

UTILITZACIÓ DELS ANTIMICROBIANS EN VETERINÀRIA I L'ÚS PRUDENT DELS ANTIBIÒTICS

IGNACIO BADIOLA,¹ ANA PÉREZ,¹ MONTSERRAT LLAGOSTERA² I MONTSERRAT SACO³

¹ *Departament de Microbiologia, Centre de Recerca en Sanitat Animal, Universitat Autònoma de Barcelona.*

² *Departament de Microbiologia i Biologia Molecular, Universitat Autònoma de Barcelona.*

³ *Laboratori de Sanitat Ramadera de Barcelona.*

Adreça per a la correspondència: Ignacio Badiola. Departament de Microbiologia, Centre de Recerca en Sanitat Animal, Universitat Autònoma de Barcelona. 08193 Bellaterra. Adreça electrònica: *ignacio.badiola@irta.es*.

RESUM

La utilització dels antimicrobians en producció animal ha suposat un gran avanç en la reducció dels problemes infecciosos dels animals que es fan servir com a font fonamental de proteïna d'origen animal. Aquesta reducció dels problemes infecciosos comporta a més una reducció del risc de transmissió d'infeccions als consumidors i, per tant, un augment en la seguretat de la cadena alimentària.

L'ús dels antimicrobians porta implícita l'aparició de resistències. Per tal de minimitzar el risc d'aparició de resistències i controlar-ne la disseminació, cada vegada és més important implementar unes pautes de comportament que incloguin un ús prudent dels antimicrobians.

Paraules clau: sanitat animal, antibiòtics, ús prudent.

SUMMARY

Antimicrobial use in animal production has lead to a great reduction of infectious diseases in animals used as protein source. Additionally to the reduction of infectious disorders, a reduction of transmission risks of infectious agents to consumers is also achieved and, also, an increase in food chain safety.

Antimicrobial use is always related to resistance generation. In order to minimise the appearance risk of these resistances and to control their spread, it is very important to implement guidelines to force a prudent use of antimicrobials.

Keywords: animal health, antibiotics, prudent use.

INTRODUCCIÓ

Amb el descobriment i posterior desenvolupament dels antimicrobians, des de les primeres aplicacions de les sulfamides fins a la síntesi de les fluoroquinolones d'espectre ampliat, la sanitat animal i humana ha experimentat una veritable millora, fins al punt d'haver-se arribat a pensar que les malalties infeccioses podien considerar-se un tema del passat. Però la capacitat d'adaptació dels microorganismes a les noves condicions ha fet que en els darrers anys, i més pel lent desenvolupament de molècules realment noves, s'estigui considerant la necessitat d'un canvi d'actitud envers l'ús dels antimicrobians en el que es coneix com a *ús prudent dels antibiòtics*.

En aquest escrit es pretén fer una petita revisió de la utilització dels antimicrobians en medicina veterinària, fent especial esment en la idiosincràsia de la quimioteràpia en producció animal, per acabar enumerant i desenvolupant alguns aspectes sobre l'ús prudent dels antibiòtics, filosofia de comportament que mira d'ésser força universal, sense la qual l'era preantibiòtica pot estar no molt llunyana.

Abans de continuar vull aclarir al lector, que potser ja s'ha fet la pregunta en el decurs dels dos paràgrafs precedents, que en aquest escrit faré servir indistintament, a pesar d'ésser conscient que no són totalment equivalents, les paraules *antibiòtic*, *quimioteràpic*, *antimicrobià* i *antibacterià*.

La utilització dels antibiòtics en medicina veterinària es va iniciar, pràcticament al mateix temps que en medicina humana, en la dècada dels cinquanta del segle xx. Encara que, prèviament, i especialment per via tòpica, les sulfamides es van fer servir des del seu descobriment en la dècada dels trenta.

PAUTES TERAPÈUTIQUES EN MEDICINA VETERINÀRIA

En medicina veterinària, i per les pautes

utilitzades clarament diferents, es poden distingir un ús dels antibiòtics en animals de companyia i un ús dels antibiòtics en animals de producció. Aquesta utilització diferent té, o pot tenir, una importància primordial en el possible nivell de risc de generació de resistències microbianes.

