antibióticos más "clásicos".

Tabla 10(%): Distribución de los antibióticos utilizados en las especies del estudio:

ATB//ESPECIE-FRECUENCIA	1º	2º	3º	4º	OTROS
Porcino	Amoxicilina (19,9)	Colistina (17,9)	Doxiciclina (12,2)	Tilosina (6,8)	43,2
Bovino	Sulfadiazina+Trimetropim (14,4)	Oxitetraciclina (9,5)	Florfenicol (9,5)	Doxiciclina (9,1)	57,5
Aves	Colistina (59,6)	Enrofloxacino (23)	Doxiciclina (5,8)	Amoxicilina (3,8)	7,8
Conejo	Oxitetraciclina (21,9)	Colistina (18,1)	Valnemulina (16,2)	Sulfadiazina + Triometropim (9,5)	34,3
Oveja	Sulfadiazina+Trimetropim (34,6)	Oxitetraciclina (31,7)	Bencilpenicilina (16,8)	Clortetraciclina (12,9)	4

Como podemos observar, y de acuerdo con lo señalado en la revisión bibliográfica, el uso de antibióticos en nuestro proyecto no varía demasiado con las especies en cuestión.

De hecho, las principales categorías de antibióticos⁽⁷⁾ que se han venido administrando tradicionalmente corresponden a antibióticos de las familias de los Beta-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas) las tetraciclinas (Doxiciclina, Oxitetraciclina), los macrólidos (Tilosina), los aminoglucósidos y las sulfonamidas (Sulfadiazina), si bien, debido al avance en la producción de nuevos antibióticos, determinadas familias como las fluoroquinolonas (enrofloxacino), o antibióticos nuevos de síntesis, se están incorporando a los arsenales terapéuticos.

Se ha encontrado en el análisis estadístico dispersión en los datos. La mayor dispersión se ha encontrado en el caso del bovino. Luego por orden descendiente, en el porcino y en el conejo (en este último caso, debemos de tener siempre presente que se trata de una explotación solamente).

Los antibióticos observados se deben contextualizar en el ámbito de las patologías correspondientes. Así, tenemos lo siguiente:

En el caso del **porcino**, observamos el uso destacado de la amoxicilina (penicilina) y colistina, la doxicilina (tetraciclina) y la tilosina (macrólido). Tal y como señalamos en su momento las principales patologías se circunscribían a procesos respiratorios y digestivos.

Preferentemente, tanto la amoxicilina, como la doxicilina y como la tilosina son usados para combatir procesos respiratorios, si bien es cierto que dado su amplio espectro de actuación, también se utilizan en procesos digestivos. Por contra, la colistina se usa para la lucha contra procesos digestivos.

Para el ganado **bovino**, los antibióticos más comúnmente prescritos (principio activo) son la sulfadiazina en combinación con el trimetoprim, la oxitetraciclina, el florfenicol y la doxicilina.

Dichos antibióticos están orientados básicamente al tratamiento de procesos respiratorios, que era la patología que mayor número de intervenciones precisa.

En contraposición con la especie bovina, en las **aves**, al predominar mayoritariamente las patologías digestivas, los antibióticos de elección, también lo están orientados a ellas.

Así, hemos obtenido que la colistina es el antibiótico más usado, de lejos seguido por la enrofloxacina (fluoroquinolona), la doxicilina y la amoxicilina (estos últimos también usados para algún proceso respiratorio o mixto, dado su amplio espectro de actuación).

El caso del **conejo**, es muy similar al de las aves, dado que la mayor parte de las patologías señaladas son de tipo digestivo.

No obstante los antibióticos de elección varían (Oxitetraciclina, colistina, valnemulina y sulfadiazina combinada con trimetoprim), aunque en el fondo, teniendo en cuenta la especificidad de la colistina para los procesos digestivos, los otros antibióticos seleccionados, al tratarse de antibióticos de amplio espectro, son prescritos indistintamente para tanto procesos digestivos como procesos respiratorios.

Por último, señalábamos que las patologías de la especie **ovina**, se repartían un poco más en los bloques en los que dividimos el análisis de las patologías tratadas, si bien el capítulo de patologías respiratorias, volvía a ser el mayoritariamente incriminado.

En este caso, tanto la sulfadiazina combinada con el trimetoprim, como la oxitetraciclina, son utilizadas para tratar las patologías del aparato respiratorio o de forma conjunta con patologías que afecten al aparato digestivo (muy especialmente en el caso de los corderos alimentados con pienso medicado).

El resto de antibióticos son usados para el tratamiento de cojeras o abortos (caso de la bencilpenicilina) o para el tratamiento de heridas superficiales (clortetraciclina), muy frecuentes estas últimas en el caso del ganado ovino.

