

# MÓDULO 23: USO DE ANTIBIÓTICOS EN ANIMALES



## PROGRAMA NACIONAL DE ACREDITACIÓN VETERINARIA

Departamento de Agricultura de Estados Unidos • Servicio de Inspección de Salud Animal y Vegetal • Servicios Veterinarios

Este módulo fue aprobado como una unidad suplementaria de capacitación para participantes del Programa Nacional de Acreditación Veterinaria del USDA



## Uso de Antibióticos en Animales

Este módulo informativo fue aprobado especialmente para servir como una unidad de capacitación adicional para los participantes del Programa Nacional de Acreditación Veterinaria del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA, por sus siglas en inglés). Este módulo fue elaborado en consulta con la Asociación Americana de Medicina Veterinaria, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE.UU., el Centro de Medicina Veterinaria de la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE.UU., la Base de Datos para la Prevención de Residuos en Animales destinados al Consumo, el Centro de Vigilancia Sanitaria de las Fuerzas Armadas de EE.UU., la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Estatal de Iowa, el Centro Educativo Veterinario Great Plains de la Universidad de Nebraska, el Centro de Ciencias de Sanidad Veterinaria de la Universidad Estatal de Oklahoma y la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Texas A&M. La información contenida en este módulo no sustituye a las normas. Para obtener las normas y estándares actualizados, consulte el Código de Reglamentos Federales. En la parte final de este módulo se incluyen referencias e información adicional.

### Si tiene preguntas sobre este módulo por favor contacte a:

USDA  
4700 River Road, Unit 64  
Riverdale, MD 20737  
Teléfono: 301-851-3400  
nvap@aphis.usda.gov

Este documento se hizo posible, en parte por un acuerdo cooperativo entre el USDA-APHIS para el Programa Nacional de Acreditación. Fue producido por el Centro de Seguridad Alimentaria y Salud Pública, de la Universidad Estatal de Iowa de Ciencia y Tecnología, Facultad de Medicina Veterinaria.

### Para obtener copias adicionales de este u otros módulos, por favor contacte:

Center for Food Security and Public Health  
2160 Veterinary Medicine  
Iowa State University of Science and Technology  
Ames, IA 50011  
Teléfono: 515-294-1492  
Fax: 515-294-8259

La universidad Estatal de Iowa no discrimina por raza, color, religión, nacionalidad, orientación sexual, identidad de género, sexo, estado civil, discapacidad o siendo veterano de guerra americano. Ante cualquier pregunta puede dirigirse al director de conformidad y oportunidad igualitaria, 3280 Beardshear Hall, (515) 294-7612.

## Uso de Antibióticos en Animales

### Tabla de Contenido

|   |    |
|---|----|
| Introducción  | 1  |
| Selección de antibióticos   | 1  |
| Características del microorganismo bacteriano sospechoso o confirmado             | 2  |
| Prevalencia de los mecanismos de resistencia a los antibióticos                   | 2  |
| Sitio de infección  | 3  |
| Especies animales y su potencial para el consumo humano                           | 4  |
| Dosis, frecuencia, duración del tratamiento y vía de administración               | 4  |
| Pruebas de susceptibilidad a antibióticos   | 5  |
| Difusión en disco   | 6  |
| Microdilución en caldo  | 7  |
| Gradiente de concentración de un antibiótico                                      | 9  |
| Interpretación de los resultados de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos | 11 |
| Presentación de los resultados de las pruebas de susceptibilidad                  | 11 |
| Farmacocinética y farmacodinamia  | 12 |
| Farmacocinética   | 12 |
| Farmacodinamia  | 12 |
| Clases de agentes antibióticos según la FC/FD                                     | 13 |
| Interpretando la etiqueta de un medicamento                                       | 14 |
| Parámetros FC/FD  | 14 |
| Probabilidad de éxito   | 15 |
| Ejemplo de cómo calcular la administración de un antibiótico                      | 16 |
| Regulación federal y estatal de los antibióticos                                  | 16 |
| Cambios propuestos por la FDA, Abril de 2012                                      | 17 |

## Uso de Antibióticos en Animales

|  |    |
|--|----|
| Relación veterinario-cliente-paciente (RVCP)   | 18 |
| Condiciones generales para el uso no previsto de medicamentos bajo AMDUCA                                | 18 |
| Requisitos sobre registros de usos no previstos en la etiqueta   | 19 |
| Requisitos de etiquetado para uso no previsto en la etiqueta   | 19 |
| Uso de medicamentos humanos autorizados en animales destinados al consumo                                | 19 |
| Medicamentos prohibidos por la FDA para uso no previsto en la etiqueta en animales destinados al consumo | 20 |
| Antimicrobianos en alimentos   | 21 |
| Resistencia a los antimicrobianos  | 22 |
| Control de residuos y resistencia a los antibióticos   | 23 |
| Agencias federales que controlan los residuos  | 24 |
| Agencias federales que controlan la resistencia  | 24 |
| Manteniéndose actualizado con respecto a las regulaciones y problemas con los antibióticos               | 25 |
| Resumen  | 26 |
| Recursos/Enlaces en Internet   | 27 |
| Agradecimientos  | 28 |
| Créditos de fotos e ilustraciones  | 30 |
| Respuestas a la revisión de conocimientos  | 33 |

## Uso de Antibióticos en Animales

### Introducción

Una de las funciones principales de muchos veterinarios acreditados consiste en identificar, tratar, controlar y prevenir las enfermedades de los animales. Muchas de estas enfermedades son causadas por una bacteria y requieren la administración de antibióticos como forma de tratamiento para aliviar el sufrimiento de los animales y reducir la carga patógena en los animales destinados al consumo humano. La decisión sobre el antibiótico a utilizar puede ser complicada en algunos casos. Los médicos veterinarios utilizan su capacidad para solucionar problemas, su capacitación clínica y la información que reciben a través de la educación continua para seleccionar el mejor tratamiento posible para sus pacientes. La intención de mejorar los conocimientos sobre las herramientas de diagnóstico, las cuestiones reglamentarias y el debate sobre la resistencia a los antibióticos llevaron a la elaboración de este módulo educativo.

Después de completar este módulo, usted debería ser capaz de:

- Evaluar diversos parámetros al seleccionar antibióticos para su uso en animales.
- Describir los beneficios y las limitaciones de varias opciones de pruebas de susceptibilidad a los antibióticos.
- Ubicar e interpretar las etiquetas de los antibióticos con el fin de tomar decisiones terapéuticas informadas.
- Enumerar las agencias involucradas en la regulación de los antibióticos y el control de los residuos y la resistencia a los antibióticos.
- Aplicar los componentes principales de la Ley de Clarificación del Uso de Medicamentos Veterinarios (AMDUCA, por sus siglas en inglés) en la toma de decisiones sobre antibióticos.
- Encontrar información que ayude en la toma de decisiones sobre el uso de antibióticos en animales.

Se estima que completar este módulo le llevará 60 minutos, pero dependerá de sus conocimientos del material.

### Selección de antibióticos

La selección de antibióticos se debe basar en los siguientes factores clave:

- Características de microorganismos bacterianos sospechosos o confirmados
- Prevalencia de mecanismos de resistencia a los antibióticos en microorganismos bacterianos sospechosos o confirmados
- Habilidad para alcanzar el sitio de infección a una concentración eficaz
- Especies animales y su potencial para el consumo humano
- Dosis, frecuencia, duración del tratamiento y vía de administración de formulaciones antibióticas disponibles

Los antibióticos se definen como un subconjunto de agentes antimicrobianos producidos por un hongo o una bacteria que matan o inhiben el crecimiento de otros microbios (por ejemplo, la estreptomicina y la penicilina). El término agente antimicrobiano es más general e incluye a los medicamentos, productos químicos u otras sustancias que matan o inhiben el crecimiento de los microbios (por ejemplo, los medicamentos antibióticos, antivirales, antifúngicos y antiparasitarios). Este módulo se centra en el uso de antibióticos; no obstante, los principios presentados también se aplican a todos los agentes antimicrobianos.



*Fuente:*

- *Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic/Antimicrobial Resistance: Glossary. Accessed February 25, 2012 at <http://www.cdc.gov/drugresistance/glossary.html#antibiotic>*

## Características del microorganismo bacteriano sospechoso o confirmado

Uno de los primeros pasos en la selección de un antibiótico adecuado consiste en conocer la bacteria específica. Esto se puede lograr mediante el cultivo, que es el crecimiento de microorganismos bacterianos en medios de cultivo. Se pueden utilizar muestras del sitio de la infección de un animal en particular o un conjunto de muestras de un hato o rebaño para establecer las características del microorganismo bacteriano de importancia.

Además, el cultivo establecerá si la bacteria específica es aerobia, microaerófila o anaerobia (facultativa u obligada), lo que también tiene importancia al seleccionar un antibiótico. Por ejemplo, la captación de aminoglucósidos por una bacteria utiliza un mecanismo dependiente del oxígeno. Los aminoglucósidos son menos activos contra los anaerobios, pero pueden resultar especialmente activos contra las bacterias aerobias.

Las bacterias aerobias como las especies de *Streptococcus* y de *Staphylococcus*, *Mycobacterium tuberculosis*, y *Pseudomonas aeruginosa* producen energía mediante el oxígeno. Las bacterias microaerófilas como *Borrelia burgdorferi* y las especies de *Campylobacter* necesitan el oxígeno para vivir pero menos que en los niveles atmosféricos. Los anaerobios producen energía sin utilizar el oxígeno. Los anaerobios facultativos producen energía con oxígeno cuando éste se encuentra disponible, pero pueden sobrevivir cuando el oxígeno está ausente. Entre las bacterias anaerobias facultativas comunes se encuentran *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Las bacterias anaerobias obligadas son sensibles al oxígeno; no crecen o mueren en la presencia de oxígeno. Las bacterias anaerobias obligadas comunes incluyen a *Clostridium tetani* y *Fusobacterium necrophorum*.

La tinción de Gram\* es otro componente en la clasificación bacteriana. Entre las bacterias Gram positivas más comunes se encuentran las especies de *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*, y la bacteria *Listeria monocytogenes*. Entre las especies de bacterias Gram negativas más comunes se encuentran *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, las especies de *Salmonella*, *Klebsiella pneumoniae*, las especies de *Enterobacter* y *Haemophilus parasuis*.

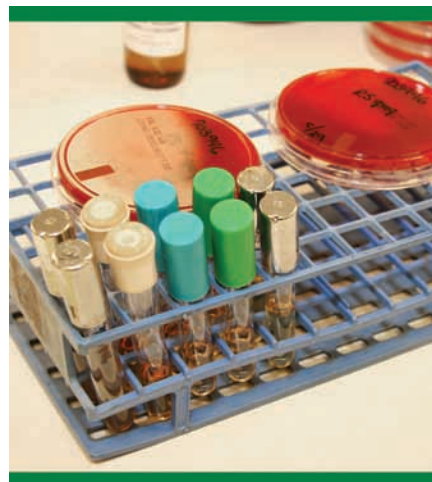
\*La tinción de Gram es una técnica de laboratorio que utiliza una serie de distintas soluciones acuosas que se adhieren al peptidoglicano que compone la pared celular de las bacterias (violeta = Gram positivas y rosáceo = Gram negativas). No todas las bacterias producen resultados en la tinción de Gram y se necesitan otros diagnósticos para clasificarlas.

Algunos antibióticos son más eficaces contra un grupo, y con menos actividad contra otros. Por ejemplo, algunos macrólidos no pueden penetrar las paredes celulares de los organismos Gram negativos en la familia *Enterobacteriaceae*.

Algunos antibióticos son clínicamente eficaces contra bacterias Gram positivas y Gram negativas. Éste es el caso de la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico. La actividad contra varias clases de bacteria no siempre resulta deseable. Si se conoce la bacteria en particular, es mejor orientar el tratamiento específicamente contra el microbio responsable para reducir el riesgo de que aparezca resistencia en otros grupos bacterianos. Se aconseja reservar los antibióticos de amplio espectro para los animales con enfermedades graves cuando no hay tiempo para reunir datos sobre la clasificación bacteriana o si distintas bacterias son responsables de una infección.

## Prevalencia de los mecanismos de resistencia a los antibióticos

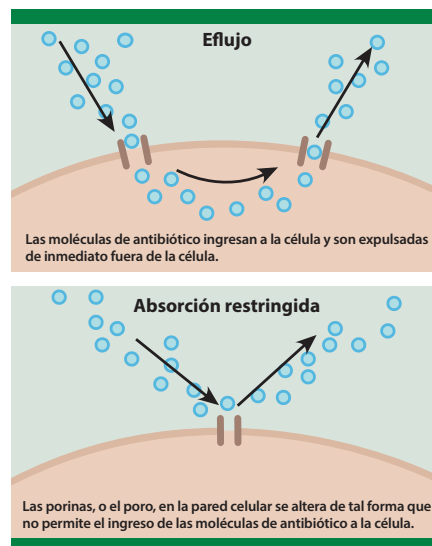
También es importante tener en cuenta la prevalencia de los mecanismos de resistencia a los antibióticos en los microorganismos confirmados o sospechosos. Los microorganismos pueden resistir la acción de los agentes



antibióticos mediante distintos mecanismos:

1. Eflujo,
2. Inactivación del medicamento,
3. Cambios en el microorganismo, y
4. Absorción restringida

Por ejemplo, muchas bacterias poseen bombas de eflujo\* inespecíficas, entre ellas las especies de *Mycobacterium*, *Escherichia*, y *Pseudomonas*. Muchas especies de *Staphylococcus* elaboran una enzima denominada penicilinasa que las hace resistentes a las penicilinas. Una enzima similar denominada cefalosporinasa puede producir resistencia a todas las cefalosporinas, penicilinas, monobactámicos y cefamicinas (inactivación del medicamento). Las especies de *Campylobacter* rápidamente desarrollan resistencia a las fluoroquinolonas a través de numerosas mutaciones puntuales en el gen de la ADN girasa\*\* de la bacteria que disminuye la afinidad del antibiótico por la girasa (cambios en el microorganismo). Las cepas de *Salmonella entérica* pueden ser resistentes a distintos antibióticos debido a la adquisición de plásmidos\*\*\*. Asimismo, las especies de *Mycobacterium* poseen paredes celulares con un alto contenido lipídico que no sólo las hace resistentes a la destrucción por los macrófagos sino que también restringe la absorción y penetración de los agentes antibióticos.



Fuentes:

- Carattoli A. Plasmid-Mediated Antimicrobial Resistance in *Salmonella enterica*. *Current Issues in Molecular Biology* 2003, 5: 113-122.
- Lambert, PA. Cellular impermeability and uptake of biocides and antibiotics in Gram-positive bacteria and mycobacteria. *Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement* 2002, 92, 46S-54S.
- Lambert, PA. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J R Soc Med* 2002; 95 (Suppl. 41): 22-26.
- Nelson, M. Modulation of Antibiotic Efflux Bacteria. *Current Medicinal Chemistry* 2002, 1, 35-54.

\*Las bombas de eflujo son proteínas de transporte involucradas en la extrusión de sustratos (incluyendo a prácticamente todo tipo de antibióticos de importancia clínica). Fuente: Webber, MA, Piddock, LJV. *The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003. 51(1) 9-11.

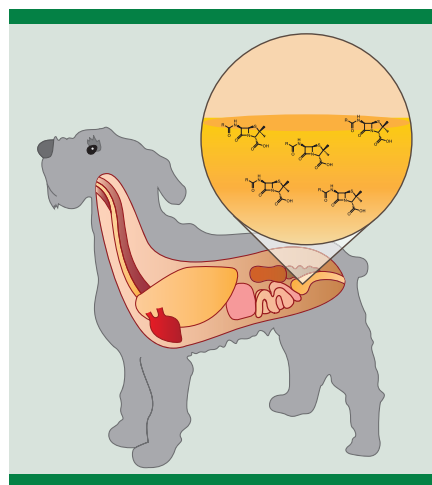
\*\*La ADN girasa es una enzima bacteriana esencial que cataliza el superenrollamiento negativo dependiente del ATP del ADN bicatenario circular cerrado. Fuente: Reece RJ, Maxwell A. *DNA gyrase: structure and function*. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* 1991; 26(3-4):335-75.