En els animals de companyia —gossos, gats, cavalls...— la utilització dels diferents principis actius contra infeccions sistèmiques generalment es fa per via parenteral, en dosis ajustades al pes dels animals —en mg/kg p. v./dia— i freqüentment amb un únic antibiòtic d'un espectre més o menys ampli. Amb aquestes pautes terapèutiques, tret d'una excreció digestiva del principi actiu, els únics microorganismes que entrarien en contacte amb l'antimicrobià serien els que produeixen la malaltia, amb la qual cosa el risc de generació de soques resistents queda limitada als bacteris diana. Tan sols en el cas d'infeccions digestives, l'aplicació per via oral del principi actiu pot fer que el risc de generació de soques resistents s'ampliï a soques diferents de les diana. Així doncs, en el cas de la quimioteràpia dels animals de companyia, es tractaria d'una intervenció individual sobre l'animal malalt, generalment sota prescripció veterinària i amb ajustament de la dosi.

Contràriament als animals de companyia, en els animals de producció —porcs, vedells, ovelles, pollastres o conills, entre d'altres— l'aplicació dels diferents principis actius es fa generalment per via oral, al pinso o a l'aigua de beguda, sobre tots els animals que es troben en una mateixa nau i procurant corregir la dosi a mg/kg p. v./dia. No obstant això, i a diferència de l'aplicació individual dels animals de companyia, en un moment determinat es mediquen animals sans, animals amb pròdroms, animals que presenten els primers signes de malaltia i animals amb signes clars de la malaltia, amb marcades diferències en el consum de pinso i aigua i, paral·lelament, amb significatives diferències en la quantitat de principi actiu ingerit —els animals malalts ge-

neralment disminueixen dràsticament el consum de pinso i, en menor quantitat, el consum d'aigua. Aquestes diferències en el consum de pinso o de l'aigua de beguda fan que, mentre uns animals s'estan submedicant, d'altres estan rebent una sobremedicació.

Un canvi en aquest tipus de pauta terapèutica és del tot irreal, més quan parlem de cents o de milers d'animals que s'han de medicar amb l'aparició dels primers signes de malaltia, ja que, en cas de no fer-se així, els nivells de morbiditat o de mortalitat poden arribar a ésser netament improductius, en un dels mons amb més competitivitat i amb menys marge comercial. És per això que cada vegada tindrà més importància un ús adient, un ús prudent, dels diferents principis actius amb capacitat antimicrobiana per a maximitzar l'eficàcia dels antimicrobians, retardar la seva manca d'utilitat i minimitzar el risc de generació o selecció de soques resistents.

Si l'ús dels antimicrobians en medicina dels animals de companyia té un cert paralelisme amb l'ús dels antimicrobians en medicina humana, l'ús en animals de producció és clarament diferent. A més, i fins als últims anys, un altre fet diferencial distingia la medicina veterinària dels animals de producció de la medicina humana. Aquest fet diferencial era la utilització d'antimicrobians, a baixes dosis, com a promotors del creixement.

L'ús d'antibiòtics com a promotors del creixement, és a dir, amb la capacitat de produir un augment de pes més gran amb un menor consum de pinso, va iniciar-se després de l'observació d'un efecte positiu en l'índex de creixement de porcs alimentats amb subproductes de la fermentació resultants de la producció de les tetraciclins. Aquesta utilització dels antibiòtics s'ha perllongat fins avui o, per ésser més exactes, fins a l'any 2006, any en el qual la prohibició d'antibiòtics com a promotors del creixement arribarà al màxim. No obstant això, i a causa de dos temes que estan força relacionats, l'augment continuat de la població mundial, amb l'augment continuat

dels residus animals generats pels animals necessaris per a l'alimentació d'aquesta població mundial, és possible que en el futur torni a replantejar-se l'ús d'alguns antimicrobians com a promotors del creixement. Això sí, l'elecció dels possibles antibiòtics s'haurà de fer d'una manera molt acurada i sempre dintre de l'espectre d'antimicrobians que no tinguin mecanismes de resistència creuats amb productes de primera o de segona elecció de l'arsenal terapèutic humà o animal.

PRINCIPALS PRINCIPIS ACTIUS UTILITZATS EN PRODUCCIÓ ANIMAL

Com pot observar-se a la figura 1, treta d'una de les publicacions de Veterindustria —l'Associació Empresarial Espanyola de la Indústria de la Sanitat i la Nutrició Animal—, el subsector de la producció animal que té un nivell de despesa més alt i, paralelment, un major consum de productes farmacèutics, antibiòtics inclosos, és el dels porcs, seguit dels bovins, les aus i els animals de companyia. La resta d'espècies animals estan considerades per la indústria veterinària com a espècies menors, amb el problema afegit del registre de productes per a aquestes espècies animals.

En la mateixa publicació de Veterindustria, el consum més alt de productes veterinaris animals es dona a Catalunya, amb un 23,31 % del total de productes consumits a Espanya, seguida de Castella i Lleó, amb un consum del 13,34 % del total de productes.