Finalmente se hace necesario precisar que en nuestro estudio se han recogido una serie de antibióticos, los cuales, en vista de su distribución de frecuencias de uso, pueden inducirnos a pensar que la presión selectiva que se ejerce

sobre los microorganismos es muy elevada en el caso concreto de las Tetraciclinas, las penicilinas, las sulfamidas, los macrólidos, las quinolonas (además de los caso particulares del florfenicol y la colistina).

Además también cabría señalar que dicha presión selectiva, podría estar en condiciones de transmitir la resistencia a los demás antibióticos de la familia de pertenencia.

11) ÉPOCA DEL AÑO DE ADMINISTRACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS:

Entendemos que la época del año en la que se administran los antibióticos puede tener alguna relación con la intensidad en la presión selectiva a la que se ven sometidos los microorganismos.

Por ello, antes de intentar establecer algún tipo de relación, vamos a conocer la distribución de frecuencias, de las épocas de administración (ver tabla 11).

Para ello hemos considerado las cuatro estaciones del año (4 categorías), Primavera, Verano, Otoño e Invierno, buscando simplificar el análisis, obteniendo el siguiente resultado:

Tabla 11(%): Distribución de las épocas del año de administración de los antibióticos a las especies del estudio:

ESPECIE//ESTACIÓN	Primavera	Verano	Otoño	Invierno
Porcino	11,5	10,1	42,2	36,2
Bovino	11,7	16,2	33,3	38,7
Aves	26,7	28,9	4,4	40
Conejo	20,8	20,8	27,1	31,2
Oveja	28,9	5,9	14,9	50,7

Hay que tener en cuenta, la climatología que ha imperado en el intervalo de recogida de los datos, puesto que los datos están circunscritos, según se ha señalado en la parte de metodología, al año 2012 y parte del 2013, con lo que intentar extrapolar no resultaría adecuado.

Por tanto debemos de ceñirnos a nuestro período de recogida de datos.

Parece lógico que en líneas generales, el invierno y el otoño resultan las épocas en las que las patologías se incrementan de manera notable, con lo que los tratamientos se hacen más frecuentes, y por tanto la presión selectiva de los antibióticos debiera de ser superior.

Esto es especialmente evidente en las especies de **bovina** y **ovina**, dado que son animales que en general se crían en instalaciones al aire libre

En el caso de las explotaciones intensivas, (**cerdo, conejo y aves**), cabría por el contrario esperar una distribución homogénea de las patologías a lo largo del año, dado que las instalaciones protegen de las inclemencias del tiempo.

En el caso del conejo, claramente así parece.

No obstante en el porcino y en las aves, se hace necesario explicar el porque de esas variaciones.

La aves se crían en naves con condiciones ambientales controladas de t^a y humedad relativa, con lo que la distribución debiera de ser idéntica. El espectacular descenso de las patologías en el otoño se ha debido a una débil recogida de datos en los meses que comprenden esa época.

Por otra parte, el ganado porcino, a pesar de ser criado en instalaciones a cubierto (en su mayoría no climatizadas salvo el caso de las maternidades), sufre más las consecuencias del frío en los meses del otoño y el invierno. Esto podría explicarse debido a que el arranque del lechón en invierno es más delicado, y es que no debemos de olvidar que el lechón es muy sensible a cualquier variación de toda índole en su ambiente, propiciándose que enferme fácilmente.

Hasta aquí se han realizado varios análisis univariantes con el fin de conocer las distribuciones de frecuencias de determinados elementos que hemos considerado de interés para tratar de dar respuesta a nuestras preguntas iniciales.

A continuación, realizaremos el análisis bivalente de 4 situaciones que creemos de interés, en las que trataremos de evaluar si existe significación entre las variables que vamos a estudiar, con el objeto de intentar ofrecer alguna conclusión apoyada por un análisis estadístico.

Para el análisis bivalente continuaremos utilizando el programa EPIINFO del CDC estadounidense.

12) RELACIÓN ENTRE EL PROVEEDOR Y EL ANTIBIÓTICO (PRINCIPIO ACTIVO):

El análisis de la asociación entre los proveedores de los antibióticos y los antibióticos utilizados tiene por objetivo determinar si un tipo de antibiótico es administrado de forma habitual por un proveedor concreto. Los resultados del análisis (valor del estadístico p) se pueden observar en la tabla 12.

Tabla 12: Asociación estadística entre proveedores y antibiótico utilizado (test de kruskal-wallis) en las diferentes especies estudiadas.

ESPECIE	Valor P*
Porcino	1
Bovino	1
Aves	0,63
Conejo	1
Oveja	1

*Variables asociadas con significación estadística si p menor o igual de 0.05

De acuerdo con lo obtenido, podemos concluir que no existe asociación estadística entre el antibiótico que se usa y quién lo suministra.