\*\*\*Los plásmidos son círculos de ADN bicatenario que se replican de manera independiente. Fuente: Carattoli A. *Plasmid-Mediated Antimicrobial Resistance in Salmonella enterica*. *Current Issues in Molecular Biology* 1. (2003) 5:113-122

## Sitio de infección

Las enfermedades respiratorias, las infecciones del tracto urinario, la septicemia y la mastitis son enfermedades que se tratan frecuentemente en los animales. Muchos antibióticos tienen características específicas que les permiten actuar en el sitio de la infección.

- Los macrólidos son transportados al sitio de infección por los neutrófilos, que representan la primera línea de defensa del cuerpo en las infecciones respiratorias.
- Las penicilinas se encuentran en altas concentraciones en la orina y por consiguiente se usan frecuentemente para el tratamiento de infecciones del tracto urinario en pequeños animales.
- Las sulfonamidas tienen buena absorción y se distribuyen ampliamente en los tejidos; por lo tanto se usan frecuentemente para tratar infecciones locales y sistémicas como la septicemia.
- La mastitis puede resultar difícil de tratar debido a varios factores:
  - Es posible que algunos antibióticos sistémicos no sean captados por los leucocitos de manera eficaz para su transporte al sitio de infección (es decir, la glándula mamaria).



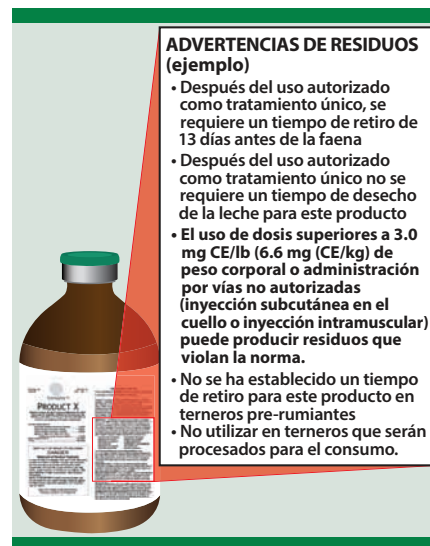
- Es posible que el microbio causal de la infección no sea susceptible a los medicamentos autorizados para el uso intramamario.

*Fuentes:*

- Ahrens, F.A. and Martin, R.J. "Antimicrobial Drugs." *Handbook of Veterinary Pharmacology*. Hsu, W.H. Ames: Wiley-Blackwell, 2008. pp 347-377.
- Morin, D.E. "Mammary Gland Health and Disorders." *Large Animal Internal Medicine*. B.P. Smith. St. Louis: Mosby Elsevier, 4th Edition, 2008. pp. 1112-1143.

### Especies animales y su potencial para el consumo humano

Las especies animales que necesitan tratamiento y su potencial para el consumo humano también afectan la selección de antibióticos. Únicamente ciertos antibióticos están autorizados para su uso en los animales destinados al consumo\* y se deben respetar los tiempos o períodos de retiro o supresión", de la carne, la leche y los huevos. \*\* El tiempo o periodo de retiro o supresión es el plazo mínimo entre la administración del medicamento y la introducción del animal o los productos de origen animal en la cadena alimentaria humana. Bajo la Ley Federal de Inspección de Carnes y la Ley Federal de Productos Avícolas; los productos avícolas y las carnes crudas que contengan residuos por encima de los niveles de tolerancia establecidos se consideran adulterados y deben ser eliminados. Por ejemplo, la penicilina G procaínica que se administra por vía intramuscular tiene un tiempo de espera de 10 a 14 días en el ganado bovino, nueve días en las ovejas, siete días en los cerdos, y un tiempo de descarte de 48 horas en la leche. Este antibiótico no está indicado para terneros no rumiantes (aquellos que aún consumen leche para satisfacer sus necesidades nutricionales incluyendo los que se crían para faena). La introducción del animal tratado o su leche en la cadena alimentaria antes de este tiempo sería ilegal.



**ADVERTENCIAS DE RESIDUOS (ejemplo)**

- Después del uso autorizado como tratamiento único, se requiere un tiempo de retiro de 13 días antes de la faena
- Después del uso autorizado como tratamiento único no se requiere un tiempo de desecho de la leche para este producto
- El uso de dosis superiores a 3.0 mg CE/lb (6.6 mg (CE/kg) de peso corporal o administración por vías no autorizadas (inyección subcutánea en el cuello o inyección intramuscular) puede producir residuos que violan la norma.
- No se ha establecido un tiempo de retiro para este producto en terneros pre-rumiantes
- No utilizar en terneros que serán procesados para el consumo.

*Fuente:*

- *Fichas técnicas: Preparación de aves. Consultado el 24 de diciembre de 2011 en [http://www.fsis.usda.gov/factsheets/turkey\\_from\\_farm\\_to\\_table/index.asp](http://www.fsis.usda.gov/factsheets/turkey_from_farm_to_table/index.asp)*

\*Los animales destinados al consumo son aquellos que se utilizan en la producción de alimentos para los seres humanos, incluyendo en la práctica a las especies y razas que también ofrecen fibras y cueros para el uso humano. En los Estados Unidos el término incluye al ganado bovino, los cerdos, las aves de corral, las ovejas y las cabras. *Fuente: Blood, D. C., Virginia P. Studdert, and Clive C. Gay. Saunders Comprehensive Veterinary Dictionary. 3rd ed. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2007.*

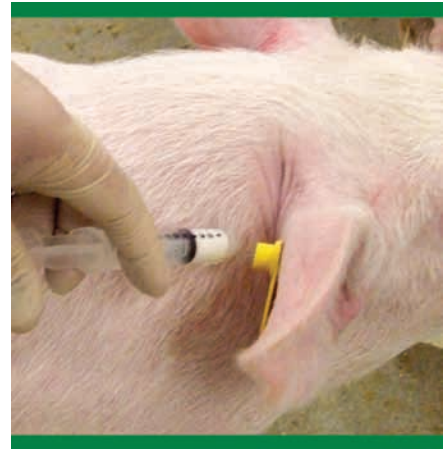
\*\* Los tiempos de o períodos de retiro o supresión se determinan a través de un proceso científico de varias etapas. Primero, se establece el nivel de efectos (adversos) no observados (NO(A) EL), por sus siglas en inglés) mediante la identificación de la mayor dosis que no causa efectos adversos en el animal. Luego, se establece la Ingesta Diaria Admisible (IDA) al dividir el NO(A) EL por un valor de "incertidumbre". En tercer lugar, se calcula una concentración segura al multiplicar la IDA x 60 kg y dividir este número por un factor de consumo. A continuación, se identifica un residuo marcador que pueda predecir de manera confiable la eliminación del medicamento en los tejidos comestibles y que se pueda medir con las técnicas actuales de análisis. Finalmente, se calcula la velocidad con la que el residuo marcador disminuye (después del tratamiento) por debajo de una concentración segura en los tejidos comestibles y alimentos, y se calcula el tiempo o período de retiro o supresión. *Fuente: Procedimiento para establecer tolerancias del Centro de Medicina Veterinaria de la FDA. Consultado el 21 de mayo de 2012 en [www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/3816s1\\_03\\_Fried.ppt](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/02/slides/3816s1_03_Fried.ppt)*

### Dosis, frecuencia, duración del tratamiento y vía de administración

Al seleccionar un antibiótico también resulta importante tener en cuenta la dosis (miligramos del medicamento por kilogramo de peso corporal del animal), la frecuencia, la duración del tratamiento y la vía de administración. La dosis terapéutica necesaria para llegar a la bacteria específica es un factor importante en la selección de un antibiótico. Es posible que el animal no tolere la cantidad de medicamento necesaria para llegar a una dosis terapéutica y por lo tanto se deben considerar las alternativas.



La frecuencia de administración de un medicamento se suele basar en ciertas características de dicho medicamento y varía considerablemente entre ciertos antibióticos. Algunos antibióticos se deben administrar tres veces al día para llegar a las concentraciones terapéuticas para el microorganismo específico en el cuerpo, mientras que otros sólo requieren dos dosis en un período de veintiocho días. La vía de administración también varía y puede ser intranasal, intramamaria, tópica, oral o mediante inyección intramuscular, subcutánea o intravascular. Los cuidadores de los animales que administren medicamentos deben recibir capacitación de los médicos veterinarios relacionada con la dosis adecuada, la vía, la frecuencia y la duración del tratamiento. También es importante conocer los programas de control de calidad en el ganado bovino (carne y leche) y porcino.



Para obtener más información sobre la administración correcta de antibióticos en los animales destinados al consumo, consulte:

- Manual nacional de control de calidad de la carne de res en: <http://www.bqa.org/CMDocs/bqa/NationalManual.pdf>
- Manual nacional de control de calidad y cuidado de los animales productores de leche en: <http://www.bqa.org/CMDocs/bqa/DairyBQAManual.pdf>
- Guía de control de calidad de la carne porcina en: <http://www.pork.org/filelibrary/PQAPlus/PQAPlusEdBook.pdf>

## Revisión de Conocimientos N° 1

Se deben considerar varios parámetros para garantizar la selección adecuada de antibióticos y optimizar el éxito. Elija **TODOS** los que correspondan.

- A.** Sitio de infección
- B.** Especie animal
- C.** Resultados del cultivo
- D.** Estabilidad aeróbica del microorganismo
- E.** Dosis, frecuencia, duración y vía de administración
- F.** Resultados de la tinción de Gram

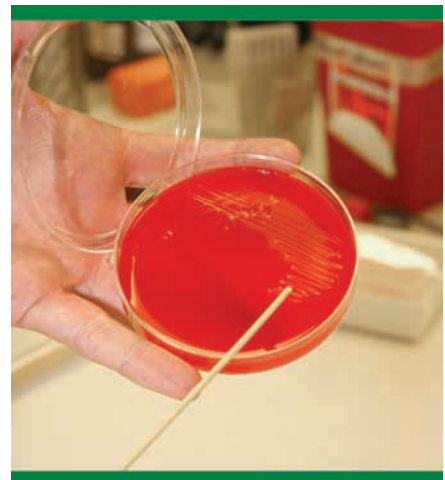
Las respuestas se encuentran en el apéndice

## Pruebas de susceptibilidad a antibióticos

Se deben realizar pruebas de susceptibilidad a antibióticos\* en un cultivo puro del microorganismo bacteriano cuando 1) no se puede predecir la susceptibilidad solamente en función del microorganismo identificado, o 2) el animal presenta una reacción adversa al antibiótico seleccionado. Otra razón por la cual el cultivo y las pruebas de susceptibilidad son esenciales para la selección de un antibiótico eficaz es que los patógenos bacterianos en los animales y seres humanos cambian con el paso del tiempo.

Existen muchos métodos *in vitro* para determinar la susceptibilidad a un antibiótico de un microorganismo específico; estos métodos se describen en las páginas siguientes. La interpretación de los resultados está a cargo del médico veterinario.

\*Anteriormente las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos se denominaban pruebas de “sensibilidad” pero los principios siguen siendo los mismos: establecer el éxito o fracaso *in vivo* de un antibiótico para una infección causada por una cepa aislada que se analiza *in vitro* para dicha especie animal. Fuente: Documento M31-A3 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI), 2008.



Los métodos para establecer la susceptibilidad de un microorganismo a un antibiótico incluyen la difusión en disco (Kirby-Bauer), la microdilución en caldo, y el gradiente de concentración de un antibiótico.

## Difusión en disco

El método de la difusión en disco implica:

1. La siembra de la cepa bacteriana que fue diluida hasta una concentración estándar en un medio de cultivo (agar nutritivo). En este ejemplo se utilizó *Escherichia coli*.
2. La colocación sobre la superficie de agar de varios (hasta 12) discos de papel de filtro preparados comercialmente, cada uno de ellos impregnado con una concentración estándar de un antibiótico distinto.
3. La incubación durante la noche.



4. La observación del crecimiento bacteriano alrededor de cada disco. Los discos de antibiótico con crecimiento directamente alrededor son considerados resistentes.
5. La medición en milímetros (mm) de la zona libre alrededor de un disco de antibiótico (el área alrededor de un disco que no presenta crecimiento se denomina diámetro de la zona de inhibición o DZI). En este ejemplo, el DZI en el caso del ceftiofur mide 27 mm.
6. La comparación del DZI\* con un cuadro estándar de interpretación\*\* que se usa para clasificar la cepa bacteriana como susceptible (S), Moderado (M), o resistente (R). Se muestran algunos de los resultados con la *E. coli* usada como ejemplo.

\*El DZI cambiará según el antibiótico; el DZI más amplio no siempre predice que la bacteria es 'más susceptible' a dicho antibiótico.

\*\*El cuadro indica que dos de los valores provienen de estándares humanos autorizados, a diferencia de los estándares veterinarios, en la publicación M31-A2 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés). Esta publicación proporciona a los laboratorios de diagnóstico veterinario la información que actualmente se recomienda sobre control de calidad, interpretación y técnicas para las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos. El CLSI es una organización educativa, internacional, interdisciplinaria, sin fines de lucro que crea estándares, y que promueve la elaboración y el uso de estándares y lineamientos voluntarios de consenso dentro de todas las especialidades de la comunidad de la salud.

| Tamaño (en milímetros) del diámetro de la zona de interpretación y discos de susceptibilidad |          |       |            |                |
|--|----------|-------|------------|----------------|
| Discos regulares   | R (<or=) | M     | S (> or =) | <i>E. coli</i> |
| Ampicilina (AM)  | 13       | 14-16 | 17         | 21 S           |
| Ceftiofur (XNL)  | 8        | 18-20 | 21         | 27 S           |
| Cefalotina (CF) *  | 14       | 15-17 | 18         | 17 M           |
| Clindamicina (CC)  | 8        | 15-20 | 21         | 0 R            |
| Eritromicina (E)*  | 13       | 14-22 | 23         | 12 R           |

\* Valores recomendados de los estándares autorizados en seres humanos por CLSI M31-A2

## Ventajas y limitaciones de la difusión en disco

Las ventajas del método de la difusión en disco incluyen:

- El costo (opción menos costosa)

- La facilidad de uso
- La interpretación fácil de resultados categóricos
- La personalización fácil mediante la selección de discos específicos impregnados con antibióticos
- No requiere equipo sofisticado

Las limitaciones del método de la difusión en disco incluyen:

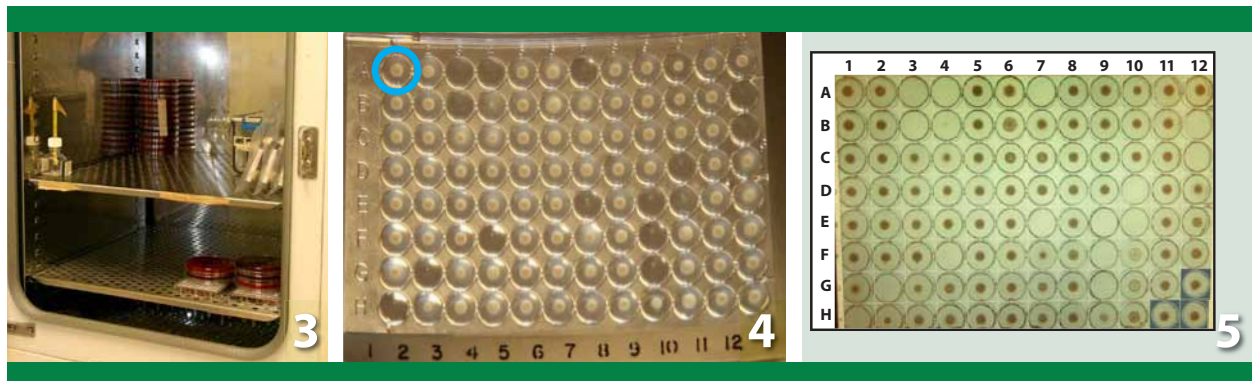
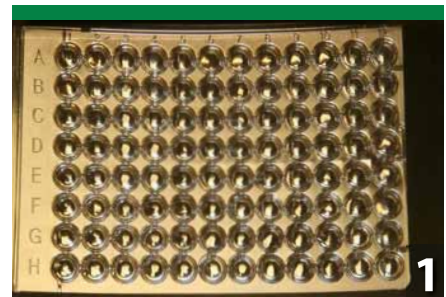
- No se establecen mediciones de la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) a partir de esta prueba cualitativa
- No proporciona información suficiente para calcular una dosis
- La interpretación de la inhibición puede ser variable (variación humana)
- No todos los antibióticos se encuentran disponibles para el análisis
- Menos estándares autorizados por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) en comparación con la CMI
- No se dispone de puntos críticos para predecir el éxito clínico con las bacterias que causan diarrea
- Resulta difícil establecer la susceptibilidad de los microorganismos de cultivos exigentes o de crecimiento lento