Creuant aquestes dades resulta que el sector porcí de Catalunya, un dels sectors agraris més importants del nostre país, concentra significativament l'ús dels productes farmacèutics, antibiòtics inclosos, produïts per la indústria veterinària ubicada a Espanya.

Benbrook (2001) presenta els resultats del consum d'antimicrobians en medicina veterinària tenint en compte la importància dels

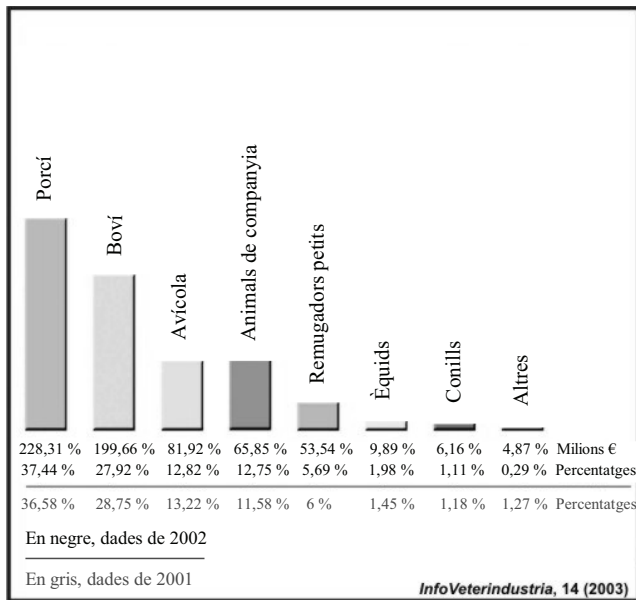


FIGURA 1. Despesa anual en medicaments per als principals grups d'animals, adaptat de Veterindústria.

productes en el tractament de les malalties humanes. Segons aquesta classificació, els principis actius de la categoria I —principis actius utilitzats en medicina humana, sense o amb poques alternatives, com l'eritromicina o la virginamicina— representen el 2,44 % dels antimicrobians utilitzats en medicina veterinària. Els principis actius de la categoria II —principis actius utilitzats en medicina humana, amb suficients alternatives terapèutiques, com la penicil·lina o la tetraciclina— representen el 52,61 % dels antimicrobians utilitzats en medicina veterinària. Mentre que els principis actius de la categoria III —principis actius no utilitzats en medicina humana, com la monensina o la salinomocina— representen el 44,95 % dels antimicrobians utilitzats en medicina veterinària.

En referència als principis actius utilitzats en medicina veterinària, i després de provar diferents possibles ordenacions, he optat per tenir en compte la relació, estreta o llunyana, amb principis actius utilitzats per la medicina

humana, i les infeccions que es pretenen controlar. A la taula 1 es poden trobar resumits alguns dels antimicrobians utilitzats en medicina veterinària, juntament amb el mecanisme d'acció i l'espectre d'activitat.

Per al control de malalties respiratòries —freqüentment produïdes per micoplasmes i per bacteris gramnegatius— s'utilitzen antimicrobians fàcilment absorbibles després de la seva administració oral. Amoxicil·lina, tetraciclina, doxiciclina, tilosina, tilmicosina, lincomicina, generalment associada a espectinomocina, i enrofloxacina són els principis actius que més es fan servir per al tractament de problemes respiratoris. En general, aquest tipus de tractaments es fan servir en animals molt joves, quan fan el canvi de les unitats de maternitat a les unitats d'engreix, moment en el qual acostumen a posar-se en contacte animals de diferents orígens. Aquests tractaments acostumen a prolongar-se durant una o dues setmanes, amb la qual cosa la probabilitat de la presència de possibles residus

Taula 1. Antimicrobians utilitzats en medicina veterinària, mecanisme d'acció i espectre d'activitat