De acuerdo con el resultado, se puede apuntar muy probablemente que la prescripción de determinados antibióticos se realiza de acuerdo con criterios clínicos, siguiendo protocolos generales de la especie animal y de vademecum.

13) RELACIÓN ENTRE EL PROVEEDOR Y LA FRECUENCIA DE TRATAMIENTOS:

Los resultados de la asociación estadística entre el proveedor utilizado y la frecuencia de tratamientos en las diferentes especies se observan en la tabla 13.

Tabla 13: Asociación estadística entre los proveedores de antibióticos utilizados y la frecuencia con la que se realizan tratamientos en las diferentes especies estudiadas (Test de Kruskal Wallis).

ESPECIE	Valor P*
Porcino	0,1719
Bovino	0,001
Aves	0,60
Conejo	-
Oveja	0,001

*Variables asociadas con significación estadística si p menor o igual de 0.05

Observamos significación estadística para las especies bovina y ovina, lo que sugiere que en estos casos, el hecho de tener determinados proveedores, conlleva que se incremente la frecuencia de tratamientos antibióticos frente a otros proveedores.

Por último señalar que en este apartado, para el conejo, y dado que sólo existe una explotación, y que sólo se dispone de dos proveedores, el resultado no lo hemos considerado.

14) RELACIÓN ENTRE LA ÉPOCA DEL AÑO Y LA DURACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS RELACIONADOS A SU VEZ CON LOS TIEMPOS DE ESPERA:

Mediante el análisis combinado de estos elementos, pretendemos establecer en primer lugar si existe asociación entre la duración de un tratamiento y los tiempos de espera; para en un segundo momento, tomar los valores que estuvieran asociados y establecer si existe asociación en función de la época del año.

Intentamos pues averiguar si en función de la estación los tratamientos duran más, con lo que los tiempos de espera consecuentemente aumentan.

Así pues, en primer lugar (ver tabla 14.a), tal y como se ha señalado, se realiza el análisis buscando la asociación de estos dos elementos (duración del tratamiento y tiempo de espera), mediante la prueba de Kruskal-Wallis (no paramétrica), tomando el valor $p \leq 0,05$ como significativo.

Tabla 14.a: Asociación estadística (Valor del estadístico p) de la duración del tratamiento y el tiempo de espera en las diferentes especies estudiadas:

ESPECIE	DURACIÓN	TIEMPO DE ESPERA
Porcino	0,100	0,100
Bovino	0,0505	0,042
Aves	0,3565	0,4023
Conejo	0,0366	1
Oveja	0,6487	0,1390

* Variables asociadas con significación estadística si p menor o igual de 0.05

Por tanto extraemos como valores estadísticamente significativos la duración en conejos ($p=0,0366$) y el tiempo de espera en bovino ($p=0,042$). El valor de duración en bovino, está muy próximo al umbral de significación.

Dichos valores asociados los ponemos en relación con la época del año (distribuida en las estaciones del año): (ver tabla 14.b)

Tabla 14.b: Asociación estadística (valor del estadístico p) entre la época del año y la duración del tratamiento/tiempo de espera, en las diferentes especies estudiadas:

ESPECIE//ESTACIÓN	Primavera	Verano	Otoño	Invierno
Porcino	X/X	X/X	X/X	X/X
Bovino	X/5	X/28	X/28	X/8
Aves	X/X	X/X	X/X	X/X
Conejo	15/X	7/X	10/X	15/X
Oveja	X/X	X/X	X/X	X/X

* Variables asociadas con significación estadística si p menor o igual de 0.05

En dicha tabla los datos del numerador señalan la duración del tratamiento y los del denominador, aquellos de tiempo de espera.

Los valores numéricos obtenidos corresponden a la moda, dado que debido a la gran dispersión de los datos, se considera este valor como el más robusto para reflejar con la máxima fidelidad la realidad de los datos recogidos.

Por tanto, observamos que en el caso del **bovino**, la moda nos señala que los tiempos de espera varían en función de la estación del año.

El resultado obtenido podría explicarse en parte al tipo de antibiótico empleado (se ha constatado el uso de antibióticos (aplicados con intención curativa) cuyos tiempos de espera son muy dilatados), y en parte al tipo de tratamiento (preventivo o curativo) que se instaura en los animales. Parece que los tratamientos realizados en primavera e invierno son más de corte curativo, debido a que la patología que más comúnmente afecta a este ganado es la respiratoria, con lo que es esperable la respuesta a un patrón de prevalencia clásico de patógenos respiratorios.

En la única explotación de **conejos**, se observa que la duración de los tratamientos varía con la época del año. Se observan tratamientos más largos en primavera e invierno.

Debemos de recordar que en el caso del conejo la patología más predominante corresponde a procesos respiratorios, con lo que resulta probable que esto responda al patrón de prevalencia clásico de los patógenos respiratorios.