### Microdilución en caldo

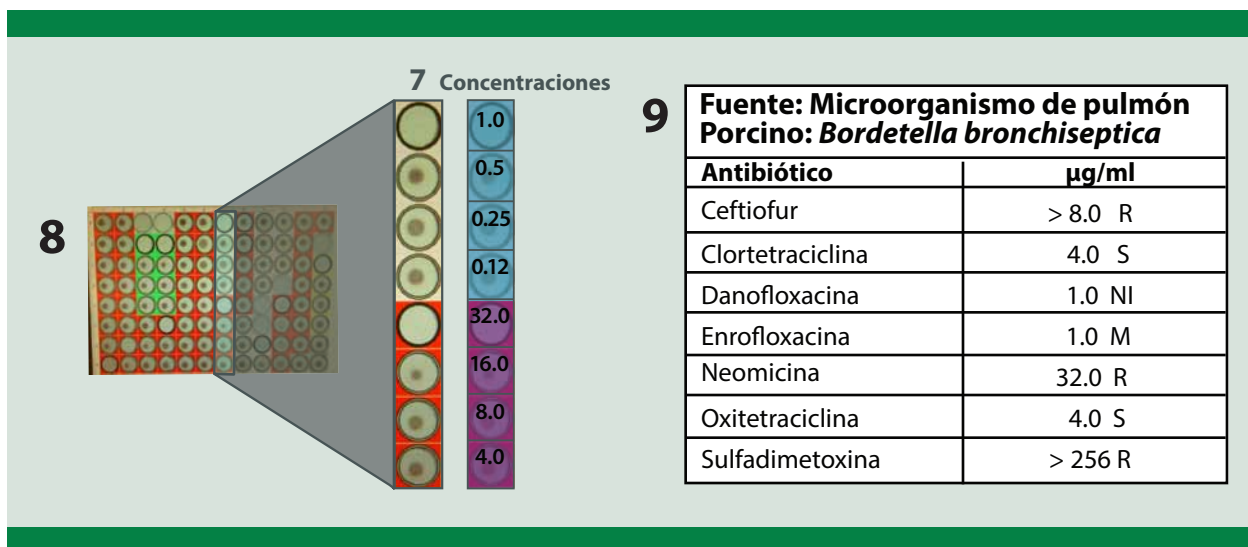
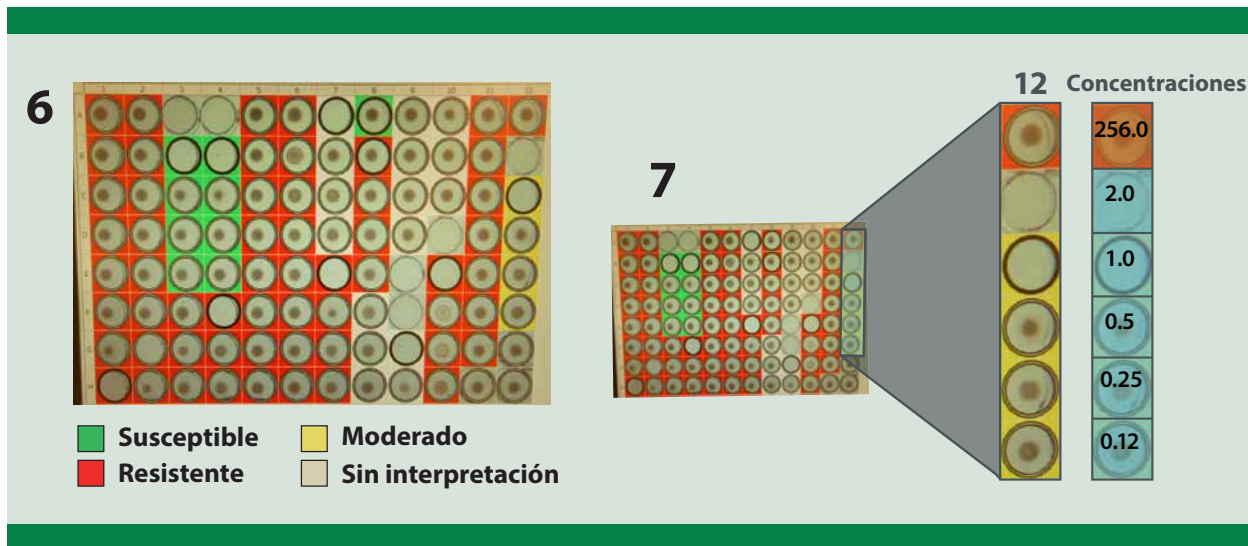
El método de la microdilución en caldo es cuantitativo y produce una concentración mínima inhibitoria o CMI (que se registra como miligramos por litro – mg/L o microgramos por mililitro –  $\mu\text{g/ml}$ ) para un aislamiento bacteriano en particular. En este método se cultiva la cepa aislada en pocillos con distintas concentraciones (por lo general, mediante la duplicación en serie) de agentes antibióticos. La menor concentración en la que se inhibe completamente la cepa (tal como se demuestra por la ausencia de crecimiento bacteriano visible) se registra como la CMI.

Los pasos en el método de microdilución en caldo son:

1. Se comienza con una placa plástica estéril con distintas concentraciones (por lo general, mediante la duplicación en serie) de agentes antibióticos en pocillos. Existen distintas placas disponibles a nivel comercial para distintas combinaciones de antibióticos. Como se muestra en la ilustración, el ceftiofur a 0.25  $\mu\text{g/ml}$  comienza en el pocillo F1 y duplica la concentración en cada pocillo hasta llegar a 8.0  $\mu\text{g/ml}$  en A1.
2. Cada pocillo es inoculado con una cantidad estandarizada de la cepa bacteriana. En este ejemplo, se trató de *Bordetella bronchiseptica* proveniente de pulmones de cerdos.
3. La placa plástica de microtitulación se incuba durante la noche.
4. Se evalúa el crecimiento en cada pocillo de la placa de microtitulación, ya sea visualmente como se muestra aquí o mediante software de computadora (paso 5). El pocillo A1 aún mostraba crecimiento en este ejemplo (marcado con un círculo) por lo que se registrará como ceftiofur superior a ( $>$ ) 8.0  $\mu\text{g/ml}$ . En general, la concentración de antibióticos analizada permitió el crecimiento en muchos de los pocillos.
5. La menor concentración de antibiótico en la que la cepa aislada se inhibe completamente (tal como se demuestra en la ausencia de crecimiento bacteriano visible) se registra como el CMI. La clortetraciclina fue analizada en la columna 3, filas A-E y el crecimiento se inhibió en la fila B, que corresponde a 4.0  $\mu\text{g/ml}$ .



- En función del microorganismo y las concentraciones de antibiótico analizadas cada valor de CMI también se describe como Susceptible (S), Moderado (M) o Resistente (R). Sin Interpretación (SI) significa que no se dispone de información basada en la combinación de antimicrobiano, microorganismo, especie y tejido.
- La columna 12 aparece ampliada para mostrar un pocillo de sulfadimetoxina y enrofloxacina y las concentraciones analizadas. La sulfadimetoxina aparece como Resistente a 256  $\mu\text{g/ml}$  y la enrofloxacina es Moderadamente susceptible a 1.0  $\mu\text{g/ml}$ .



- La columna 7 aparece ampliada para mostrar dos medicamentos (superior: danofloxacina; inferior: neomicina). La danofloxacina aparece como Sin Interpretación a pesar de la inhibición a 1.0  $\mu\text{g/ml}$ . La neomicina es Resistente a 32.0  $\mu\text{g/ml}$ .
- Con fines de demostración, sólo se presenta un subgrupo de los antibióticos analizados en forma de tabla. Se debe recordar que los resultados *in vitro* no representan recomendaciones terapéuticas; la interpretación del informe depende del médico veterinario que presenta las muestras. El simple hecho de que el laboratorio informe un resultado no significa que todos los antibióticos se pueden utilizar en todos los animales destinados al consumo (por ejemplo, las fluoroquinolonas).

### Ventajas y limitaciones de la microdilución en caldo

La determinación de una CMI permite que un médico veterinario modifique un régimen antibiótico adecuado para una enfermedad, un antibiótico y un paciente en particular según lo descrito en las secciones siguientes.

Otras ventajas del método de la microdilución en caldo incluyen:

- La capacidad de analizar la susceptibilidad de varios antibióticos al mismo tiempo
- La facilidad de uso con placas de microtitulación preparadas comercialmente
- La rapidez de los resultados con métodos automatizados

Las limitaciones del método de la microdilución en caldo incluyen:

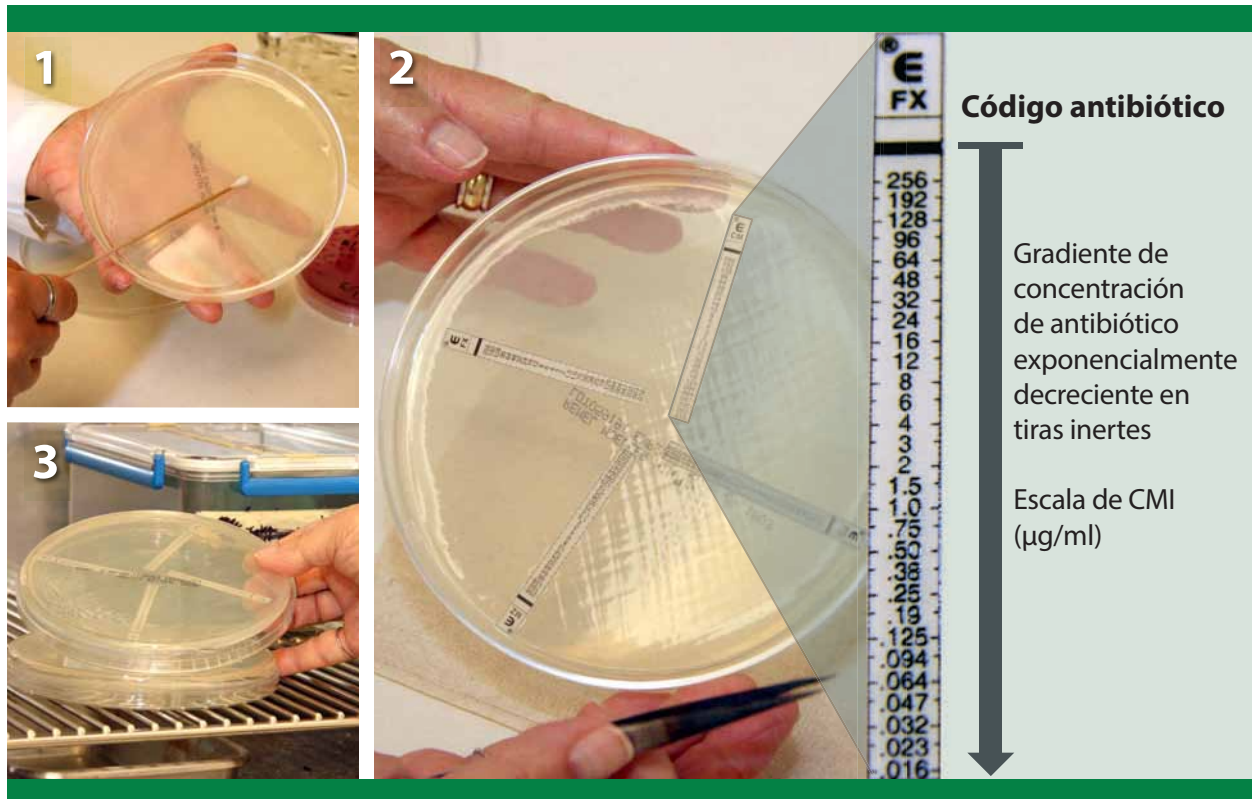
- El costo (es más costoso que la difusión en disco)
- No se pueden adaptar los antibióticos cuando se usan kits preparados comercialmente
- Las limitaciones de tamaño de las placas limitan la cantidad de concentraciones de antibióticos que se pueden analizar
- La CMI exacta puede estar fuera del rango analizado (se informa como ‘superior a X  $\mu\text{g/ml}$ ’ y no como una concentración definida)
- Sólo se ha confirmado una bacteria anaerobia (*Bacteroides*) que produce resultados confiables en el laboratorio

### Gradiente de concentración de un antibiótico

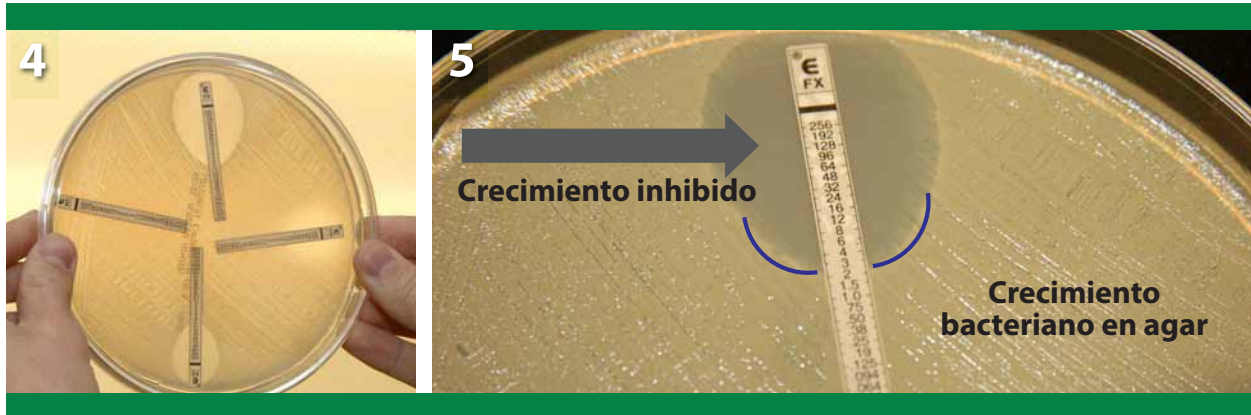
Un ensayo de susceptibilidad relativamente nuevo denominado prueba del epsilómetro (E-test) combina la facilidad de la difusión en disco con los beneficios cuantitativos de la microdilución en caldo.

El método de gradiente de concentración de un antibiótico implica:

1. La preparación de agar en un medio sólido con una concentración estandarizada de bacterias. En este ejemplo se utiliza *Escherichia coli*.
2. La colocación de las tiras plásticas impregnadas con antibiótico del E-test con un gradiente de concentración en la cara inferior (etiquetado como “up” o superior) en el agar.
3. La incubación de la placa de agar durante la noche.



- La observación del crecimiento bacteriano alrededor de cada disco. Las tiras de antibiótico con crecimiento directamente alrededor son consideradas resistentes.
- La observación de las zonas de inhibición. Las zonas de inhibición son de forma elíptica y cruzan la tira plástica. La CMI y la susceptibilidad se interpretan como el primer valor completamente dentro de la zona de inhibición. En este ejemplo, la línea de inhibición cruza la tira de cefoxitina en 2 µg/ml (lo cual indica que aún existe crecimiento a 2 µg de cefoxitina). Por lo tanto, se registraría la CMI como 3 µg/ml (el primer valor completamente dentro de la zona de inhibición y por consiguiente la concentración inhibitoria *mínima* de cefoxitina que se necesita para detener el crecimiento de *E. coli* en este ejemplo).



- La presentación de los resultados. En el caso de la bacteria *E. coli* usada en este ejemplo, se registran los resultados para cada una de las tiras del E-test junto con su valor de CMI y, mediante un cuadro estándar de interpretación, se clasifican como Susceptible (S), Moderadamente susceptible (M), o Resistente (R). Los valores para este ejemplo son los siguientes:  
Cefoxitina = 3 µg/ml y se presenta como Susceptible; Metronidazol > 256 µg/ml y es Resistente; Clindamicina = 64 µg/ml Resistente; y Penicilina = 24 µg/ml, también Resistente.

6

| Antimicrobiano    | CMI µg/ml           |          |                      | <i>E. coli</i> |
|-------------------|---------------------|----------|----------------------|----------------|
|                   | Resistente<br>> o = | Moderado | Susceptible<br>< o = |                |
| Cefoxitina (FX)   | 64                  | 32       | 16                   | 3 S            |
| Clindamicina (CM) | 8                   | 4        | 2                    | 64 R           |
| Metronidazol (MZ) | 32                  | 16       | 8                    | >256 R         |
| Penicilina G (PG) | 8                   | 4        | 2                    | 24 R           |

#### Ventajas y limitaciones del gradiente de concentración de un antibiótico

Aunque es fácil de realizar, ésta es la más costosa de las pruebas disponibles de susceptibilidad ya que sólo analiza una bacteria y unos pocos antibióticos por placa. Además, no existen tantas tiras de antibiótico que se apliquen a la medicina veterinaria como en la difusión en disco. No obstante, proporciona una CMI exacta para la bacteria y funciona bien con las bacterias de cultivos exigentes y anaerobios.