Grup	Antimicrobià	Mecanisme d'acció	Espectre
Penicil·lines	Penicil·lina G	Inhibició síntesi de paret	Bacteris G+
	Ampicil·lina	Inhibició síntesi de paret	Bacteris G+ i G-
Cefalosporines	Ceftiofur	Inhibició síntesi de paret	Bacteris G+ i enterobacteris
Inhibidors β -lactamasa	Àcid clavulànic	Inhibició β -lactamasa	Bacteris productors de β -lactamasa
Aminoglicòsids	Estreptomicina	Inhibició síntesi proteica	Bacteris G-
	Kanamicina	Inhibició síntesi proteica	Bacteris G-
	Neomicina	Inhibició síntesi proteica	Bacteris G-
	Gentamicina	Inhibició síntesi proteica	Bacteris G-
Aminociclitols	Espectinomicina	Inhibició síntesi proteica	Bacteris G- i <i>Mycoplasma</i> sp.
Lincosamines	Lincomicina	Inhibició síntesi proteica	Bacteris G+ anaerobis i <i>Mycoplasma</i> sp.
Rifamicines	Rifampicina	Inhibició RNA-polimerasa	Bacteris G+, micobacteris
Pèptids cíclics	Colistina	Alteració de la membrana	Bacteris G-
	Bacitracina	Alteració de la paret	Bacteris G+
Glicopèptids	Vancomicina	Inhibició síntesi de paret	Bacteris G+ aerobis
	Avoparcina	Inhibició síntesi de paret	Bacteris G+ aerobis
Estreptogramines	Virginiamicina	Inhibició síntesi proteica	Bacteris G+
Macròlids	Eritromicina	Inhibició síntesi proteica	Bacteris G+ i G-
	Tilosina	Inhibició síntesi proteica	Bacteris G+ i G-
	Espiramicina	Inhibició síntesi proteica	Bacteris G+ i G-
	Tilmicosina	Inhibició síntesi proteica	Bacteris G+ i G-
	Florfenicol	Inhibició síntesi proteica	Bacteris G+ i G-, <i>Rickettsia</i> sp. i <i>Chlamydia</i> sp.
Tetraciclins	Oxitetraciclina	Inhibició síntesi proteica	Bacteris G+ i G-, <i>Rickettsia</i> sp. i <i>Chlamydia</i> sp.
	Doxiciclina	Inhibició síntesi proteica	Bacteris G+ i G-, <i>Rickettsia</i> sp. i <i>Chlamydia</i> sp.
Sulfamides	Sulfanilàmida	Inhibició síntesi d'àcid fòlic	Bacteris G+, G- i <i>Eimeria</i> sp.
	Sulfadiazina	Inhibició síntesi d'àcid fòlic	Bacteris G+, G- i <i>Eimeria</i> sp.
	Sulfatiazole	Inhibició síntesi d'àcid fòlic	Bacteris G+, G- i <i>Eimeria</i> sp.
Diaminopirimidines	Trimetoprim	Inhibició síntesi d'àcid folínic	Bacteris G+ i G- aerobis
Fluoroquinolones	Enrofloxacina	Inhibició DNA-girasa	Bacteris G+ i G-
Ionòfors	Monensina	Alteració de la membrana	<i>Eimeria</i> sp.
	Salinomicina	Alteració de la membrana	<i>Eimeria</i> sp.
Nitroimidazoles	Metronidazole	No establert amb claredat	Anaerobis, protozous
	Dimetridazole	No establert amb claredat	Anaerobis, protozous

d'antibiòtics a la carn dels animals, una vegada arriben al consumidor, s'ha de considerar de pràcticament zero. Només en el cas d'animals de creixement ràpid, com podrien ésser els pollastres, en casos puntuals de complicacions respiratòries en la segona meitat del període d'engreix, podria fer-se necessari l'ús d'alguns dels antimicrobians molt a prop del moment de la sortida dels animals cap a l'es-corxador. No obstant això, els períodes de retirada obligatoris, imposats per les agències

encarregades del registre de nous productes, es pot dir que sempre s'acompleixen amb es-crupolositat.

Per al control de les malalties digestives —sovint produïdes per diferents serovars d'*Escherichia coli*, per soques de *Clostridium perfringens* productores de diferents tipus de toxines, alguns serovars de *Salmonella*, o d'altres bacteris anaerobis estrictes de tipus espi-rillar— és freqüent que s'utilitzin antibiòtics que tenen una reduïda absorció per via diges-

tiva, com gentamicina, colistina, bacitracina o apramicina, encara que també és freqüent la utilització de tetraciclina, doxiciclina o enrofloxacin.

Com hem comentat amb anterioritat, i encara que no s'han utilitzat per al tractament de cap malaltia infecciosa específica, en producció animal s'han fet servir alguns antimicrobians com a promotors del creixement. Molts dels productes utilitzats han estat antibiòtics, a dosis subterapèutiques, molt actius contra bacteris grampositius. Una part de l'efecte dels promotors del creixement ocorre pel control dels *Clostridium perfringens*, tal i com pot deduir-se de l'increment dels casos de clostridiosi amb la prohibició de la utilització dels promotors en producció animal. Alguns dels antibiòtics que s'han fet servir com a promotors del creixement han estat la penicil·lina, les tetraciclines, la bacitracina, l'avoparcina, la virginiamicina i alguns derivats de les quinolones. A causa de la previsible relació entre la utilització d'alguns antibiòtics com a promotors del creixement i l'aparició de soques de bacteris intestinals resistents a antibiòtics relacionats, com vancomicina, quinupristina-dalfopristina o norfloxacin, 2006 és la data límit per a la desaparició de la major part dels antimicrobians que s'han utilitzat com a promotors del creixement. Durant els últims anys, alguns dels antibiòtics que s'han fet servir com a promotors han estat reconvertits a terapèutics, a dosis més elevades i durant períodes de tractament més curts. Això ha succeït amb les tetraciclines o la bacitracina.