15) RELACIÓN (CUALITATIVA) ENTRE LOS ANTIBIÓTICOS USADOS (PREDOMINANTES) Y LA ÉPOCA DEL AÑO:

Por último, y en relación con el apartado anterior, Se muestra en la tabla 15 desde un punto de vista cualitativo dicha relación.

Tabla 15: Relación entre antibióticos más frecuentemente usados y la época del año, en las diferentes especies estudiadas:

ESPECIE//ÉPOCA	Primavera	Verano	Otoño	Invierno
Porcino	Colistina	Colistina y Amoxicilina	Amoxicilina	Amoxicilina
Bovino	Doxiciclina, Florfenicol y Tilmicosina	Tilmicosina	Enrofloxacina, Florfenicol y Doxiciclina	Doxiciclina y Sulfonamida
Aves	Colistina	Colistina	Colistina	Colistina
Conejo	Colistina	Bacitracina y colistina	Valnemulina y Bacitracina	Colistina
Oveja	Clortetraciclina	Penicilina y Estreptomicina	Penicilina y estreptomicina	Oxitetraciclina

Todos ellos responden a las patologías que se han señalado en anteriores apartados puestas en relación con las épocas del año en la que se administran los tratamientos correspondientes.

Se intenta en definitiva, disponer de una tabla en la que observemos los elementos obtenidos con el fin de poder observar si existe un patrón de presión selectiva sobre los microorganismos causantes de las patologías que correspondan.

Podemos observar por ejemplo que la presión selectiva es muy elevada en el caso de las aves debido a la administración constante del antibiótico colistina.

De igual modo podemos observar una elevada presión en el caso del porcino con la amoxicilina, en el caso del conejo, con el uso de la colistina, y en el caso del bovino, con el uso de la doxiciclina.

Por último en el ovino, parece señalarse que la presión está más repartida entre los antibióticos que se señalan.

III.2) ANALISIS DE RIESGOS CUALITATIVO

Para definir el nivel de riesgo hemos considerado dos etapas importantes y bien diferenciadas en cuanto a la información que nos han suministrado: por un lado la información obtenida en la bibliografía general, y por otro lado los resultados obtenidos en nuestro estudio de campo en el entorno de la comunidad autónoma de Aragón.

En la primera etapa la información obtenida de la revisión bibliográfica nos ha aportado una visión general de la problemática de la resistencia a antibióticos en animales de abasto y que ya parten por definir que en los últimos años se esta produciendo un incremento de aislamiento de microorganismos con esas características, lo que nos lleva a plantear que a nivel general existe un riesgo, que es necesario conocer, de que los animales desarrollen resistencias a antibióticos entre las bacterias que, de manera patógena o ubicua, están en contacto con ellos, bien directamente o bien a través del entorno.

Sin embargo, existen determinadas posiciones, encabezadas por la industria farmacéutica y por determinados países como EEUU, que tienden a relativizar el problema, señalando que a día de hoy todavía no existe suficiente evidencia científica de que el uso de antibióticos en animales productores de alimentos y el desarrollo en estos de resistencias puede representar un peligro para las personas.

Aunque desde nuestra perspectiva pensamos que el problema real para la salud pública, las evidencias actuales que se reflejan en la bibliografía nos llevan a asignar un nivel de riesgo asociado al estado actual de las resistencias a antibióticos en animales como POSIBLE dentro de la escala cualitativa de riesgo según la OIE (escala de menor a mayor: Inapreciable, Posible, Moderado, Elevado).

La segunda parte del análisis de riesgos se ha apoyado en los resultados de nuestro estudio. A este nivel, hay una serie de resultados que inciden directamente en la asignación de niveles de riesgo en esta segunda etapa.

Por un lado y muy importante ha resultado conocer que existen dos pautas claramente diferenciadas de administración de antibióticos en las especies ganaderas: por una parte, aquellas producciones típicamente intensivas (porcino, aves, conejos y en menor medida el cebo de corderos) que reciben tratamientos prioritariamente preventivos y duraderos en el tiempo y por otra parte aquellas que reciben tratamientos más orientados a la curación, como es el caso de Terneros (también es una producción intensiva mayoritariamente) o del ovino (reproductor).

Dichas pautas ponen en evidencia que la presión selectiva a la que se ven sometidos los microorganismos es diferente dependiendo de la especie de la que se trate. Y por tanto nos llevan a considerar que en especies de mayor intensificación: aves, porcino y conejo el riesgo sería POSIBLE, mientras que en ovino y bovino lo consideramos INAPRECIABLE.