#### Fuentes:

- Universidad Estatal de Michigan. Sitio educativo sobre resistencia antimicrobiana para estudiantes de veterinaria. Ejemplos de métodos de prueba de la susceptibilidad a antibióticos. Consultado el 15 de diciembre de 2011 en <http://amrls.cvm.msu.edu/microbiology/detecting-antimicrobial-resistance/test-methods/examples-of-antibiotic-sensitivity-testing-methods>.
- Terapia antimicrobiana: Principios generales. Consultado el 25 de enero de 2012 en <http://cpharm.vetmed.vt.edu/vm8784/ANTIMICROBIALS/principles.htm>

- Lee, M. *Basic Skills in Interpreting Laboratory Data. Chapter 16 Infectious Diseases*, American Society of Health-System Pharmacists. 4th Edition, Bethesda, MD; 2009.
- Jorgensen J.H., Ferraro M.J. *Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices*. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49:1749-1755.

### Interpretación de los resultados de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos

Una forma de interpretar los resultados de las pruebas de susceptibilidad consiste en establecer las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) para las combinaciones comunes de patógeno-antibiótico (es decir, microorganismo-medicamento). Una vez que se establece la CMI para el antibiótico, se pueden utilizar puntos de quiebre para predecir la probabilidad de éxito clínico a partir de las características del crecimiento in vitro de la combinación microorganismo-medicamento.

Los puntos críticos se establecen en función de la asimilación de cantidades moderadas a grandes de CMI in vitro para poblaciones de bacterias de tipo silvestre (a diferencia de la incorporación de bacterias con resistencia adquirida o seleccionada); la evaluación de cómo se comporta el antimicrobiano en un animal y cómo el antimicrobiano inhibe el microorganismo específico en el sitio de la infección; y el estudio del resultado clínico de las infecciones cuando se utiliza el antimicrobiano.

Fuente:

- Turnidge, John, and David Paterson. 2007. *Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints*. *Clinical Microbiology Reviews* 20 (3): 391-408.

Los puntos críticos se validan para una especie (animales o seres humanos), un sitio específico de infección, un patógeno específico y un medicamento específico, y no existen para todas las enfermedades en todas las especies animales. La extrapolación de los puntos críticos de susceptibilidad de datos humanos o de una especie animal a otra, o a otra enfermedad puede causar el fracaso del tratamiento con antibióticos.

### Presentación de los resultados de las pruebas de susceptibilidad

Según el método de prueba, los puntos críticos se expresan ya sea como una concentración (en miligramos por litro – mg/L o microgramos por mililitro – µg/ml) o un diámetro de zona (en milímetros – mm). En este ejemplo de *Mannheimia haemolytica* proveniente de un pulmón bovino, se presentan algunos antimicrobianos y sus puntos críticos. S, M, y R se definen como susceptible (S), moderado (M), o resistente (R). Según se define en el documento M31-A3 del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) de 2008:

- “Susceptible: implica que una infección producida por la cepa bacteriana analizada puede ser tratada adecuadamente con el régimen de dosificación de un agente antimicrobiano recomendado para dicho tipo de infección y especie animal a menos que se indique otra cosa”.
- “Moderado: implica que una infección producida por la cepa bacteriana puede ser tratada adecuadamente en sitios del cuerpo en los cuales los medicamentos se encuentran fisiológicamente concentrados” (por ejemplo, quinolonas y β-lactámicos en la orina) “o cuando se puede utilizar una dosis alta de medicamento” (por ejemplo, β-lactámicos);
  - Esta clasificación ofrece una ‘zona intermedia’ debido a las variaciones aleatorias menores que se pueden producir en las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos en las que un antibiótico resulta susceptible en una prueba y resistente en otra. El CLSI afirma que “una ‘zona intermedia’ debería evitar que factores técnicos menores no controlados causen discrepancias importantes en las interpretaciones”.
- “Resistente: La cepa bacteriana no se inhibe por las concentraciones que generalmente se obtienen del agente con los programas normales de dosificación; y/o una disminución en el rango en el que mecanismos específicos de resistencia microbiana son probables (por ejemplo, β-lactámicos), y la eficacia clínica en los estudios de tratamiento no ha sido confiable”.

#### Pulmón bovino: *Mannheimia haemolytica*

| Antimicrobiano              | CMI _g/ml |   |
|-----------------------------|-----------|---|
| Ampicilina                  | <= 0.25   | S |
| Ceftiofur                   | 0.50      | S |
| Clindamicina                | 8.0       | R |
| Danofloxacina               | <= 0.12   | S |
| Espectinomicina             | 16.00     | S |
| Florfenicol                 | 0.50      | S |
| Oxitetraciclina             | <= 0.50   | S |
| Penicilina                  | <= 0.12   | S |
| Sulfadimetoxina             | > 256.00  | R |
| Trimetoprima/Sulfametoxazol | <= 2.00   | M |
| Tulatromicina               | 2.00      | S |

Fuente:

- CLSI. 2008. *Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals; Approved Standard – Third Edition*. Documento M31-A3 del CLSI. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

## Revisión de Conocimientos N° 2

**En una prueba de susceptibilidad de difusión en disco, el disco con el mayor diámetro de zona de inhibición indica el antibiótico en particular que se debería seleccionar para tener la mejor posibilidad de éxito contra dicho microorganismo.**

- Verdadero
- Falso

**Las respuestas se encuentran en el apéndice**

## Farmacocinética y farmacodinamia

La comprensión y la interpretación de la farmacocinética (FC) y la farmacodinamia (FD) de un antibiótico específico son importantes cuando se considera el uso no previsto en la etiqueta o si es probable que el patógeno posea mecanismos de resistencia. El uso no previsto en la etiqueta es el uso de un medicamento de cualquier forma distinta a lo que aparece en la etiqueta, lo cual por definición hace referencia a los documentos adjuntos. La comprensión de la FC y la FD de un antibiótico permite que un médico veterinario elabore el régimen de tratamiento óptimo para un animal: la frecuencia, la dosis, la duración y la vía en función del microorganismo previsto y el sitio de la infección.

Al utilizar un antibiótico según la descripción en la etiqueta para la especie y la indicación con la evaluación correspondiente de susceptibilidad, no es necesario modificar los regímenes de tratamiento en función de la FC y la FD. No obstante, tal como se describe anteriormente en los puntos críticos, no se dispone de información para cada sitio de infección en cada especie animal; por consiguiente, la comprensión de los parámetros FC/FD es fundamental para el éxito del resultado clínico.

Fuente:

- Rybak, M. 2006. *Pharmacodynamics: Relation to antimicrobial resistance*. The American Journal of Medicine 119 (6 Suppl 1): S37-44.

## Farmacocinética

La farmacocinética (FC) describe la concentración del medicamento en el cuerpo con el transcurso del tiempo. Este curso depende de:

- La absorción del medicamento: la entrada de un medicamento al torrente sanguíneo desde el lugar de administración;
- La distribución: el movimiento de un medicamento hacia y desde la sangre y distintos tejidos del cuerpo;
- El metabolismo: la modificación química de un medicamento por el cuerpo; y
- La excreción: la eliminación de un medicamento del cuerpo.

Fuente:

- Martinez, M.N. U.S. Food and Drug Administration. *Applying Pharmacokinetics in Veterinary Pharmaceuticals Regulation*. Consultado el 03.12.11 en: [http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/FDAVeterinarian Newsletter/ucm088944.htm](http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/FDAVeterinarianNewsletter/ucm088944.htm).

## Farmacodinamia

La Farmacodinamia (FD) es la habilidad que tiene un antibiótico de inhibir el organismo específico en el sitio de la infección. Se determina mediante la interacción entre:

- La FC del antibiótico;
- La susceptibilidad bacteriana;
- El mecanismo de acción del antibiótico; y
- El microambiente tisular en el sitio de la infección.



## Clases de agentes antibióticos según la FC/FD

Frecuentemente la farmacocinética y la farmacodinamia se combinan para crear el término FC/FD. Cuando se relaciona con un antibiótico específico, el término representa la relación entre las variables de FC y la inhibición o eliminación bacteriana en el animal. Además, la FC/FD están relacionadas con el resultado clínico. Según los perfiles FC/FD de los estudios in vitro, los agentes antibióticos se suelen dividir en dos grupos:

| Clases de agentes antibióticos según la FC/FD   |   |  |                                 |
|---|---|--|---------------------------------|
| Perfil FC/FD  | Agentes antibióticos  | Objetivo del tratamiento               | Parámetro FC/FD                 |
| 1) Concentración dependiente  | Fluoroquinolonas<br>Aminoglucósidos<br>Metronidazol                                     | Maximizar las concentraciones          | $AUC_{24}/CMI$<br>$C_{max}/CMI$ |
| 2) Tiempo dependiente con supresión mínima o no persistente del crecimiento bacteriano después de la exposición | Beta-lactámicos (incluyendo penicilinas, cefalosporinas, carbapenemas y monobactámicos) | Maximizar la duración de la exposición | $T > CMI$                       |

AUC = área debajo de la curva;  $C_{max}$  = concentración máxima; T = tiempo

Con **agentes antibióticos concentración-dependientes** tales como las fluoroquinolonas, la eliminación bacteriana se hace más rápida y profunda con concentraciones crecientes del medicamento. Para maximizar la eficacia de los antibióticos dependientes de la dosis se aumenta la dosis pero se mantiene la misma frecuencia de la dosificación.

Con **agentes antibióticos tiempo-dependientes** tales como los beta-lactámicos, lo que importa es el tiempo por encima de la CMI; un aumento importante de la concentración del medicamento no necesariamente aumenta la eficacia. Para maximizar la eficacia de los agentes antibióticos tiempo-dependientes, posiblemente se deba aumentar la frecuencia de la dosificación.

Para otros grupos de antibióticos, los datos que respaldan el uso de un parámetro único para optimizar las relaciones FC/FD no son tan claros como los datos para los beta-lactámicos, las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos. Algunos datos sugieren que muchos de los antibióticos en los grupos de los macrólidos, las tetraciclinas, las lincosamidas, los péptidos cíclicos, las oxazolidinonas y las sulfas potenciadas pertenecen a la categoría de agentes dependientes del tiempo, pero se deberá recopilar información adicional para confirmar estas suposiciones.

### Fuentes:

- Owens, R., Shorr, A. 2009. Rational dosing of antimicrobial agents: Pharmacokinetic and pharmacodynamic strategies. American Journal of Health-System Pharmacy 66 (12 Suppl 4): S23-30.
- Turnidge, J., Paterson, D. 2007. Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints. Clinical Microbiology Reviews 20 (3): 391-408, tabla de contenidos.

## Revisión de Conocimientos N° 3

Según los perfiles FC/FD, los agentes antibióticos se suelen dividir en grupos. Seleccione **TODOS** los enunciados correctos a continuación.

- A. Las fluoroquinolonas son antibióticos concentración dependientes
- B. Los aminoglucósidos son antibióticos concentración dependientes
- C. Los macrólidos son antibióticos concentración dependientes
- D. Los beta-lactámicos son antibióticos tiempo dependientes

Las respuestas se encuentran en el apéndice

## Interpretando la etiqueta de un medicamento

La elaboración de un régimen en función del perfil FC/FD de un antibiótico ofrece una terapia específica para el paciente y el patógeno, y tiene el potencial para hacer que la terapia antibiótica sea más eficaz. Resulta importante comprender como leer la etiqueta de un medicamento para hacer la selección más adecuada de un medicamento. A continuación se encuentra un ejemplo de un antibiótico concentración-dependiente que muestra cómo están ilustrados los parámetros FC/FD importantes en la etiqueta de un medicamento con definiciones e interpretaciones a continuación.

| <b>Parámetros farmacocinéticos que reflejan las concentraciones totales del medicamento en plasma (media <math>\pm</math> desviación estándar) después de una administración subcutánea de 4.0mg/kg en el tercio medio o en la base de la oreja en bovinos de carne.</b> |  |  |
|--|--|--|
| <b>Parámetros farmacocinéticos</b>   | <b>MEDIA <math>\pm</math> SD<sup>1</sup></b> |  |
|  | <b>Bovinos de carne tercio de la oreja</b>   | <b>Bovinos de carne base de la oreja</b> |
| Vida media de eliminación plasmática terminal, $T_{1/2}$ (h)   | 68.4 $\pm$ 12.8                              | 43.4 $\pm$ 11.5                          |
| AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )   | 402 $\pm$ 78.4                               | 435 $\pm$ 70.3                           |
| Tiempo de concentración máxima, $T_{\text{max}}$ (h)   | 13.0 $\pm$ 8.5                               | 20.0 $\pm$ 9.3                           |
| Concentración máxima, $C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )   | 8.5 $\pm$ 3.01                               | 8.9 $\pm$ 2.31                           |
| $Vd_{\text{ss}}$ (L/kg)  | 0.125 $\pm$ 0.01                             | 0.115 $\pm$ 0.02                         |
| $CL_{\text{total}}$ (mL/h/kg)  | 0.83 $\pm$ 0.11                              | 0.80 $\pm$ 0.13                          |

<sup>1</sup>SD= Desviación estándar

Descripción e interpretación de los parámetros FC/FD importantes:

- $T_{1/2}$ 
  - La vida media de eliminación plasmática aparente ( $T_{1/2}$ ) es el tiempo que se requiere para que la concentración plasmática se reduzca a la mitad. La  $T_{1/2}$  es importante ya que duplicando la dosis (en este ejemplo, 8.0 mg/kg) duplica la  $C_{\text{max}}$  (17.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) y agrega una  $T_{1/2}$  (68.4 h o 43.4 h según el lugar de administración), pero no cambia la duración de la  $T_{1/2}$ .
- AUC
  - El área bajo la curva de concentraciones plasmáticas (AUC) es una medición de la exposición al medicamento en función del tiempo. Por ejemplo, AUC24 es la absorción del medicamento durante un período de 24 horas.
- $T_{\text{max}}$ 
  - El tiempo que tarda el medicamento en alcanzar la concentración plasmática máxima. En este ejemplo, 13 o 20 horas según el lugar de administración.
- $C_{\text{max}}$ 
  - La concentración máxima ( $C_{\text{max}}$ ) es la concentración máxima del medicamento en el plasma. En este ejemplo, 8.5  $\mu\text{g}/\text{ml}$  o 8.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$  según el lugar de la administración.
- $Vd$ 
  - El volumen de distribución es una medición de la distribución de un antibiótico en los tejidos.
- $CL_{\text{total}}$ 
  - La depuración o aclaramiento plasmático ( $CL_{\text{total}}$ ) es el volumen de plasma eliminado de un medicamento por unidad de tiempo (por hora en este ejemplo) e incluye la eliminación por el hígado y riñón; también se expresa en los animales por unidad de peso corporal.