Especial atenció en medicina veterinària ha tingut el control d'alguns paràsits intestinals, especialment *Eimeria* sp. Aquest tipus d'agents infecciosos són controlats mitjançant la inclusió al pinso dels productes coneguts genèricament com a *coccidiostàtics*, uns productes amb una potent activitat inhibidora del creixement d'*Eimeria* sp. Aquests coccidiostàtics s'inclouen durant tot el període d'engreix, amb l'excepció de l'última setmana abans del

trasllat dels animals a l'escorxador per tal d'evitar la presència de residus del coccidiostàtic a la carn a consumir. Dintre d'aquest tipus d'antimicrobians destaquen les sulfonamides, la monensina, la salinomicina, l'avilamicina o la nicarbacina. Alguns d'aquests antiparasitaris tenen també un efecte antibacterià, i redueixen, en alguns casos, el recompte de viables de *Lactobacillus* sp.

RISCOS I BENEFICIS DE LA UTILITZACIÓ DELS ANTIMICROBIANS EN ANIMALS DE PRODUCCIÓ

La utilització dels antimicrobians en producció animal comporta una sèrie de perills per al consumidor, perills que poden derivar-se de la presència de quantitats més o menys grans de principis actius o de la selecció de soques bacterianes, algunes amb potencial zoonòtic, que poden transportar mecanismes de resistència antibacteriana. Sabedors d'aquests perills, des de fa temps els organismes encarregats de les regulacions per al registre, la producció i l'eficàcia dels principis actius han estat minimitzant el nivell de risc i han introduït els estudis necessaris per a l'avaluació dels riscos.

En referència a la possible presència de restes de medicaments a la carn que arriba al consumidor, per a tots els productes veterinaris destinats a animals de producció s'ha de fixar l'anomenat límit màxim de residus (LMR). Aquest LMR és definit per la quantitat màxima de principi actiu que pot trobar-se als diferents òrgans i teixits animals. La cinètica d'eliminació de l'antimicrobià, una vegada s'ha suspès la medicació, juntament amb els valors de LMR per a cada òrgan, permeten determinar el que es coneix com a *període de retirada*, que fixa el temps mínim que es necessita que passi entre el final d'una medicació i la tramesa dels animals cap a l'escorxador.

En determinades circumstàncies especials, i sempre sota la responsabilitat del veterinari de la granja, pot establir-se una medicació amb un producte no registrat per a una determinada espècie animal, o no registrat per a la via o la dosi aplicada. En aquests supòsits, el període de retirada queda establert en vint-i-vuit dies, període més que suficient per a trobar quantitats insignificants de residus antibiòtics als teixits animals.

Els estudis, l'estadística i els càlculs necessaris per a la fixació del període de retirada estan regulats per la *Guia EMEA/CVMP/036/95 01* (CVMP, 1995) de l'Agència Europea del Medicament (EMA).

En l'avaluació dels LMR es té present el nivell de dosi sense efecte (NOEL) i el consum diari admissible (ADI), quantitat diària de productes derivats d'animals que no produeixen cap efecte negatiu en el consumidor. Entre els diferents ADI que són possibles d'utilitzar per al càlcul dels LMR, el valor més petit, és a dir, el que dona un marge de seguretat més gran, acostuma a ésser l'ADI microbiològic.

Aquest ADI microbiològic, per al càlcul del qual l'EMA ha editat les guies *EMEA/CVMP/234/01* (CVMP, 2001a) i *EMEA/CVMP/235/0101* (CVMP, 2001b), es basa en el grau de sensibilitat al principi actiu que s'estigui analitzant d'un mínim de deu soques de cadascuna de les espècies bacterianes més importants de la microbiota intestinal dels humans: *Fusobacterium* sp., *Escherichia coli*, *Proteus* sp., *Salmonella enterica*, *Bifidobacterium* sp., *Eubacterium* sp., *Clostridium* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Lactobacillus acidophilus*, *Enterococcus* sp., *Streptococcus* sp. i *Bacteroides fragilis*.

La fórmula utilitzada per al càlcul dels ADI microbiològics és:

$$\text{ADI} = \frac{\text{MIC}_{50}(\text{CL } 10\% \text{ de la MG}) \times \text{CF}_2 \times \text{Pbfd}}{\text{CF}_1 \times \text{FDD} \times \text{PHM}}$$

On:

CL 10 % de la MG (mitjana geomètrica): Límit

inferior al 10 % de la mitjana geomètrica dels bacteris intestinals sensibles al principi actiu.