Otro punto de interés en el análisis de riesgo es que, en general, se ha observado que los tratamientos no se orientan a una patología en concreto o agente causal, sino que se orientan hacia un gran bloque de procesos de aparato (digestivo o respiratorio en nuestro estudio de forma más frecuente), realizándose un tratamiento de amplio espectro y muy repetido en cuanto al tipo de antibiótico utilizado (se utilizan casi sistemáticamente los mismos antibióticos), lo que nos lleva a plantear que el riesgo de que se generen resistencias en los microorganismos que contactan con los animales sea, desde esta perspectiva POSIBLE.

La época del año en que se realizan los tratamientos también podría tener importancia en el desarrollo de resistencias en bacterias de los animales de abasto como consecuencia de la presión selectiva ejercida sobre las bacterias, ya que en nuestro trabajo se ha observado que en general la primavera y el invierno son las épocas en las que de forma más sistemática y continua se administran los antibióticos, por lo que son estas épocas las que pensamos que presentan un riesgo POSIBLE frente al INAPRECIABLE de las estaciones de verano y otoño.

El conjunto de los factores indicados hasta el momento podrían desempeñar un papel importante en que los animales de abasto que serán destinados a consumo humano posean cepas de bacterias resistentes a antibióticos o incluso que los productos de origen animal presente contenidos de antibióticos y que posteriormente podrían pasar al hombre, bien por contacto directo o especialmente a través de la cadena alimentaria.

De igual modo, debemos de destacar otros elementos que también hay que considerar, ya que podrían influir, no solo en la aparición de cepas resistentes por la presión selectiva a la que se ven sometidos las bacterias cuando se usan los antibióticos, sino también y de forma especial podrán influir en que el antibiótico como tal o bien las bacterias con la resistencia a antibióticos ya adquirida, puedan pasar al hombre desde los animales.

Entre esos factores clave y atendiendo a los resultados obtenidos, consideramos que hay que destacar los tiempos de espera (o supresión), la identificación de los animales tratados y los antibióticos utilizados o la época del año en la que se administran.

En general consideramos, según nuestros resultados, que los tiempos de supresión son medios o largos en muchos casos grandes y según la información disponible se cumplen con mucha rigurosidad lo que claramente minimiza el riesgo de que los microorganismos resistentes se transmitan a través de los productos de origen animal a las personas.

Los tiempos de espera, garantizan no solo que no se transmita el microorganismo con resistencia, sino que también aseguran que el antibiótico o sus metabolitos no estén presentes en la producción animal en cuestión y por tanto que puedan pasar al hombre a través de la cadena alimentaria.

Desde esta perspectiva el riesgo para la salud pública consideramos que es INAPRECIABLE.

El inconveniente a este nivel puede venir dado por la transmisión directa del microorganismo con resistencia a las personas que entran en contacto con esos animales, (ganadero, veterinario, matadero), si bien se deben de fomentar

las buenas prácticas higiénicas para evitar este riesgo, pensamos que la probabilidad de ese paso es baja y por tanto consideramos el riesgo como INAPRECIABLE o en el peor de los casos, explotaciones con muy frecuente uso de antibióticos como POSIBLE.

Otro aspecto importante a considerar en el análisis de riesgos es que la identificación de los animales tratados es, en ocasiones, muy especialmente en aquellos animales de las producciones intensivas: cerdos, aves, conejos, difícil. En casi todos ellos los tratamientos son colectivos, con lo que en ocasiones resulta difícil saber si al final un individuo ha sido tratado eficazmente, lo cual podría acabar suponiendo una grave pérdida en la trazabilidad en lo que a los tratamientos se refiere. Esto supone a la postre la no certeza de si un animal ha sido correctamente tratado e indirectamente si ha cumplido correctamente los tiempos de espera.

Este punto es por tanto uno de los elementos que consideramos de mayor riesgo en nuestro estudio, razón por la que planteamos que este aspecto introduce un riesgo para la salud pública MODERADO en aquellas especies de producción más intensiva y POSIBLE en las de menor intensificación.

A partir de la identificación de elementos de riesgo que hemos realizado y que presenta los factores que consideramos más importantes a tener presentes en la actualidad en un análisis de riesgos de transmisión de resistencia a antibióticos para el hombre a partir de los animales de abasto o sus productos destinados a consumo humano, y asumiendo que lo expuesto en este análisis es una interpretación desde una perspectiva puramente cualitativa que trata de realizar una aproximación al riesgo existente para la salud pública, y que debe ser contrastada con estudios más amplios, pensamos que el riesgo actual de desarrollo de resistencia a antibióticos en personas a partir de los animales de abasto se encuentra entre INAPRECIABLE y POSIBLE en el peor de los casos, situación esta que coincidiría con las especies animales de mayor intensificación productiva (aves, porcino y conejo)

III.3) LIMITACIONES EN EL ESTUDIO:

La realización de este proyecto ha contado con numerosas limitaciones. La primera de ellas ha sido la gran cantidad de bibliografía disponible, con lo que intentar acomodar semejante cantidad de información a las pretensiones de nuestro trabajo ha sido bastante complicado.