### Parámetros FC/FD

Se ha demostrado que tres parámetros FC/FD predicen la eficacia de los antibióticos:

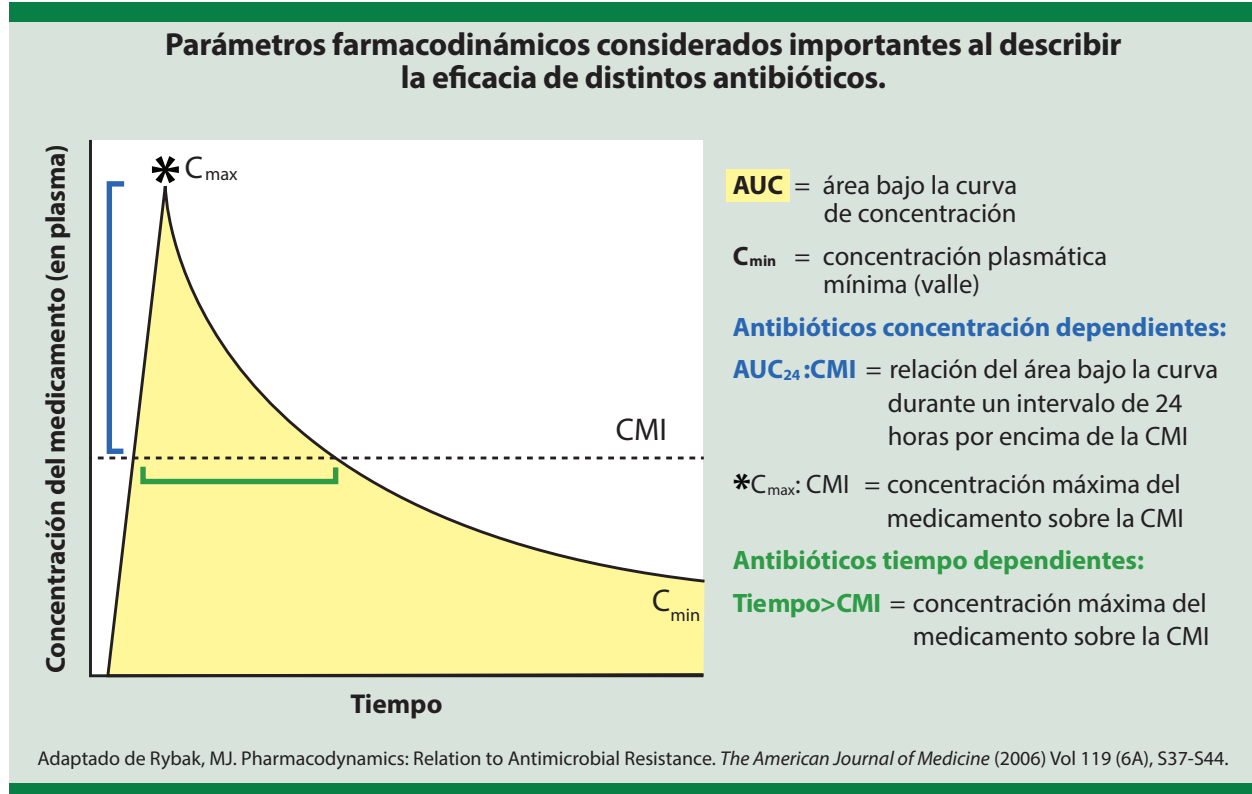
1. La relación de la concentración máxima en suero ( $C_{\text{max}}$ ) con la concentración mínima inhibitoria (CMI)
2. La relación del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas durante un intervalo de 24 horas (AUC24) con la CMI.

3. El porcentaje de tiempo durante un intervalo de dosificación en el que las concentraciones plasmáticas superan la CMI.

Fuente:

- Craig, W. A. 1998. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men*. *Clinical Infectious Diseases* 26:1-12.

La figura a continuación presenta estos tres parámetros FC/FD en forma esquemática.



### Probabilidad de éxito

El AUC tiene importancia clínica debido a que la probabilidad de éxito cuando se usan antibióticos concentración-dependientes (por ejemplo, fluoroquinolonas y aminoglucósidos) se predice mejor mediante  $AUC_{24}/CMI$ , con valores registrados más frecuentemente en el rango de 100 a 125. En el caso de los aminoglucósidos la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) debe ser entre 8 y 10 veces el valor de la CMI informado por el laboratorio para maximizar la eficacia. En cambio, la probabilidad de éxito cuando se usan antibióticos tiempo dependientes (por ejemplo, penicilina) depende del tiempo por encima de la CMI. En general, es adecuado superar la CMI entre 30 % y 50 % del intervalo interdosis en la mayoría de los agentes tiempo-dependientes en pacientes no debilitados.

Además de comprender el perfil FC/FD del antibiótico seleccionado, en la medicina veterinaria también resulta importante considerar otros factores determinantes al seleccionar un antibiótico, entre ellos:

1. El cumplimiento con la dosificación: vía y frecuencia
2. La conservación de los recursos: manipulación de los animales, tiempo y suministros para el tratamiento
3. La relación costo-beneficio
4. Limitando la toxicidad de la droga en el paciente (toxicidad renal por aminoglucósidos o toxicidad retinal en los gatos por fluoroquinolonas)

Fuente:

- McKellar, Q.A., S.F. Sanchez Bruni, and D.G. Jones. 2004. *Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of antimicrobial drugs used in veterinary medicine*. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 27 (6): 503-14.

### Ejemplo de cómo calcular la administración de un antibiótico

Usted está tratando una pioderma en un paciente canino. Según el prospecto (etiqueta del medicamento) de su fluoroquinolona preferida (un antibiótico concentración-dependiente), la CMI promedio para *Staphylococcus pseudintermedius* sensible aparece como 0.25 µg/ml. La etiqueta del medicamento también informa que después de una dosis oral de 2.5mg/kg, la concentración tisular máxima en la piel es de 0.66 µg/g del tejido. Su meta de concentración es de 8-10x CMI.

**0.25 µg/ml**  
**x 8.00**  

---

**2.00 µg/ml**  
**Meta de concentración**

**2.00 µg/ml** → **2.00 µg/ml**  
**÷ 0.66 µg/g**  

---

**≈ 3.00 veces**  
**Dosis de la etiqueta para obtener las concentraciones esperadas en tejidos**

**3.00 x 2.50 mg/kg = 7.50 mg/kg**  
**Meta de dosis oral**

### Revisión de Conocimientos N° 4

En la etiqueta de un medicamento se pueden encontrar cuatro parámetros FC/FD importantes. Una el parámetro correcto con la descripción correcta.

- |                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>A.</b> AUC                 | <b>1.</b> Concentración plasmática máxima del medicamento                              |
| <b>B.</b> CL <sub>total</sub> | <b>2.</b> Una prueba del grado de absorción del medicamento                            |
| <b>C.</b> C <sub>max</sub>    | <b>3.</b> Indica la rapidez de eliminación del medicamento del plasma                  |
| <b>D.</b> T <sub>1/2</sub>    | <b>4.</b> Tiempo necesario para que la concentración en el plasma disminuya a la mitad |

Las respuestas se encuentran en el apéndice.

### Regulación federal y estatal de los antibióticos

Existen regulaciones a nivel estatal y federal de los antibióticos y sobre su uso en animales.

La regulación federal de los antibióticos se realiza a través de la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE.UU. del Centro de Medicina Veterinaria (CVM, por sus siglas en inglés). El CVM autoriza todos los antibióticos que se utilizan en animales. El CVM autoriza los antibióticos para cuatro usos y como uno de tres tipos para la comercialización:

Usos:

1. Tratamiento de enfermedades: medicamento administrado únicamente a animales que muestran signos clínicos de enfermedad;
2. Control de enfermedades: medicamento administrado a un grupo de animales cuando una proporción de los animales en el grupo manifiestan signos clínicos de enfermedad;
3. Prevención de enfermedades: medicamento administrado a un grupo de animales que no manifiestan signos clínicos de enfermedad, en una situación en la que es probable que aparezca una enfermedad si no se administra el medicamento; y
4. Fines de aumento del crecimiento o de la producción\*: medicamento administrado, por lo general a través del alimento o el agua, a animales sanos en crecimiento para promover un aumento mayor del peso corporal durante un plazo definido o mejorar la conversión de alimento a peso corporal.

\*La FDA propuso cambios a este uso en abril de 2012. Consulte la sección siguiente para obtener más explicaciones.

Tipos (se ofrece más información sobre cada uno de estos más adelante):

1. De venta libre (OTC, por sus siglas en inglés)
2. Bajo receta del veterinario (Rx)
3. Bajo el decreto veterinario para uso en alimentos (VFD)\*\*

\*\*La FDA propuso cambios a este tipo en abril de 2012. Consulte la sección siguiente para obtener más explicaciones.

Fuente:

- William Flynn, DVM, FDA Centro de Medicina Veterinaria, comunicación personal, 13 de octubre de 2011

### Cambios propuestos por la FDA, Abril de 2012

La Guía para la industria N° 209 sobre “El uso prudente de medicamentos antimicrobianos de importancia clínica en animales destinados al consumo” publicada el 13 de abril de 2012 analiza los esfuerzos para utilizar los antimicrobianos de importancia clínica tan prudentemente como sea posible para minimizar el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos y mantener su eficacia en seres humanos y animales. La FDA ha propuesto dos principios adicionales para tratar este tema: 1) El uso de medicamentos antimicrobianos de importancia clínica en animales destinados al consumo se debe limitar a aquellos usos que se consideran necesarios para garantizar la salud animal. La FDA considera que el uso de antimicrobianos de importancia clínica en el alimento y el agua con fines productivos no es prudente; y 2) El uso de medicamentos antimicrobianos de importancia clínica en animales destinados al consumo se debe limitar a aquellos usos que incluyen asesoramiento o supervisión de un médico veterinario. La Guía para la industria N° 209 se encuentra disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM216936.pdf>

La FDA recomienda el cumplimiento **voluntario** de la industria farmacéutica para pasar de la venta libre a la directiva veterinaria en el caso de medicamentos usados en alimentos y de la venta libre a la venta bajo receta en el caso de los medicamentos usados en el agua. Los detalles completos se describen en la Guía para la industria N° 213, “Nuevos medicamentos animales y nuevas combinaciones medicamentosas administradas en o sobre el alimento medicado o el agua para beber de los animales destinados al consumo. Recomendaciones para la industria farmacéutica para adecuar voluntariamente las condiciones de uso de los productos con la Guía para la industria N° 209”. La Guía para la industria N° 213 se encuentra disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM299624.pdf>

La regulación estatal del uso de antibióticos en los animales se realiza a través del Consejo Estatal de Medicina Veterinaria. Además, las leyes estatales de farmacia describen las recetas legales y la distribución de medicamentos. Los médicos veterinarios deben conocer y cumplir las leyes y normas dentro de los estados en los cuales están matriculados.

1. Tratamiento de enfermedades
2. Control de enfermedades
3. Prevención de enfermedades
4. Mejoramiento del crecimiento o la producción

1. De venta libre
2. Bajo receta del veterinario (Rx)
3. Bajo el decreto veterinario para uso en alimentos (VFD)

## Relación veterinario-cliente-paciente (RVCP)

La relación veterinario-cliente-paciente (RVCP) es la base de la interacción entre los médicos veterinarios, sus clientes y sus pacientes. Sin una RVCP, la comercialización y el uso (previsto en la etiqueta o no) de **medicamentos recetados** no son éticos ni legales bajo la mayoría de las leyes estatales. Además, siempre se requiere una RVCP definida a nivel federal cuando se utiliza un medicamento aprobado para animales o seres humanos, **de forma no prevista en la etiqueta, en animales.**



Según la definición en la Parte 530.3 del Título 21 del Código de Reglamentos Federales, una relación válida veterinario-cliente-paciente para el uso de un medicamento no previsto en la etiqueta es aquella en la que:

- Un médico veterinario acepta la responsabilidad de tomar decisiones médicas relacionadas con la salud de un animal y la necesidad del tratamiento médico, y el cliente (el dueño del animal u otro cuidador) acepta cumplir con las instrucciones del médico veterinario;
- El médico veterinario tiene conocimientos suficientes de los animales para ofrecer mínimamente un diagnóstico presuntivo o general sobre la condición médica de los animales; y
- El médico veterinario profesional se encuentra disponible para el seguimiento en caso de reacciones adversas o fracaso del régimen terapéutico. Este tipo de relación sólo puede existir cuando el médico veterinario ha atendido a los animales recientemente y está familiarizado con el mantenimiento y cuidado debido a que los ha examinado por visitas médicas previas apropiadas y oportunas al establecimiento donde se encuentra el animal.

Fuentes:

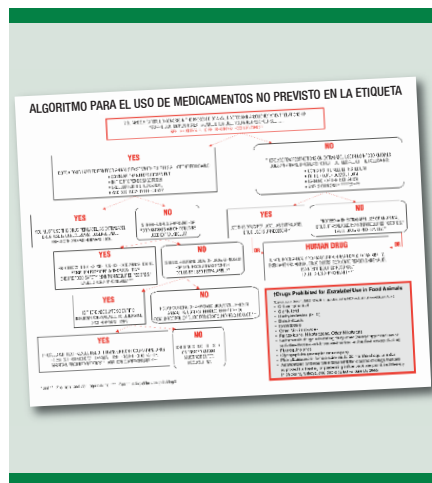
- *Código de Reglamentos Federales, Título 21, Sección 530.3, consultado el 4 de enero de 2012 en: [http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx\\_04/21cfr530\\_04.html](http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_04/21cfr530_04.html)*
- *Requisitos para recetas en la RVCP, Asociación Americana de Medicina Veterinaria, actualizado en enero de 2012, consultado el 17 de mayo de 2012 en: [http://www.avma.org/advocacy/state/issues/VCPR\\_and\\_prescriptions.asp](http://www.avma.org/advocacy/state/issues/VCPR_and_prescriptions.asp).*

## Condiciones generales para el uso no previsto de medicamentos bajo AMDUCA

La Ley de Clarificación del Uso de Medicamentos Veterinarios (AMDUCA), aprobada en 1994, permite que los médicos veterinarios receten algunos medicamentos autorizados para usos no previstos en la etiqueta, bajo condiciones establecidas.

Las situaciones en las que se puede considerar un uso no previsto en la etiqueta incluyen cuando:

- No existe un medicamento animal autorizado para el uso previsto;
- Existe un medicamento animal autorizado para el uso previsto, pero no en la concentración o forma de dosificación requeridas;
- Se ha descubierto que el medicamento autorizado no resulta clínicamente eficaz cuando se usa según la etiqueta; o
- El uso previsto es en un animal no destinado al consumo; en ese caso se puede utilizar un medicamento humano autorizado aun cuando se disponga de un medicamento animal autorizado.



Se permite el uso no previsto en la etiqueta de un medicamento únicamente por indicación de un veterinario matriculado cuando existe una relación válida veterinario-cliente-paciente (RVCP) definida a nivel federal. Se permite el uso no previsto en la etiqueta únicamente en el caso de medicamentos animales y humanos autorizados por la FDA, y sólo para uso terapéutico y no con fines productivos. El uso no previsto en la etiqueta de un medicamento autorizado no puede causar la presencia de residuos de medicamentos en alimentos, que violen la norma y presenten un riesgo para la salud pública. La Ley de Clarificación del Uso de Medicamentos Veterinarios (AMDUCA) NO permite el uso no previsto en la etiqueta de alimentos medicados para animales bajo ninguna circunstancia. Todos los usos no previstos en la etiqueta deben cumplir con lo establecido en la Sección 530 del Título 21 del Código de Reglamentos Federales.

Fuente:

- Código de Reglamentos Federales, Título 21, Sección 530, consultado el 4 de enero de 2012 en: [http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx\\_10/21cfr530\\_10.html](http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_10/21cfr530_10.html)

La Asociación Americana de Medicina Veterinaria creó un algoritmo para el uso de medicamentos no previsto en la etiqueta (2007) que se puede consultar en: <https://www.avma.org/KB/Resources/Reference/Pages/AMDUCA2.aspx>

### Requisitos sobre registros de usos no previstos en la etiqueta

La FDA también tiene requisitos específicos sobre el registro de datos sobre usos no previstos en la etiqueta. El médico veterinario debe llevar registros que incluyan:

- El nombre establecido del medicamento y su ingrediente activo, o si estuviera formulado en base a más de un ingrediente, el nombre establecido de cada ingrediente;
- La enfermedad tratada;
- La especie animal tratada;
- La dosis administrada;
- La vía de administración;
- La duración del tratamiento;
- La cantidad de animales tratados;
- La identificación del animal
  - En las prácticas en animales destinados al consumo, la identificación puede ser en función del grupo, el rebaño, la manada o el cliente; y
- Los tiempos o períodos de retiro o supresión, resguardo o desecho para la carne, la leche, los huevos o cualquier producto alimenticio proveniente de los animales tratados.

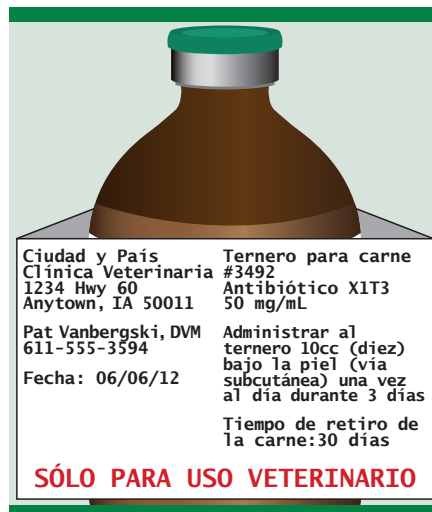


El veterinario debe conservar estos registros durante **al menos dos años** según lo dispuesto por la ley federal. Los requisitos estatales sobre el mantenimiento de registros pueden tener mayor duración. Estos registros deben estar a disponibilidad del personal designado por la FDA en cualquier momento razonable para su copia y verificación.