CF_1 : Factor de correcció que pren el valor de 5 quan la resistència al principi actiu està codificada per plasmidis o per estructures mobilitzables, el valor d'1 quan els mecanismes de resistència són cromosòmics, o el valor de 3 quan els mecanismes de resistència no estan plenament identificats.

CF_2 : En general aquest factor és 1, però pot ésser superior quan es disposi de dades que permetin valorar el grau de desactivació oral del producte, durant el seu pas per l'estómac o per trams més distals del sistema digestiu, o el grau de segregació del principi actiu per unió a proteïnes o a alguns cations digestius.

FDD (fracció disponible de la dosi) (al tracte digestiu): 1 – biodisponibilitat sistèmica.

Pbfd (pes del bol fecal diari): Estimat en 220 g d'acord amb les guies *EMEA/CVMP*.

PHM (pes humà mitjà): Establert en 60 kg.

L'exposició detallada del càlcul de l'ADI microbiològic l'hem considerada interessant per dues raons fonamentals: d'una banda, aquest valor no està previst en el registre de productes per a medicina humana, és a dir, és específic per al registre de productes veterinaris i, d'altra banda, és un exponent de la cura que es posa, per part dels organismes reguladors, per minimitzar el risc d'efectes negatius sobre els bacteris humans digestius dels antimicrobians que es fan servir en animals de producció.

El segon bloc de riscos derivats de la utilització d'antibiòtics en medicina veterinària està constituït per la inducció, selecció i manteniment de soques de bacteris amb mecanismes de resistència, especialment amb mecanismes de resistència relacionats amb principis actius utilitzats en medicina humana.

És de sobres conegut que la utilització d'antibiòtics implica, pràcticament en tots els casos coneguts, l'aparició de soques resistents al principi actiu. La velocitat d'aparició de soques resistents, depenent del principi actiu, pot ésser més o menys ràpida i els mecanismes

genètics implicats poden ésser alteracions en el grau de permeabilitat de les estructures superficials bacterianes, canvis en el lloc d'acció de l'antibiòtic, inducció de la síntesi d'enzims modificadors de la molècula d'antimicrobià o bombeig actiu de l'antibiòtic cap a l'exterior del protoplasma bacterià.

Els mecanismes de resistència poden estar associats al DNA bacterià, en elements no mobilitzables o mobilitzables, o en plasmidis. Com s'ha pogut veure amb anterioritat, en el càlcul de l'ADI microbiològic es té en compte el risc de transmissió dels mecanismes de resistència segons estiguin o no associats a elements genètics mobilitzables.

Un dels resultats més adversos de l'ús d'antimicrobians ha estat la selecció de soques multiresistents, i especialment soques d'*Escherichia coli* O157:H7 (Byrne *et al.*, 2003) o soques de *Salmonella enterica* ser. Typhimurium fagotip DT 104 (Wall *et al.*, 1994).

Recentment el nostre grup va participar en la discussió i redacció d'una nova guia de l'EMEA dirigida a avaluar el risc d'aparició de resistències antibiòtiques, com a pas previ a l'aprovació de nous principis actius per a la producció animal. Segons aquesta guia (CVMP, 2001c) es proposen fer estudis sobre animals medicats, en els quals s'ha d'analitzar el grau de sensibilitat de diferents soques de bacteris intestinals (*Escherichia coli*, *Enterococcus* sp., *Campylobacter* sp. i *Salmonella enterica*, com a bacteris amb potencial zoonòtic, juntament amb els bacteris diana) abans de l'inici del tractament, en finalitzar el període de tractament, en finalitzar el període de retirada i a l'arribada dels animals al pes de comercialització. Amb aquesta guia es pretén que en el futur no solament es tingui present en la fixació d'una pauta terapèutica l'eficàcia del tractament, sinó que es triï també la pauta amb menors nivells de risc d'aparició de resistències.

En referència als beneficis de la utilització d'antibiòtics en producció animal, el descobriment i l'ús dels diferents principis actius

en medicina veterinària ha produït, com ha succeït en patologia humana i en patologia vegetal, una reducció en la incidència de malalties infeccioses i un augment en la capacitat de producció de les granges, que ha permès abaratir i posar a l'abast de tothom proteïna animal de bona qualitat. Els beneficis que l'ús d'antimicrobians en medicina veterinària han produït poden resumir-se en els següents punts:

- a) Reducció de les taxes de morbiditat i de mortalitat, efecte que repercuteix en:
 1. Homogeneïtzació dels lots d'animals.
 2. Reducció del nombre d'animals petits i del temps de permanència en l'explotació.
 3. Fa possible el buit sanitari de la nau entre cycle i cycle de producció.
 4. Disminució dels residus generats per la granja.
- b) Augment del grau de benestar animal.
- c) Millora de la seguretat alimentària, per:
 1. Reducció de la càrrega microbiana de la canal.
 2. Reducció de bacteris zoonòtics.