El propio título del presente proyecto ya nos indica que de lo que se va a tratar es de buscar una aproximación a la problemática de la resistencia de los microorganismos a los antibióticos junto con su implicación en la salud pública.

En el capítulo referido a la breve revisión bibliográfica, se ha buscado artículos que vinieran a recoger aspectos generales de dicha problemática junto con los principales microorganismos implicados en la aparición de fenómenos de resistencias. Hemos tenido que discriminar gran cantidad de artículos que descendían muy al detalle en aspectos tales como la bioquímica y la genética de los microorganismos, artículos monográficos de microorganismos concretos, etc..., con lo cual hemos podido incurrir en sesgos de selección de información,

puesto que seguramente en aquellos artículos discriminados, podríamos haber encontrado información útil.

Por otra parte a la hora de recoger los datos, la calidad de los mismos ha sido muy dispar, en función de la especie de la que se ha recogido la información, lo cual ha repercutido decisivamente en el análisis estadístico, puesto que los resultados obtenidos han sido los que han sido en base a los datos recogidos.

Si bien en general, la recogida de los datos una vez puestos a nuestra disposición ha resultado adecuada, nos han faltado muchas explotaciones que habíamos marcado como susceptibles de recogida de datos por múltiples motivos que oscilan entre la falta de colaboración, la situación administrativa de la explotación, la falta de registros, etc...

Así pues, en cada especie hemos tenido una serie de problemas tanto en la recogida de datos, como a la hora de interpretar los resultados por diversos motivos, los cuales a continuación nos referimos:

CONEJOS:

Desde el punto de vista metodológico, el principal problema que hemos tenido es que sólo hemos podido obtener datos de una sola explotación (la única disponible en nuestro ámbito territorial), con lo que extrapolar los datos a la población general, es imposible. Tal y como se señaló en la parte de metodología se optó por recoger datos por la buena calidad de los mismos.

OVINO:

La recogida de datos ha sido muy pobre tanto en lo referente al número de explotaciones como a la calidad de los datos de aquellas de los que se han recogido datos: Existen pocas explotaciones en las que hemos logrado hacer una recogida sistemática adecuada.

En general se ha observado una falta de justificación documental de tratamientos realizados, incluso inexistencia de datos.

Por otra parte, y dada la difícil situación económica por la que atraviesa el sector desde hace años, la viabilidad económica de las explotaciones de ovino tiene como una de sus principales consecuencias el escaso tratamiento de los animales (independientemente de la mayor rusticidad de este tipo de ganado).

Desde el punto de vista administrativo, cabe destacar la existencia de un gran número de explotaciones que tan solo mantienen un reducidísimo grupo de animales (5-10 ovejas) para mantenimiento de las licencias y autoconsumo, lo cual agrava aun más la carencia de datos.

En aquellos casos que hemos logrado recoger datos de calidad aceptable, uno de los mayores problemas que a la postre trascenderán en las conclusiones es la difícil identificación de los animales tratados; se encuentran menciones demasiado genéricas en el mejor de los casos.

Por ello, para intentar minimizar los negativos efectos de la falta de datos o la inclusión de datos de calidad pobre, fue preciso realizar un gran esfuerzo de selección, el cual supuso quedarnos con un número escaso de explotaciones, con lo que la significación estadística y la posibilidad de extrapolación quedan muy limitadas.

AVES:

Metodológicamente hablando, la recogida de datos ha sido adecuada, si bien es cierto que el número de explotaciones de aves que han compuesto esa subpoblación ha sido realmente bajo, con lo que volveríamos a encontrarnos con la misma situación de difícil extrapolación de resultados a la población general.

Por otra parte, también se hace preciso señalar la difícil identificación de los animales tratados, si bien es cierto que a la hora de ser identificados encontramos menciones genéricas pero a la vez suficientes que permiten la identificación del lote entero.

BOVINO:

En este caso volvemos a tener una situación muy parecida a la del ovino.

La recogida de datos es pobre tanto en lo referente al número de explotaciones como a la calidad de los datos de aquellas de los que se han recogido datos: Existen pocas explotaciones en las que hemos logrado hacer una recogida sistemática adecuada.

En general se ha observado una falta de justificación documental de tratamientos realizados, mala gestión documental, e incluso inexistencia de datos.

Por otra parte, el factor económico, vuelve a ser un elemento fundamental en el escaso tratamiento de los animales (independientemente de la mayor rusticidad de este tipo de ganado) de algunas de las explotaciones con mayor dificultad económica.

Desde el punto de vista administrativo, cabe destacar la existencia de un cierto número de explotaciones que tan solo mantienen un reducidísimo número de animales (1-2) para mantenimiento de las licencias y autoconsumo, lo cual agrava aun más la carencia de datos.