### Requisitos sobre registros de usos no previstos en la etiqueta

Existen requisitos de etiquetado para el uso no previsto de medicamentos. La etiqueta debe presentar la siguiente información:

- Nombre y dirección del veterinario que expide la receta (y la farmacia si se vendiera de esa manera);
- Nombre establecido del medicamento o si estuviera formulado en base a más de un ingrediente activo, el nombre establecido de cada ingrediente;
- Instrucciones de uso que incluyan la clase/especie o identificación del animal o manada, rebaño, corral, lote u otro grupo de animales que reciban tratamiento, y en el que se pretenda usar el medicamento; la dosis, frecuencia y vía de administración, y la duración del tratamiento;
- Identificación del animal (individual para animales de compañía o de grupo/corral para animales destinados al consumo según sea establecido);
- Intervalos de espera; y
- Todas las advertencias (por ejemplo, no utilizar en caballos destinados al consumo humano).



### Uso de medicamentos humanos autorizados en animales destinados al consumo

Cuando se considera el uso no previsto de un medicamento humano autorizado en animales destinados al consumo; el médico veterinario que expide la receta:

- Debe contar con una razón terapéutica para el uso;
- No podrá usar un medicamento autorizado para seres humanos de forma no prevista en la etiqueta si se puede utilizar un medicamento veterinario autorizado para el uso en una especie animal destinada al consumo; y
- Debe tomar las medidas necesarias para garantizar que el animal y los alimentos derivados del mismo no ingresen al suministro humano de alimentos si no se dispone de información científica sobre el aspecto de la seguridad en la alimentación humana al utilizar el medicamento en animales destinados al consumo.

Antes de recetar o entregar un medicamento autorizado en seres humanos o animales para un uso no previsto en la etiqueta en animales destinados al consumo, el médico veterinario debe:

- Realizar un diagnóstico y un análisis cuidadoso de las enfermedades para las cuales se usará el medicamento;
- Brindar un cálculo con fundamento científico del intervalo de retiro de la leche, la carne, los huevos u otros productos comestibles provenientes del animal tratado (el médico veterinario podrá obtener esta información, en el contexto de una RVCP, de distintas fuentes, entre ellas literatura científica, universidades o la Base de Datos para la Prevención de Residuos en Animales destinados al Consumo (FARAD)\*);
- Asegurarse de preservar la identidad del animal o los animales tratados; y
- Tomar medidas para que se cumplan los plazos asignados para el retiro y para que no aparezcan residuos ilegales de medicamentos en los animales destinados al consumo que recibieron un tratamiento no previsto en la etiqueta.

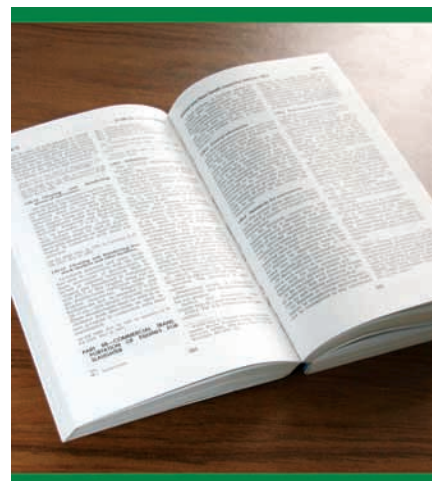


\*La Base de Datos para la Prevención de Residuos en Animales destinados al Consumo (FARAD) es un proyecto nacional cooperativo patrocinado por el USDA, cuya principal misión consiste en prevenir o reducir los residuos ilegales de medicamentos, pesticidas y otras sustancias químicas en los alimentos de origen animal. El sitio de la FARAD en internet, [www.farad.org](http://www.farad.org), contiene boletines para consultar recomendaciones sobre tiempos de retiro; además, los usuarios pueden enviar una pregunta o recibir sugerencias relacionadas con los intervalos de retiro de los medicamentos.

### Medicamentos prohibidos por la FDA para uso no previsto en la etiqueta en animales destinados al consumo

La FDA también mantiene una lista de medicamentos, no limitada a antibióticos, que están prohibidos para el uso no previsto en la etiqueta en animales destinados al consumo (21CFR530.41). Hasta el 5 de abril de 2012 esta lista incluía:

1. Cloranfenicol
2. Clenbuterol
3. Dietilestilbestrol (DES)
4. Dimetridazol
5. Ipronidazol
6. Otros nitroimidazoles
7. Furazolidona
8. Nitrofurazona
9. Sulfonamidas en el ganado lechero lactante
10. Fluoroquinolonas
11. Glucopéptidos
12. Fenilbutazona en vacas lecheras de 20 meses de vida o más.
13. Cefalosporinas (sin incluir la cefapirina) en el ganado bovino, los cerdos, los pollos o los pavos:
  - i. Para la prevención de enfermedades;
  - ii. En dosis, frecuencias, duraciones o por vías de administración no autorizadas; o
  - iii. Si el medicamento no está autorizado por esa especie y clase de producción.
14. Los siguientes medicamentos o clases de medicamentos, que están autorizados para el tratamiento o la prevención de la influenza A, están prohibidos para un uso no previsto en la etiqueta en pollos, pavos y patos: los adamantanos y los inhibidores de la neuraminidasa



#### Fuentes:

- *Título 21 del Código de Reglamentos Federales, Parte 530.41 Medicamentos prohibidos para el uso no previsto en la etiqueta en animales. Consultado el 15 de noviembre de 2011 en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=530.41>*
- *Registro Federal Volumen 77, Número 4, 6 de enero de 2012, páginas 735-745 consultado el 16 de abril de 2012 en: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-01-06/html/2012-35.htm>*



## Revisión de Conocimientos N° 5

**Una relación válida veterinario-cliente-paciente incluye todos los siguientes EXCEPTO:**

- A.** Un médico veterinario acepta la responsabilidad de tomar decisiones médicas relacionadas con la salud de los animales y la necesidad del tratamiento médico
- B.** El cliente acepta seguir las instrucciones del médico veterinario
- C.** Existe un diagnóstico confirmado
- D.** El médico veterinario profesional se encuentra disponible para el seguimiento
- E.** El médico veterinario atendió a los animales recientemente y tiene información directa acerca de su mantenimiento y cuidado

**Las respuestas se encuentran en el apéndice**

### Antimicrobianos en alimentos

Los medicamentos animales que se administran en o sobre el alimento animal y que requieren la supervisión de un veterinario profesional son regulados por la FDA bajo el decreto veterinario para uso en alimentos (VFD). El VFD fue establecida por el Congreso como parte de la Ley de Disponibilidad de Medicamentos Veterinarios de 1996 (AADA, por sus siglas en inglés). Antes de ADAA, todo el alimento medicado para animales era de venta libre. La posibilidad de producir una directiva para uso en alimentos permite que los médicos veterinarios le otorguen un estatus similar al de una receta a algunos medicamentos veterinarios cuando se usan en o sobre el alimento animal.

“Las normas de la FDA en el Título 21 del Código de Reglamentos Federales (CFR, por sus siglas en inglés), Parte 558.3 (b) (7) definen la directiva veterinaria para uso en alimentos’ como una declaración escrita emitida por un veterinario matriculado en el transcurso de su práctica profesional que indica el uso de un medicamento regulado bajo el VFD en o sobre el alimento para el animal. Esta declaración escrita autoriza al cliente a obtener y usar el medicamento regulado bajo el VFD en o sobre el alimento animal para tratar a los animales del cliente, únicamente de acuerdo con las indicaciones de uso aprobadas o catalogadas por la FDA. También se hace referencia al decreto veterinario para uso en alimentos como orden VFD”.



*Fuente:*

- *Guía para la industria N° 120 del Centro de Medicina Veterinaria de la FDA, Norma sobre la directiva veterinaria para uso en alimentos. Preguntas y respuestas. Guía final. 26 de marzo de 2009. Consultado en: <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM052660.pdf>*

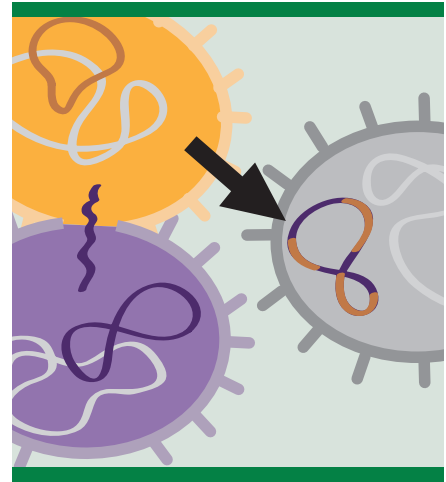
Cuando se presenta una nueva aplicación de un medicamento veterinario al Centro de Medicina Veterinaria de la FDA para su autorización, la división correspondiente de revisión establece si el medicamento será de venta libre, recetado (no para uso en alimentos) o regulado bajo el VFD (para uso en alimento animal). La lista de medicamentos regulados por el VFD cambia con el paso del tiempo con estas nuevas autorizaciones. Para obtener información actualizada sobre el VFD, consulte el sitio de la FDA en Internet: <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/DevelopmentApprovalProcess/ucm071807.htm>

Para obtener más información sobre el decreto veterinario para uso en alimentos (VFD), consulte:

- FDA Guidance for Industry #120: Veterinary Feed Directive Regulation Questions and Answers, Final Guidance, March 2009 <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM052660.pdf>
- U.S. Code Title 21, Chapter 9, subchapter V, Part A, 354 Veterinary feed directive drugs (Feb 2010): [http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/usc.cgi?ACTION=RETRIEVE&FILE=\\$\\$xa\\$\\$busc21.wais&start=918350&SIZE=5135&TYPE=PDF](http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/usc.cgi?ACTION=RETRIEVE&FILE=$$xa$$busc21.wais&start=918350&SIZE=5135&TYPE=PDF)
- Title 21 Code of Federal Regulations, Part 558, Veterinary Feed Directive; Draft Text for Proposed Regulation, April 13, 2012: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-04-13/pdf/2012-8844.pdf>

## Resistencia a los antimicrobianos

Los microbios (bacteria, virus, hongos o parásitos) son microorganismos vivos que se adaptan a su medioambiente y cambian para asegurar su supervivencia. La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es la capacidad de un microbio de crecer en presencia de una sustancia química que normalmente mataría al microbio o limitaría su crecimiento. Los microorganismos resistentes son capaces de sobrevivir a pesar de la presencia de antimicrobianos, tales como los antibióticos, los antivirales, los antifúngicos y los antimaláricos. Algunos antimicrobianos están perdiendo su eficacia después de más de 50 años de uso extendido.



Los microbios cambian su constitución genética lo que permite que los sobrevivientes pasen estos nuevos genes a sus descendientes, y en algunos casos a microbios cercanos. La progenie de los sobrevivientes se convertirá rápidamente en el tipo dominante a través de la población microbiana. Esto garantiza que la población de microbios resistentes persista y hace que la eliminación de las infecciones resulte más difícil.

El desarrollo de resistencia a los antimicrobianos no es nuevo ni inesperado. Una vez que se introducen los antimicrobianos, la resistencia surge tal como queda demostrado desde el primer uso en seres humanos y animales. Tanto causas naturales como presiones sociales empujan a los microbios a adaptarse constantemente en un esfuerzo por evitar los antimicrobianos desarrollados para matarlos.

### Fuentes:

- Besser, T. *Mechanisms of Antimicrobial Resistance*, American Association of Bovine Practitioners Annual Meeting, 2011.
- Flynn, W. *FDA Activities and AMR Policies*, American Association of Bovine Practitioners Annual Meeting, 2011.

La descripción de los mecanismos de RAM está fuera del alcance de este módulo, y por consiguiente se ofrecen recursos confiables a continuación para obtener más conocimientos. En un sentido general, la RAM puede aparecer de manera intrínseca\* o ser adquirida\*\*. El uso inadecuado de medicamentos, incluyendo la mala selección de antibióticos, la dosis, la duración del tratamiento, la vía de administración y el cumplimiento en animales y seres humanos, crean condiciones favorables para el surgimiento y la propagación de microorganismos resistentes.

\*La resistencia antimicrobiana intrínseca aparece cuando las bacterias poseen naturalmente características estructurales o funcionales que resisten la actividad de un agente antibiótico específico. Esto puede suceder si el microorganismo carece de estructuras o centros de unión específicos o produce una enzima que inactiva el medicamento. Por ejemplo, los micoplasmas carecen de una pared celular y por lo tanto los antibióticos que apuntan a la pared celular tales como las penicilinas y las cefalosporinas no son eficaces contra el micoplasma. Fuente: Resistencia intrínseca, Sitio educativo sobre resistencia antimicrobiana para estudiantes de veterinaria. Universidad Estatal de Michigan. Consultado el 21.05.12 en: <http://amrls.cvm.msu.edu/microbiology/molecular-basis-for-antimicrobial-resistance/intrinsic-resistance>

\*\*La resistencia adquirida ocurre cuando una bacteria específica (no todas las cepas o subpoblaciones) sufre una mutación espontánea de un gen o una transferencia horizontal de genes (que se produce por transformación, transducción o conjugación). Fuente: Resistencia adquirida, Sitio educativo sobre resistencia antimicrobiana para estudiantes de veterinaria. Universidad Estatal de Michigan. Consultado el 21.05.12 en: <http://amrls.cvm.msu.edu/microbiology/molecular-basis-for-antimicrobial-resistance/acquired-resistance>

El uso acertado de los antibióticos puede ayudar a combatir la aparición de la RAM. El uso acertado apunta al patógeno primario, y reconoce que otros patógenos también están expuestos al antibiótico. El uso acertado también implica conocer o ser capaz de predecir la CMI del patógeno específico y seleccionar el antibiótico apropiado, la dosis, la duración del tratamiento, la vía y la frecuencia.

Para obtener más información sobre la RAM, consulte:

- Organización Mundial de la Salud, Nota descriptiva N° 194, Resistencia a los antimicrobianos, febrero de 2011, consultada el 15 de diciembre de 2011 en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/index.html>

- Departamento de Salud y Servicios Sociales de EE.UU., Institutos Nacionales de Salud, Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, Resistencia a los (medicamentos) antimicrobianos: antecedentes y un problema de salud en aumento. Última actualización el 12 de enero de 2012. Consultado el 20 de enero de 2012 en: <http://www.niaid.nih.gov/topics/antimicrobialResistance/Understanding/Pages/default.aspx>
- Tenover, F.C. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria. *American Journal of Medicine*. Vol. 119 (6A), junio de 2006.

## Control de residuos y resistencia a los antibióticos

El control de los residuos de antibióticos\* en la carne y los productos animales es crucial para el mantenimiento de un suministro seguro de alimentos y la protección de la salud pública. Asimismo, el control de la resistencia a los antimicrobianos tiene mayor importancia a medida que los medicamentos humanos pierden su eficacia con el paso del tiempo. Varias agencias federales tienen la responsabilidad de controlar estos dos tipos distintos de secuelas del uso de antibióticos en los animales.

\*Un residuo es un compuesto químico que se encuentra en los animales destinados al consumo y los productos derivados de huevos; entre estos compuestos se encuentran los medicamentos veterinarios autorizados (legales) y no autorizados (ilegales), los pesticidas, las hormonas y los productos ecológicos. Fuente: Planes de Muestreo Programado del Programa Nacional de Residuos de EE.UU. ("Libro Azul"), 2011: [http://www.fsis.usda.gov/PDF/2011\\_Blue\\_Book.pdf](http://www.fsis.usda.gov/PDF/2011_Blue_Book.pdf)



## Agencias federales que controlan los residuos

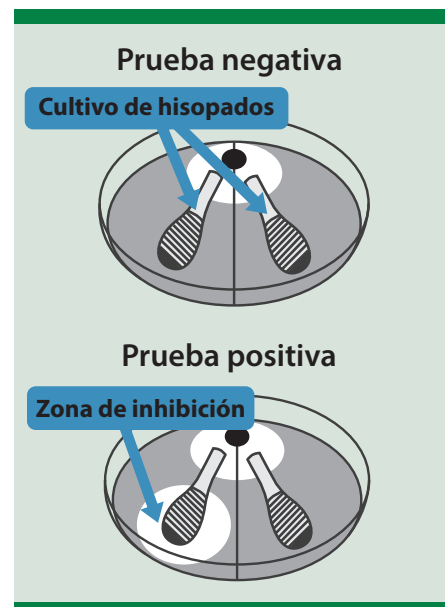
El Servicio de Inspección y Seguridad Alimentaria (FSIS, por sus siglas en inglés), del Departamento de Agricultura de EE.UU. (USDA) protege a los consumidores al garantizar que la carne, las aves y los productos derivados de los huevos inspeccionados por el USDA son sanos y seguros, están correctamente etiquetados y no contienen residuos ilegales de medicamentos. El FSIS trabaja con la Agencia de Protección Ambiental de EE.UU. (EPA, por sus siglas en inglés) y la FDA para alcanzar las metas del Programa Nacional de Residuos.