Vigilant la correcta utilització dels productes farmacèutics en el sector de la producció animal hi ha un departament del Ministeri de l'Interior, el SEPRONA (Servei de Protecció de la Natura). Aquest departament està encarregat del control, a les fàbriques de pinso i granges, d'un ús correcte dels antibiòtics i d'altres additius animals. Com a exemple dels seus controls, durant l'any 2002, de les 173.087 intervencions dels agents del SEPRONA, 30.112 (17,40 %) van correspondre a vulneracions de les lleis de sanitat. D'aquestes intervencions, 22.545 (74,87 %) corresponien a sanitat animal, 2.730 (9,07 %) a sanitat vegetal i 4.837 (16,06 %) a qualitat alimentària, la qual cosa pot ésser una indicació de l'estret marcatge que el SEPRONA fa sobre la producció animal.

A pesar dels controls públics, tant per part de les agències espanyola i europea del medicament, com per part del Ministeri de l'In-

terior i de les comunitats autònomes, durant els últims anys s'ha cregut interessant fer campanyes d'educació dels diferents estaments implicats en la producció animal. Aquestes campanyes estan englobades en una nova filosofia de comportament coneguda com a *ús prudent dels antimicrobians*.

ÚS PRUDENT DELS ANTIMICROBIANS

De les discussions que van tenir lloc en les reunions preparatòries de Brusselles i París, i durant la Conferència Científica Europea sobre l'ús dels antibiòtics en animals (OIE, 1999) va acordar-se que el terme *prudent*, o *responsable*, ha d'ésser el principi que ha de regular la utilització dels antimicrobians en el futur. Aquest principi ha de tenir com a punt de partida que tota prescripció d'antibiòtics ha de fer-se sota la supervisió d'un professional, que tingui els coneixements necessaris i un criteri sòlid, que serà el responsable final de la correcta utilització del producte. En aquesta conferència va quedar clar que la responsabilitat ha d'ésser definida amb l'elaboració de guies i que el seguiment del seu acompliment ha d'estar obert a auditories externes i independents. En l'elaboració de guies sobre l'ús prudent d'antimicrobians es necessita que es tingui en compte que:

a) Els sistemes de producció animal inclouen grups nombrosos d'animals, generalment de la mateixa edat i *status* immunitari, que comparteixen un espai aeri i que fàcilment es posen en contacte amb les excretes d'altres animals.

b) És important comptar amb bones instal·lacions i amb un bon maneig per a poder implementar bones estratègies terapèutiques que permetin controlar malalties infeccioses.

c) L'ús prudent no ha d'ésser tan restrictiu que comprometi el benestar animal.

d) La utilització d'antimicrobians ha d'aportar beneficis clars i, per això, ha de basar-

se en una diagnosi el més exacta possible. És indispensable que el veterinarí tingui un perfecte coneixement del perfil sanitari dels animals a tractar, i és interessant que pugui fer-se una identificació de l'agent causal i del seu grau de sensibilitat *in vitro*. També és important que es puguin tenir coneixements sobre el perfil sanitari de l'àrea geogràfica on es troba localitzada la granja.

e) Per minimitzar el risc de disseminació de possibles resistències han d'adoptar-se les mesures higienicosanitàries adients. En el cas d'animals de producció, tots els sectors de la indústria s'han de comprometre a complir el seu paper corresponent.

f) Hi ha importants diferències nacionals, regionals o entre granges en relació als perfils de malaltia. Aquestes diferències obeeixen a variacions en el serotip o el grau de virulència de les soques, a diferències en el maneig, en els programes de vacunació i en el tipus d'antimicrobians utilitzats. Per això, és difícil dissenyar guies universals, i s'han d'implementar guies nacionals o regionals per a cadascuna de les espècies animals.

g) L'ús prudent no ha d'implicar una restricció molt forta, de manera que pugui afavorir-se l'aparició de un mercat negre d'antimicrobians o de productes no registrats.

h) És important fomentar la formació continuada dels veterinaris amb assistència a cursos, congressos i conferències.