Una particularidad de este ganado es que en las explotaciones tipo extensivo y lidia, no hay apenas datos. Según los titulares apenas se medica, con lo que no es posible extraer adecuadamente dato alguno.

A pesar de que el ganado bovino se identifica de acuerdo con una sistemática individual, en aquellos casos que hemos logrado recoger datos de calidad aceptable, uno de los mayores problemas que a la postre trascenderán en las conclusiones es la difícil identificación de los animales tratados; se encuentran bastantes casos de menciones genéricas.

Por ello, para intentar minimizar los negativos efectos de la falta de datos o la inclusión de datos de calidad pobre, fue preciso realizar un gran esfuerzo de selección, el cual supuso quedarnos con un número escaso de explotaciones, con lo que la significación estadística y la posibilidad de extrapolación quedan muy limitadas.

PORCINO:

En este caso, la recogida de datos ha sido muy buena, tanto en número como en calidad de los mismos.

Se señala como principal problema en la recogida de datos la difícil identificación de los animales tratados. Se encuentran menciones demasiado genéricas de los mismos, especialmente en los casos en los que los animales son tratados individualmente.

IV) CONCLUSIONES

- 1-** En aquellos animales correspondientes a producciones intensivas: cerdos, aves, conejos y cebo de corderos y de terneros (en menor medida), los tratamientos son colectivos, con lo que no se puede saber si al final un individuo ha sido tratado eficazmente, y a un peor, no se puede determinar la identificación de un animal si el lote es fragmentado y vendido a otros operadores o a un matadero, lo cual nos supone una grave pérdida en la trazabilidad, que supone a la postre la no certeza de si un animal ha sido correctamente tratado y si ha cumplido por lo menos el tiempo de espera.
- 2-** Los tratamientos no se orientan a una patología en concreto o agente causal, sino que se orientan hacia un gran bloque temático, realizándose un tratamiento de amplio o medio espectro con un número bastante reducido de antibióticos, algunos de los cuales también son de uso en medicina humana.
- 3-** Se observa un continuo tratamiento de los animales, lo cual puede hacer pensar más en la aplicación de estos tratamientos con fines profilácticos que con fines terapéuticos.
- 4-** La época del año también es un hecho a tener en cuenta en lo referente a la presión selectiva ejercida sobre las bacterias, ya que se ha observado que en general la primavera y el invierno son las épocas en las que más se administran los antibióticos
- 5-** Atendiendo a los datos bibliográficos y los factores que hemos estudiado en el trabajo, podemos realizar una aproximación, desde el punto de vista cualitativo, del riesgo de transmisión de resistencias a antibióticos desde los animales de abasto al hombre. Esa aproximación sugiere que el riesgo es inapreciable para las especies menos intensificadas (ovino y bovino) y posible para las más intensificadas, (aves, porcino y conejo)

V) BIBLIOGRAFÍA

- **(1)** Torres C. **La resistencia bacteriana a los antibióticos, siete décadas después de Flemming.** Discurso de Recepción Académica del día 31 de Octubre de 2012 (Academia de Farmacia “Reino de Aragón”). [consultado 24 de Jun 2013].
- **(2)** Sandora T.J., Goldman D.A. **Preventing lethal hospital outbreaks of antibiotic-resistant bacteria.** N Engl J Med [Internet] 2012. [Consultado 25 Jun 2013]; 367 p 23. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23215553>
- **(3)** Gimeno O., Ortega C., **Antibioterapia y salud pública veterinaria; desarrollo de microorganismos resistentes, mecanismos de resistencia y estrategias para el uso prudente de antibióticos.** Seminario “A problemática dos resíduos medicamentosos e contaminantes em produção animal e Saúde Pública. [Internet]. 2005. [consultado 25 Jun 2013. Disponible en http://www.sapuvetnet.org/antigo/Pdf%20Files/antib_portugal.pdf
- **(4)** Rai J., Randhawa G.K., Kaur M. **Recent advances in antibacterial drugs.** Int. Jour. Of Applied and basic Med. Research [internet] 2013 [consultado 25 Jun 2013]; Vol 3, issue 1. p 3-10. Disponible en <http://www.ijabmr.org/article.asp?issn=2229-516X;year=2013;volume=3;issue=1;spage=3;epage=10;aulast=Rai>
- **(5)** Health Council of The Netherlands, Gezondheidsraad. **Antibiotics in food animal production and resistant bacteria in humans.** The Hague: Health Council of The Netherlands, Gezondheidsraad (GR). 2011/16E.2011. [consultado 25 Jun 2013]. Disponible en <http://www.gezondheidsraad.nl/en/publications/prevention/antibiotics-food-animal-production-and-resistant-bacteria-humans>
- **(6)** Ortega C., Simón M.C., Alonso J.L. **Resistencia a antibióticos como desafío emergente en salud pública veterinaria: ¿Realidad actual o un problema para el futuro?** SEM [Internet] 2008 [Consultado 25 Jun 2013]; nº 46, p 26. Disponible en http://www.semicrobiologia.org/sec/semaforo_historico.php
- **(7)** Gow S. **Antimicrobial resistance, prudent use, and the Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance.** Large Animal Vet. Rounds [internet] 2005 [consultado 24 Jun 2013]; Vol 5, issue 7. Disponible en http://www.larounds.ca/crus/laveng_080905.pdf
- **(8)** Sandiumenge A., Rello J. **Rotación clínica de antibióticos: ¿es oro todo lo que reluce?** Enferm. Infecc. Microbiol. [Internet] 2003 [consultado 25 Jun 2013]; 21(2): p 93-100. Disponible en <http://zl.elsevier.es/es/revista/enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28/rotacion-ciclica-antibioticos-es-oro-todo-lo-13042866-revisiones-2003>