- La FDA establece los niveles de tolerancia a los medicamentos veterinarios en los alimentos (21CFR)
- La EPA establece los niveles de tolerancia a los pesticidas (40CFR)
- El FSIS hace cumplir los niveles de tolerancia

El Programa Nacional de Residuos proporciona un plan anual de muestreo programado para el análisis de compuestos químicos en productos de animales destinados al consumo y productos provenientes de los huevos que se producen a nivel nacional o que se importan a los Estados Unidos. El Libro Azul del Programa Nacional de Residuos de EE.UU. ofrece un resumen de los planes de muestreo y se puede consultar en: [http://www.fsis.usda.gov/Science/2011\\_Blue\\_Book/index.asp](http://www.fsis.usda.gov/Science/2011_Blue_Book/index.asp).

El muestreo nacional para detectar residuos en la carne se realiza de dos formas distintas:

1. Un muestreo programado de manera aleatoria de tejidos que se toman de animales destinados al consumo y que pasaron la inspección antemortem; y
2. Un muestreo realizado durante una inspección en la cual médicos veterinarios de Salud Pública tomaron muestras en el lugar, de animales sospechados de tener niveles de residuos químicos que violan la norma. El inspector seleccionará una carcasa para el muestreo en base a su juicio profesional y los criterios de salud pública descritos en las Directivas 10,800.1 y 10,220.3 del FSIS, entre ellos:
  - Síntomas de enfermedad animal;
  - Antecedentes del productor; o
  - Resultados del muestreo programado de manera aleatoria.



### Base de datos sobre residuos

El Sistema de Información sobre Infracciones relacionadas con Residuos (RVIS, por sus siglas en inglés) es una base de datos nacional e interinstitucional (FSIS, FDA, EPA y los estados) con información sobre infracciones relacionadas con los residuos en el ganado y las aves de corral que se faenan en EE.UU. Se publica semanalmente e incluye todo tipo de residuos (medicamentos, pesticidas, metales pesados). La base de datos se puede consultar en: <http://www.fsis.usda.gov/science/Chemistry/index.asp#nrp>

### Prevención de residuos

Uno de los recursos para los médicos veterinarios que deben tomar decisiones sobre usos no previstos en la etiqueta es la Base de Datos para la Prevención de Residuos en Animales destinados al Consumo (FARAD). Este proyecto nacional cooperativo patrocinado por el USDA tiene como misión principal la prevención o reducción de los residuos ilegales de medicamentos, pesticidas y otras sustancias químicas en los alimentos de origen animal. En el sitio de la FARAD se pueden consultar las recomendaciones relacionadas con los intervalos de espera de los medicamentos que se publican en los boletines de la FARAD. Si un medicamento de interés no aparece en la lista, se puede enviar un formulario electrónico para hacer una pregunta o solicitar asesoramiento. Para obtener más información consulte el sitio de la FARAD en internet en: [www.farad.org](http://www.farad.org).



### Agencias federales que controlan la resistencia

El Sistema Nacional de Monitoreo de la Resistencia a los Antimicrobianos (NARMS, por sus siglas en inglés) es un programa cooperativo entre la FDA, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y el USDA. El NARMS controla la susceptibilidad antimicrobiana entre las bacterias entéricas de los seres humanos, la carne de mercado y los animales destinados al consumo durante la faena. Cada agencia del NARMS publica un informe anual exhaustivo, y un Informe Ejecutivo anual integra los datos aislados y se publica en el sitio de la FDA en internet. Además, el programa colabora con sistemas similares en otros países, y trabaja para la coordinación internacional de los análisis e informes. Para más información, visite la siguiente página: <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/default.htm>

## Revisión de Conocimientos N° 6

**Una las siguientes agencias y los programas con su función correcta en la regulación de los antibióticos o el control de la resistencia antimicrobiana.**

- |                 |  |
|-----------------|--|
| <b>A.</b> FSIS  | <b>1.</b> Programa que controla la susceptibilidad antimicrobiana entre las bacterias entéricas de los seres humanos, la carne de mercado y los animales destinados al consumo |
| <b>B.</b> FDA   | <b>2.</b> Establece los niveles de tolerancia a los medicamentos veterinarios en los alimentos   |
| <b>C.</b> EPA   | <b>3.</b> Establece los niveles de tolerancia a los pesticidas   |
| <b>D.</b> FARAD | <b>4.</b> Proyecto cooperativo que previene o reduce los residuos ilegales de medicamentos, pesticidas y otras sustancias químicas en los alimentos de origen animal           |
| <b>E.</b> RVIS  | <b>5.</b> Garantiza que la carne, las aves y los productos derivados de los huevos inspeccionados por el USDA son seguros y no contienen residuos ilegales                     |
| <b>F.</b> NARMS | <b>6.</b> Base nacional interinstitucional de datos con información sobre infracciones relacionadas con los residuos en el ganado y las aves de corral que se faenan en EE.UU. |

**Las respuestas se encuentran en el apéndice**

## Manteniéndose actualizado con respecto a las regulaciones y problemas con los antibióticos

Ésta es una lista de recursos en internet que usted puede consultar para aprender más sobre la autorización de medicamentos antibióticos y su uso en animales, y cómo esto se relaciona con la seguridad y consideraciones de salud humana.

- U.S. Food and Drug Administration (FDA) <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/default.htm>
  - Políticas, surveillance systems, reports, FAQs, education, other resources
- Sitio de aprendizaje sobre la resistencia antimicrobiana, Universidad Estatal de Michigan, Universidad de Minnesota, y los CDC <http://amrls.cvm.msu.edu/>
  - Suite interactiva de materiales educativos en Internet destinada a la enseñanza y la promoción del uso prudente de los antibióticos en la agricultura animal y la medicina veterinaria
- Materiales del gobierno y de referencia científica de la AVMA <https://ebusiness.avma.org/EBusiness50/ProductCatalog/ProductCategory.aspx?ID=138>
  - Varios documentos descargables sobre el uso prudente de los antimicrobianos, el uso de medicamentos no previsto en la etiqueta, la eliminación de desechos farmacéuticos, las fórmulas magistrales, los productos biológicos y más
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) <http://www.cdc.gov/drugresistance/index.html>
  - Preguntas frecuentes, enfermedades/patógenos relacionados con la resistencia antimicrobiana, recursos sobre capacitación y pruebas de laboratorio, educación y campañas, sistemas de vigilancia
- Código de Reglamentos Federales, Título 21, Capítulo 1, Parte 530, Uso de medicamentos en animales no previsto en la etiqueta [http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx\\_10/21cfr530\\_10.html](http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_10/21cfr530_10.html)
- Base de Datos para la Prevención de Residuos en Animales destinados al Consumo (FARAD) [www.farad.org/](http://www.farad.org/)
  - FARAD es un proyecto nacional cooperativo patrocinado por el USDA, cuya principal misión consiste en prevenir o mitigar los residuos ilegales de medicamentos, pesticidas y otras sustancias químicas en los alimentos de origen animal.
  - Envíe una pregunta o reciba recomendaciones relacionadas con los intervalos de espera de un medicamento
  - Busque recomendaciones sobre los intervalos de espera publicadas en los boletines de la FARAD
- Libro Verde de la FDA: Medicamentos autorizados para uso en animales <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugProducts/ucm042847.html>
  - Un recurso actualizado mensualmente de los medicamentos autorizados por la FDA para su uso en animales, incluyendo los ingredientes activos de varios medicamentos, información de patentes y medicamentos retirados del mercado.
- Guía para la industria N° 120 de la FDA: Norma sobre la directiva veterinaria para uso en alimentos. Preguntas y respuestas. Guía final. Marzo de 2009 <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM052660.pdf>
- Guía para la industria N° 209 de la FDA: El uso prudente de medicamentos antimicrobianos de importancia clínica en animales destinados al consumo. <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM216936.pdf>
- Guía para la industria N° 213 de la FDA: Nuevos medicamentos animales y nuevas combinaciones medicamentosas administradas en o sobre el alimento medicado o el agua para beber de los animales destinados al consumo. Recomendaciones para los industria farmacéutica para adecuar voluntariamente las condiciones de uso de los productos con el borrador de la Guía para la industria N° 209 <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM299624.pdf>
- Temas legislativos relacionados con los medicamentos antimicrobianos (seguidos por la AVMA) [http://www.avma.org/advocacy/federal/regulatory/public\\_health/judicious\\_use\\_antimicrobial\\_drugs.asp](http://www.avma.org/advocacy/federal/regulatory/public_health/judicious_use_antimicrobial_drugs.asp)
  - La División de Relaciones Gubernamentales de la AVMA proporciona detalles sobre los distintos proyectos de ley que se están tratando en el Congreso.

- El Sistema Nacional de Monitoreo de la Resistencia a los Antimicrobianos (NARMS) se encuentra disponible en el sitio de la FDA en Internet: <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/default.htm>  
Sitio del USDA en Internet: <http://www.ars.usda.gov/Main/docs.htm?docid=6750>  
Sitio de los CDC en Internet: [www.cdc.gov/narms](http://www.cdc.gov/narms)
  - El NARMS es un sistema de control polifacético que ofrece datos a las autoridades reguladoras y a la comunidad médica veterinaria como ayuda para evaluar el riesgo asociado al uso de antimicrobianos en la producción de animales destinados al consumo
- Federación Nacional de Productores de Leche <http://www.nationaldairyfarm.com/residue-prevention.html>
  - Presenta el “Manual de prevención de residuos en la leche y la carne de vacas lecheras” con información relacionada con los residuos medicamentosos, los medicamentos autorizados y los formularios para el mantenimiento de registros
- Título 21 del Código de EE.UU., Alimentos y medicamentos, Capítulo 9, Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, Subcapítulo V, Medicamentos y dispositivos <http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/usc.cgi?ACTION=BROWSE&TITLE=21USCC9&PDFS=YES>

## Resumen

Este módulo introdujo los términos y conceptos necesarios para que los médicos veterinarios tomen decisiones informadas sobre la selección adecuada y el uso prudente de antibióticos en animales. Se presentaron los distintos beneficios y limitaciones de las opciones de pruebas de susceptibilidad a los antibióticos y de la correcta interpretación de la etiqueta de un medicamento. Existen muchas agencias involucradas en la regulación de los antibióticos, y el control de los residuos y la resistencia a los antibióticos. Una revisión de los componentes claves de la Ley de Clarificación del Uso de Medicamentos Veterinarios (AMDUCA) brindó información acerca del uso de medicamentos no previsto en la etiqueta. A medida que surja nueva información sobre el uso y la resistencia, utilice los recursos que se presentaron en este módulo como ayuda para tomar decisiones informadas sobre el uso de antibióticos en animales.



## Recursos/Enlaces en Internet

A lo largo de este módulo se le brindaron numerosos enlaces para obtener información y recursos. Muchos de estos enlaces aparecen a continuación.

- Manual nacional de control de calidad de la carne de res  
<http://www.bqa.org/CMDocs/bqa/NationalManual.pdf>
- Manual nacional de control de calidad y cuidado de los animales productores de leche  
<http://www.bqa.org/CMDocs/bqa/DairyBQAManual.pdf>
- Guía de control de calidad de la carne porcina  
<http://www.pork.org/filelibrary/PQAPlus/PQAPlusEdBook.pdf>
- Directiva veterinaria para uso en alimentos de la FDA  
<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/DevelopmentApprovalProcess/ucm071807.htm>
- Código de EE.UU., Título 21, Capítulo 9, Subcapítulo V, Parte A, 354 Medicamentos con directiva veterinaria para uso en alimentos, febrero de 2010  
[http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/usc.cgi?ACTION=RETRIEVE&FILE=\\$\\$xa\\$\\$busc21.wais&start=918350&SIZE=5135&TYPE=PDF](http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/usc.cgi?ACTION=RETRIEVE&FILE=$$xa$$busc21.wais&start=918350&SIZE=5135&TYPE=PDF)
- Título 21 del Código de Reglamentos Federales de EE.UU., Parte 558, Directiva veterinaria para uso en alimentos; Borrador de la norma propuesta, 13 de abril de 2012  
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2012-04-13/pdf/2012-8844.pdf>
- Organización Mundial de la Salud, Nota descriptiva N° 194, Resistencia a los antimicrobianos, febrero de 2011  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
- Departamento de Salud y Servicios Sociales de EE.UU., Institutos Nacionales de Salud, Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas, Resistencia a los (medicamentos) antimicrobianos: antecedentes y un problema de salud en aumento, enero de 2012  
<http://www.niaid.nih.gov/topics/antimicrobialResistance/Understanding/Pages/default.aspx>
- Libro azul del Programa Nacional de Residuos de EE.UU.  
[http://www.fsis.usda.gov/Science/2011\\_Blue\\_Book/index.asp](http://www.fsis.usda.gov/Science/2011_Blue_Book/index.asp)
- Sistema de Información sobre Infracciones relacionadas con Residuos  
<http://www.fsis.usda.gov/science/Chemistry/index.asp#nrp>

## Agradecimientos

Este módulo se hizo realidad, en parte, mediante un Acuerdo de Cooperación del Servicio de Inspección Agropecuaria del USDA para el Programa Nacional de Acreditación Veterinaria. El módulo fue elaborado por el Centro para la Seguridad de los Alimentos y la Salud Pública de la Facultad de Medicina Veterinaria en la Universidad Estatal de Iowa. Entre los autores y colaboradores se encuentran:

- Bailey Wilberts, DVM
- Megan Smith, DVM
- Danelle Bickett-Weddle, DVM, MPH, PhD, DACVPM

Las ilustraciones fueron diseñadas por:

- Andrew Kingsbury, BFA  
BFA Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Estatal de Iowa
- Dani Ausen, BFA  
BFA Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Estatal de Iowa
- Katlyn Harvey, BFA  
BFA Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Estatal de Iowa

Dentro de los Servicios Veterinarios del Servicio de Inspección Agropecuaria del USDA este módulo fue revisado por:

- John R. Clifford, DVM  
Administrador Adjunto, Servicios Veterinarios
- David A. Dargatz, DVM, PhD  
Centros de Epidemiología y Sanidad Animal
- Todd Behre, DVM, PMP  
PMP Programa Nacional de Acreditación Veterinaria
- Jamie Snow, DVM, MPH  
Programa Nacional de Acreditación Veterinaria
- Timothy Cordes, DVM  
Programa Nacional de Acreditación Veterinaria
- Clement Dussault, VMD  
Programa Nacional de Acreditación Veterinaria

Otros revisores incluyen a:

- Tom M. Chiller, MD, MPHTM  
División de Enfermedades Ambientales y Transmitidas por el Agua y los Alimentos  
Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
- Hans Coetzee BVSc, Cert CHP, PhD, DACVCP  
Profesor Adjunto, Medicina de Producción Animal y Diagnóstico Veterinario,  
Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Estatal de Iowa
- Larry Davis, DVM  
Coordinador de Aplicación del Manejo Humanitario  
Servicio de Inspección y Seguridad Alimentaria del USDA
- Virginia Fajt, DVM, PhD, DACVCP  
Profesora Clínica Adjunta, Departamento de Fisiología Veterinaria y Farmacología  
Facultad de Medicina Veterinaria y Ciencias Biomédicas, Universidad de Texas A&M
- William Flynn, DVM, MS  
Vicedirector, Política científica  
Centro de Medicina Veterinaria de la FDA
- Tim Frana, DVM, MPH, PhD, DACVPM, DACVM  
Profesor Adjunto y Jefe del Departamento de Bacteriología  
Medicina de Producción Animal y Diagnóstico Veterinario  
Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Estatal de Iowa
- Dee Griffin, DVM, MS  
Profesor y médico veterinario en gestión de producción en feedlot  
Centro Educativo Veterinario de Great Plains, Universidad de Nebraska, Lincoln



- Aaron M. Herndon, DVM  
Residente, Departamento de Ciencias Clínicas Veterinarias  
Universidad Estatal de Oklahoma
- Christine Hoang, DVM, MPH, CPH  
Directora Adjunta, División de Actividades Científicas  
Asociación Americana de Medicina Veterinaria
- Beth Karp, DVM, MPH, DACVPM  
Jefe de Equipo, Sistema Nacional de Monitoreo de la Resistencia a los Antimicrobianos  
Área de Epidemiología de las Enfermedades Entéricas  
División de Enfermedades Ambientales y Transmitidas por el Agua y los Alimentos  
Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
- Jim Roth, DVM, PhD, DACVM  
Profesor Emérito, Medicina Preventiva y Microbiología Veterinaria  
Director, Centro para la Seguridad de los Alimentos y la Salud Pública, Universidad Estatal de Iowa
- Gary B. Sherman, MS, DVM, PhD  
Jefe del Proyecto Nacional de Ciencias Veterinarias  
Instituto Nacional de Ciencias y Agricultura del USDA, Instituto de Sostenibilidad y Producción de Alimentos
- Kelly G. Vest, DVM, MPH, DrPH, DACVPM  
Subjefe de Personal, Operaciones/Epidemióloga Veterinaria  
Centro de Vigilancia Sanitaria de las Fuerzas Armadas
- Thomas W. Vickroy, PhD  
Profesor de Farmacología, Departamento de Ciencias Fisiológicas  
Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Florida  
Director Nacional, Base de Datos para la Prevención de Residuos en Animales destinados al Consumo (FARAD)

El contenido de este módulo fue revisado y autorizado por la división de Asuntos Públicos y Legislativos del Servicio de Inspección Agropecuaria del USDA.