L'ús prudent d'antimicrobians ha d'ésser un component essencial del manual de bones pràctiques clíniques en veterinària, marc en el qual s'ha de centrar l'actuació de tots els professionals. En aquest manual, en l'apartat corresponent a antimicrobians, s'haurien d'incloure els punts següents:

a) Els antimicrobians s'han de fer servir per al tractament d'infeccions, primàries o secundàries, de bacteris, fongs o paràsits.

b) La utilització dels antimicrobians s'ha de fer sota la direcció i supervisió d'un veterinarí.

c) S'han de fer els màxims esforços per ar-

ribar al diagnòstic correcte. És desitjable que per al diagnòstic s'inclouguin estudis de laboratori i, especialment, l'aïllament del patògen i la valoració del grau de sensibilitat.

d) S'ha de triar la ruta d'administració més apropiada, i cal posar especial atenció als animals malalts i la capacitat d'aquests per a menjar o beure.

e) L'ús prolongat d'antimicrobians orals genera resistències en la microbiota intestinal amb una freqüència més gran que l'administració parenteral del mateix principi actiu. No obstant això, l'administració parenteral en la majoria de sistemes de producció és pràcticament impossible.

f) Quan un antimicrobià es faci servir, haurà de tenir l'espectre adient d'activitat, se n'haurà de calcular la dosi correcta i el seu ús s'haurà d'allargar solament durant el temps necessari.

g) El tractament amb antimicrobians no ha de suplir els aspectes bàsics de maneig, higiene, alimentació i, quan siguin possibles, les mesures d'immunoprofilaxi més eficaces.

h) La utilització d'antimicrobians s'ha de documentar adequadament i les quantitats utilitzades han de concordar amb les quantitats prescrites.

i) Sempre que sigui possible, els antimicrobians s'han de fer servir dintre de les especificacions indicades en el registre. L'ús fora de les indicacions del registre s'ha de restringir a situacions extremes en les quals no es disposi de cap altre producte eficaç; en aquest cas el veterinari responsable ha d'exposar, per escrit, les raons per al seu ús.

j) La utilització de promotors del creixement autoritzats ha de respondre a criteris estrictes de bon maneig i no han d'emascarar una pràctica incorrecta. La utilització d'antimicrobians per al tractament d'infeccions ha de tenir present la presència de qualsevol promotor del creixement en la dieta.

Tots els punts precedents han de servir

com a referència del *modus operandi* perquè es pugui continuar disposant, durant molt de temps, del potent arsenal d'antimicrobians indispensable per a mantenir els nivells de producció dintre d'uns marges econòmicament compatibles amb la capacitat de la majoria dels consumidors, i també perquè es pugui garantir el benestar dels animals i la seguretat dels consumidors.

Per acabar, és important destacar la necessitat d'establir vies efectives de relació i comunicació entre veterinaris, metges, ramaders, administració, mitjans de comunicació i tots els operadors implicats en la cadena alimentària.

BIBLIOGRAFIA

- BENBROOK, C. M. (2001). «Quantity of antimicrobials used in food animals in the United States». A: *Proc. 101st Annual Meeting American Society for Microbiology*.
- BYRNE, C. M.; EROL, I.; CALL, J. E.; KASPAR, C. W.; BUERGE, D. R.; HIEMKE, C. J.; FEDORKA-CRAY, P. J.; BENSON, A. K.; WALLACE, F. M.; LUCHANSKY, J. B. (2003). «Characterization of *Escherichia coli* O157:H7 from downer and healthy dairy cattle in the upper Midwest region of the United States». *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 69, pàg. 4683-4688.
- CVMP (1995). *Note for guidance: Approach towards harmonisation of withdrawal periods*. EMEA/CVMP/036/95.
- (2001a). *Revised guideline on safety evaluation on antimicrobial substances regarding the effects on human gut flora*. EMEA/CVMP/234/01.
- (2001b). *Background paper to the revision of the CVMP guideline on safety evaluation of antimicrobial substances regarding the effects on human gut flora*. EMEA/CVMP/235/01.
- (2001c). *Guideline on pre-authorisation studies to assess the potential for resistance resulting from the use of antimicrobial veterinary medicinal products*. EMEA/CVMP/244/01.
- OIE (1999). «The use of antibiotics in animals: ensuring the protection of public health». A: *Proc. of European Scientific Conference*. París, 24-26 de març.
- WALL, P. G.; MORGAN, D.; LAMDEN, K.; RYAN, M.; GRIFIN, M.; THRELFALL, E. J.; WARD, L. R.; ROWE, B. (1994). «A case control study of infection with an epidemic strain of multiresistant *Salmonella typhimurium* DT104 in England and Wales». *Commun. Dis. Rep. CDR Rev.* 4, vol. 11, pàg. R130-R135.