- (9) Landers T.F., Cohen B., Wittum T.E., Larson E.L. **A review of Antibiotic Use in Food Animals: Perspective, Policy and potential.** Public Health reports [internet] 2012 [consultado 25 Jun 2013]; vol 127(1) p 4-22. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22298919>
- (10) Perry J.A., Wright G.D. **The antibiotic resistance “mobilome”: searching for the link between environment and clinic.** Frontiers in Microbiology [internet]. 2013 [consultado 25 Jun 2013]; vol 4, art. 138. Disponible en http://www.frontiersin.org/Antimicrobials_Resistance_and_Chemotherapy/10.3389/fmicb.2013.00138/abstract
- (11) Cohen N.R., Lobritz M.A., Collins J.J. **Microbial persistence and the road to drug resistance.** Cell Host & Microbe [internet] 2013 [consultado 25 Jun 2013]; (Vol. 13, Issue 6, pp. 632-642). Disponible en <http://www.cell.com/cell-host-microbe/abstract/S1931-3128%2813%2900192-3>
- (12) European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control; **The European Summary Report on Antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2009.** EFSA journal 2011; 9(7):2154. [321 pp] doi:10.2903/j.efsa.2011.2154. Disponible en www.efsa.europa.eu/efsajournal
- (13) Tollefson L., Miller M.A. **Antibiotic use in food animals: controlling the human health impact.** Jour of AOAC Int. [internet]. 2000 [consultado 25 Jun 2013]; **83**, 2, 245-254 (10). Disponible en <http://aoac.publisher.ingentaconnect.com/content/aoac/jaoac/2000/00000083/00000002/art00001>
- (14) Phillips I., Casewell M., Cox T., De Groot B., Friis C., Jones R., et Al. **Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data.** *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [internet]. 2004 [consultado 24 Jun 2013]; **53**, 28–52. Disponible en <http://jac.oxfordjournals.org/content/53/1/28.full.pdf+html>
- (15) Jackson C.R., Fedorka-Cray P.J., Barret J.B. , Ladely S. **Effects of tylosin Use on Erythromycin Resistance in Enterococci Isolated from Swine.** Applied and Env. Microbiology [internet] 2004 [consultado 24 Jun 2013]; vol 70, nº 7, p 4205-4210. Disponible en <http://aem.asm.org/content/70/7/4205.short>
- (16) Prescott J.F. **Antibiotics: Miracle drugs or pig food?** Can Vet J [internet] 1997. [consultado 25 Jun 2006]; vol 38, p 763-766. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1576781/>

- **(17) Moreno M.A. Survey of quantitative antimicrobial consumption in two different pig finishing Systems.** Veterinary record [Internet]. 2012 ;[Consultado 24 de Jun 2013].; 171:235 doi:10.1136/vr.100818. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22915683>
- **(18) McBride W.D., Key N., Mathews K. Sub-therapeutic Antibiotics and productivity in U.S. hog production.** *Review of Agricultural Economics* [internet]. 2006 [consultado 24 Jun 2013]; Vol 30, N° 2—P 270–288. Disponible en <http://naldc.nal.usda.gov/download/36676/PDF>
- **(19) Del Pozo R. et Al. Efficacy of in-feed medication with chlortetracycline in a Farrow-to-finish herd against a clinical outbreak of respiratory disease in fattening pigs.** Veterinary Record [internet] 2012; [Consultado 24 Jun 2013]; 171:645 doi:10.1136/vr.100976. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23136309>
- **(20) Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Une méthode qualitative d'estimation du risque en santé animale.** [Internet]. 2008 [Consultado 25/06/2013] <http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/SANT-Ra-MethodeRisqueEN.pdf>