Este módulo fue traducido principalmente por:

- Legal Interpreting Service (LIS Translations) trabajando bajo contrato para la Universidad Estatal de Iowa.  
[www.lis.com](http://www.lis.com)
- Maria Victoria Lenardon, MV, revisó todas las traducciones para corroborar la exactitud y fidelidad de los contenidos vertidos en este módulo.

## Créditos de fotos e ilustraciones

- Página 1** Esta foto muestra varios frascos de penicilina, un antibiótico común, en el refrigerador. *Fuente de la fotografía: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 2** **(Superior)** Esta foto muestra medios de cultivo, específicamente placas de agar. *Fuente de la fotografía: Andrew Kingsbury, Universidad Estatal de Iowa*  
**(Inferior)** Un técnico realiza una tinción de Gram. *Fuente de la fotografía: Andrew Kingsbury, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 3** **(Superior)** Ésta es una descripción gráfica de dos mecanismos de resistencia a los antibióticos: eflujo y absorción restringida. *Ilustración gráfica de: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*  
**(Inferior)** Este perro presenta una alta concentración de penicilina en la orina. *Fuente de la fotografía: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 4** Los tiempos de retiro para los antibióticos usados en los animales destinados al consumo se deben cumplir estrictamente. *Ilustración gráfica de: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 5** **(Superior)** Esta foto muestra a un cerdo a recibir una inyección en el cuello, que es una vía adecuada para la administración intramuscular de antibióticos en esta especie. *Fuente de la fotografía: Alex Ramirez, Medicina de Producción Animal y Diagnóstico Veterinario, Universidad Estatal de Iowa.*  
**(Inferior)** Esta foto muestra una placa de agar sangre sometida a estriado. *Fuente de la fotografía: Andrew Kingsbury, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 6** **(Superior)** Este gráfico muestra los tres primeros pasos del método de difusión en disco de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos: estriado de una placa de agar (1), colocación de discos de antibióticos (2), e incubación de la placa de agar (3). *Fuente de la fotografía: Andrew Kingsbury, Universidad Estatal de Iowa (todas); Ilustración gráfica de: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*  
**(Inferior)** Este gráfico muestra los tres pasos finales del método de la difusión en disco: observación del crecimiento bacteriano (4), medición del DZI (5), y consulta de un cuadro estándar de interpretación (6). *Fuente de la fotografía: Andrew Kingsbury, Universidad Estatal de Iowa (todas); Ilustración gráfica de: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 7** **(Superior)** Este gráfico muestra los pasos uno y dos del método de microdilución en caldo de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos: uso de una placa estéril con distintas concentraciones de agentes antibióticos (1), e inoculación de cada pocillo con la cepa bacteriana (2). *Fuente de la fotografía: Andrew Kingsbury, Universidad Estatal de Iowa (todas); Ilustración gráfica de: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*  
**(Inferior)** Este gráfico muestra los pasos tres, cuatro y cinco del método de microdilución en caldo de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos: incubación de la placa de microtitulación (3), evaluación visual del crecimiento en cada pocillo (4) y evaluación del crecimiento en cada pocillo mediante una computadora (5). *Fuente de la fotografía: Andrew Kingsbury, Universidad Estatal de Iowa (todas); Ilustración gráfica de: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 8** **(Superior)** Este gráfico muestra los pasos seis y siete del método de microdilución en caldo de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos: clasificación de cada valor CMI (6) y análisis de los valores CMI para los distintos antibióticos analizados (7). *Fuente de la fotografía: Andrew Kingsbury, Universidad Estatal de Iowa (ambas); Ilustración gráfica de: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*  
**(Inferior)** Este gráfico muestra los pasos ocho y nueve del método de microdilución en caldo de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos: análisis de los valores CMI para los distintos antibióticos analizados (8) y presentación de los resultados (9). *Fuente de la fotografía: Andrew Kingsbury, Universidad Estatal de Iowa (ambas); Ilustración gráfica de: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 9** Este gráfico muestra los tres primeros pasos del método de gradiente de concentración de un antibiótico de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos: estriado de agar en un medio sólido (1), colocación de las tiras impregnadas con antibiótico del E-test en el agar (2), e incubación de la placa de agar (3). *Fuente de la fotografía: Andrew Kingsbury, Universidad Estatal de Iowa (todas); Ilustración gráfica de: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 10** **(Superior)** Este gráfico muestra los pasos cuatro y cinco del método de gradiente de concentración de un antibiótico de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos: observación del crecimiento bacteriano (4), e interpretación de los resultados (5). *Fuente de la fotografía: Andrew Kingsbury, Universidad Estatal de Iowa (ambas); Ilustración gráfica de: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*

- (Inferior)** Este gráfico muestra el paso final del método de gradiente de concentración de un antibiótico de las pruebas de susceptibilidad a antibióticos: presentación de los resultados (6). *Fuente de la fotografía: Andrew Kingsbury, Universidad Estatal de Iowa; Ilustración gráfica de: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 11** Este gráfico muestra las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de distintos antimicrobianos contra *Mannheimia haemolytica* en el pulmón bovino. *Ilustración gráfica de: Andrew Kingsbury, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 13** Los agentes antimicrobianos se clasifican en dos grupos según su perfil FC/FD: concentración dependientes y tiempo dependientes. La tabla muestra ejemplos de agentes antibióticos, objetivos del tratamiento y parámetros FC/FD. *Ilustración gráfica de: Kate Harvey, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 14** Este cuadro describe los distintos parámetros farmacocinéticos que se deben comprender para tomar la información más informada sobre los medicamentos. *Ilustración gráfica de: Kate Harvey, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 15** Este gráfico describe los parámetros farmacodinámicos considerados importantes al describir la eficacia de distintos antibióticos. *Ilustración gráfica de: Kate Harvey, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 16** Este gráfico examina el cálculo necesario para establecer una dosis oral específica. *Ilustración gráfica de: Andrew Kingsbury, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 17** **(Superior)** Este gráfico enumera los cuatro usos de los antibióticos autorizados por el Centro de Medicina Veterinaria de la FDA. *Ilustración gráfica de: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*  
**(Inferior)** Este gráfico enumera los tres tipos de comercialización para antibióticos autorizados por el Centro de Medicina Veterinaria de la FDA. *Ilustración gráfica de: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 18** **(Superior)** Esta foto muestra a un médico veterinario hablando con un productor en un establecimiento. *Fuente de la fotografía: Bryan Buss, Universidad Estatal de Iowa*  
**(Inferior)** Este gráfico es una imagen en miniatura del folleto con el algoritmo para el uso de medicamentos no previsto en la etiqueta elaborado por la Asociación Americana de Medicina Veterinaria. *Ilustración gráfica de: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 19** **(Superior)** Los médicos veterinarios deben asegurarse de cumplir con todos los requisitos sobre el mantenimiento de registros sobre usos no previstos de la FDA. *Fuente de la fotografía: Alex Ramirez, Medicina de Producción Animal y Diagnóstico Veterinario, Universidad Estatal de Iowa.*  
**(Inferior)** Esta etiqueta incluye todos los detalles requeridos para el uso no previsto de un medicamento. *Ilustración gráfica de: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 20** **(Superior)** El uso de un medicamento no previsto en la etiqueta en animales destinados al consumo como esta oveja debe tener un tiempo adecuado de retiro de la carne en la etiqueta del antibiótico, junto con otros detalles que se trataron anteriormente *Fuente de la fotografía: Danelle Bickett-Weddle, Universidad Estatal de Iowa; Ilustración gráfica de: Andrew Kingsbury, Universidad Estatal de Iowa*  
**(Inferior)** La página 21 del Código de Reglamentos Federales CFR530.41 contiene una lista de medicamentos prohibidos para usos no previstos en la etiqueta en animales destinados al consumo. *Fuente de la fotografía: Andrew Kingsbury, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 21** Esta foto muestra pavos jóvenes alimentándose en un comedero. Algunos medicamentos veterinarios se pueden utilizar en o sobre el alimento para animales con fines terapéuticos o productivos. *Fuente de la fotografía: Lara Durben, Asociación de Criadores de Pavos de Minnesota*
- Página 22** Descripción gráfica de microbios intercambiando ácidos nucleicos; sus descendientes poseen estos nuevos genes, lo cual los hace resistentes. *Ilustración gráfica de: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*
- Página 23** **(Superior)** Varias agencias federales controlan los residuos y la resistencia a los antibióticos en la carne y los productos de origen animal para mantener la seguridad del suministro de alimentos. *Fuente de la fotografía: Danelle Bickett-Weddle, Universidad Estatal de Iowa*

**(Inferior)** Los médicos veterinarios de salud pública del Servicio de Inspección y Seguridad Alimentaria (FSIS, por sus siglas en inglés) pueden tomar muestras de carcasas para detectar residuos de antibióticos mediante el cultivo de hisopados. Los hisopados se colocan en una placa de agar que fue sometida a estriado con una bacteria inocua y luego incubada durante la noche. Una placa sin una zona de inhibición indica que la prueba para detectar residuos de antibióticos dio resultados negativos (imagen superior). Una zona de inhibición alrededor del hisopado indica que la prueba dio positivo (imagen inferior), es decir que la carcasa tiene residuos de antibióticos. *Ilustración gráfica de: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*

**Página 24**

Muestra el sitio de la FARAD en Internet. *Ilustración gráfica de: Dani Ausen, Universidad Estatal de Iowa*

**Página 26**

Esta foto muestra una placa de microtitulación al lado de un frasco de antibiótico inyectable. *Fuente de la fotografía: Andrew Kingsbury, Universidad Estatal de Iowa*

## Respuestas a la revisión de conocimientos

### Revisión de Conocimientos N° 1

Se deben considerar varios parámetros para garantizar la selección adecuada de antibióticos y optimizar el éxito. Elija **TODOS** los que correspondan.

- A. Sitio de infección
- B. Especie animal
- C. Resultados del cultivo
- D. Estabilidad aeróbica del microorganismo
- E. Dosis, frecuencia, duración y vía de administración
- F. Resultados de la tinción de Gram

**La respuesta correcta es A, B, C, D, E, y F.** Se deben considerar **TODOS** los parámetros mencionados en la selección de antibióticos.

### Revisión de Conocimientos N° 2

En una prueba de susceptibilidad de difusión en disco, el disco con el mayor diámetro de la zona de inhibición indica el antibiótico en particular que se debería seleccionar para tener la mejor posibilidad de éxito contra dicho microorganismo.

- Verdadero
- Falso

**La respuesta correcta es Falso.** El tamaño del diámetro de la zona de inhibición varía según el antibiótico y se debe comparar con los datos proporcionados con cada disco impregnado. Las zonas de mayor tamaño no siempre se equiparan a susceptibilidad y por consiguiente no indican éxito clínico.

### Revisión de Conocimientos N° 3

Según los perfiles FC/FD, los agentes antibióticos se suelen dividir en grupos. Seleccione **TODOS** los enunciados correctos a continuación.

- A. Las fluoroquinolonas son antibióticos concentración dependientes
- B. Los aminoglucósidos son antibióticos concentración dependientes
- C. Los macrólidos son antibióticos concentración dependientes
- D. Los beta-lactámicos son antibióticos tiempo dependientes

**Las respuestas correctas son A, B, y D.** A) Las fluoroquinolonas y B) los aminoglucósidos son antibióticos concentración dependientes, es decir que un incremento en las concentraciones y el AUC aumentará la eficacia. D) Los beta-lactámicos son antibióticos tiempo dependientes, es decir que el tiempo por encima de la CMI es importante para lograr la efectividad clínica. C) Algunos macrólidos son antibióticos tiempo dependientes pero se necesita más información para clasificar a todos los macrólidos.

## Revisión de Conocimientos N° 4

En la etiqueta de un medicamento se pueden encontrar cuatro parámetros FC/FD importantes. Una el parámetro correcto con la descripción correcta.

- |                        |  |
|------------------------|--|
| <b>A.</b> AUC          | <b>1.</b> Concentración plasmática máxima del medicamento                              |
| <b>B.</b> $CL_{total}$ | <b>2.</b> Una prueba del grado de absorción del medicamento                            |
| <b>C.</b> $C_{max}$    | <b>3.</b> Indica la rapidez de eliminación del medicamento del plasma                  |
| <b>D.</b> $T_{1/2}$    | <b>4.</b> Tiempo necesario para que la concentración en el plasma disminuya a la mitad |

Las respuestas correctas son: A – 2; B – 3; C – 1; D – 4.

## Revisión de Conocimientos N° 5

Una relación válida veterinario-cliente-paciente incluye todos los siguientes EXCEPTO:

- A.** Un médico veterinario acepta la responsabilidad de tomar decisiones médicas relacionadas con la salud de los animales y la necesidad del tratamiento médico
- B.** El cliente acepta seguir las instrucciones del médico veterinario
- C.** Existe un diagnóstico confirmado
- D.** El médico veterinario profesional se encuentra disponible para el seguimiento
- E.** El médico veterinario atendió a los animales recientemente y tiene información directa acerca de su mantenimiento y cuidado

La respuesta correcta es C. Una RVCP válida para el uso no previsto en la etiqueta no requiere un diagnóstico confirmado. No obstante, el médico veterinario debe tener conocimientos suficientes de los animales para ofrecer mínimamente un diagnóstico preliminar o general sobre la condición médica de los animales.

## Revisión de Conocimientos N° 6

Una las siguientes agencias y los programas con su función correcta en la regulación de los antibióticos o el control de la resistencia antimicrobiana.

- |                 |  |
|-----------------|--|
| <b>A.</b> FSIS  | <b>1.</b> Programa que controla la susceptibilidad antimicrobiana entre las bacterias entéricas de los seres humanos, la carne de mercado y los animales destinados al consumo |
| <b>B.</b> FDA   | <b>2.</b> Establece los niveles de tolerancia a los medicamentos veterinarios en los alimentos   |
| <b>C.</b> EPA   | <b>3.</b> Establece los niveles de tolerancia a los pesticidas   |
| <b>D.</b> FARAD | <b>4.</b> Proyecto cooperativo que previene o reduce los residuos ilegales de medicamentos, pesticidas y otras sustancias químicas en los alimentos de origen animal           |
| <b>E.</b> RVIS  | <b>5.</b> Garantiza que la carne, las aves y los productos derivados de los huevos inspeccionados por el USDA son seguros y no contienen residuos ilegales                     |
| <b>F.</b> NARMS | <b>6.</b> Base nacional interinstitucional de datos con información sobre infracciones relacionadas con los residuos en el ganado y las aves de corral que se faenan en EE.UU. |

Las respuestas correctas son: A. FSIS – 5; B. FDA – 2; C. EPA – 3; D. FARAD – 4; E. RVIS – 6; F. NARMS – 1.