

El problema de la resistencia a antibióticos en salud pública⁵

NÉSTOR FALCÓN*

CARMELO ORTEGA**

SILVANA GORNIAC***

LUIS CARLOS VILLAMIL****

CRISTINA RÍOS*****

MARI CARMEN SIMÓN*****

Fecha de recepción: 13 de octubre de 2009

Fecha de aprobación: 10 de noviembre de 2009

Resumen

El uso de antibióticos ha contribuido al control de enfermedades bacterianas y en el campo de la producción ha mejorado el rendimiento productivo de los animales. Sin embargo, su uso inadecuado ha conllevado efectos adversos, entre ellos la resistencia bacteriana a estos productos. Esta representa un grave problema de salud pública debido a que muchas enfermedades han dejado de responder a los antibióticos de uso común. El desarrollo de la resistencia bacteriana a los antibióticos está basado, principalmente, en dos factores: la presión selectiva por el empleo de estos productos y la presencia de genes de resistencia.

Una serie de bacterias que infectan a personas y animales han mostrado resistencia a antibióticos en diferentes partes del mundo, así como una serie de antibióticos han sido utilizados indistintamente en el tratamiento de enfermedades en personas y animales. La idiosincrasia de las personas y la falta de regulaciones, especialmente en países latinoamericanos, ha coadyuvado a un irresponsable uso de estos productos. El empleo de antibióticos en entidades patológicas no apropiadas, las aplicaciones terapéuticas de

*

MV, MSc, Facultad de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú. Correo electrónico: nestor.falcon@upch.pe

**

MV, PhD, Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España. Correo electrónico: epidemio@unizar.es

5 Grupo de trabajo: Residuos y Consecuencias del uso de Drogas en Medicina Veterinaria. Proyecto Sapuvetnet III: "Contribuyendo a los objetivos del milenio a través del concepto de Una salud".

MV, PhD, Faculdade de
Medicina Veterinária
e Zootecnia da
Universidade de São
Paulo, São Paulo, Brasil.
Correo electrónico:
gorniak@usp.br

MV, PhD. Facultad de
Ciencias Agropecuarias
de la Universidad de La
Salle, Bogotá, Colombia.
Correo electrónico:
lvillamil@lasalle.edu.co

MV. Facultad de
Veterinaria de
la Universidad
de la República,
Montevideo, Uruguay.
Correo electrónico:
cristinarios@adinet.
com.uy

MV. PhD, Facultad
de Veterinaria de
la Universidad de
Zaragoza, Zaragoza,
España. Correo
electrónico:
mcsimon@unizar.es

antibióticos sin supervisión profesional y la libre comercialización de los antibióticos, entre otros factores, agravan el problema. Los esfuerzos por desarrollar nuevos productos antibióticos no resultan suficientes. Una serie de normas y restricciones se han dictado a fin de regular el uso de antibióticos en la producción animal y su presencia en los alimentos que consumen las personas. En la actualidad, se vienen desarrollando programas sobre residuos ilegales en alimentos destinados al consumo humano, así como la promoción del uso responsable de los antibióticos, tanto en medicina humana como veterinaria, que se espera atenúen el impacto de la resistencia de los antibióticos en la salud pública.

Palabras clave

Antibióticos, resistencia bacteriana, salud pública, alimentos

O PROBLEMA DA RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS EM SAÚDE PÚBLICA

Resumo

O uso de antibióticos contribuiu para o controle de doenças bacterianas e no domínio da produção melhorou o desempenho produtivo dos animais. No entanto, o seu uso inadequado levou a efeitos adversos, incluindo a resistência bacteriana a esses produtos. Isto representa um grave problema de Saúde Pública, porque muitas doenças não conseguem responder aos antibióticos comumente utilizados. O desenvolvimento da resistência bacteriana aos antibióticos é baseada principalmente em dois fatores: a pressão seletiva pelo uso desses produtos e a presença de genes de resistência. Uma série de bactérias que infectam seres humanos e animais tem demonstrado resistência aos antibióticos em diferentes partes do mundo, bem como uma série de antibióticos tem sido usada indistintamente no tratamento de doenças em humanos e animais. A idiossincrasia dos indivíduos e a falta de regulamentação, especialmente em países latino-americanos, tem contribuído para o uso irresponsável desses produtos. A utilização inadequada de antibióticos em entidades patológicas não apropriadas, aplicações terapêuticas de antibióticos sem a supervisão de profissionais e a livre comercialização dos mesmos, agravaram, entre outros fatores, o problema. Os esforços para desenvolver novos produtos antibióticos não são suficientes. Uma série de normas e restrições foram decretadas para regulamentar o uso de antibióticos na produção animal e a presença dos mesmos nos alimentos que consomem as pessoas. Actualmente têm vindo a ser desenvolvidos programas sobre os resíduos ilegais em alimentos destinados ao consumo humano e levada a cabo a promoção do uso responsável de antibióticos tanto

em medicina humana como em medicina veterinária, esperando-se que atenuem o impacto da resistência aos antibióticos em saúde pública .

Palavras chaves

Antibióticos, resistência bacteriana, saúde pública, alimentos

THE PROBLEM OF RESISTANCE TO ANTIBIOTICS IN PUBLIC HEALTH

Abstract

The use of antibiotics has contributed to the control of bacterial diseases and in the field of production has improved the productive performance of animals. However, the inappropriate use of them has led to adverse effects including bacterial resistance to these products. This represents a serious public health problem because many diseases have failed to respond to commonly used antibiotics. The development of bacterial resistance to antibiotics is based primarily on two factors: the selective pressure by the use of these products and the presence of resistance genes. A number of bacteria that infect humans and animals have shown resistance to antibiotics in different parts of the world as well as a number of antibiotics have been used interchangeably in the treatment of diseases in humans and animals. The idiosyncrasy of individuals and the lack of regulations especially in Latin American countries has contributed to an irresponsible use of these products. The use of antibiotics in inappropriate pathological, therapeutic applications of antibiotics without professional supervision and free marketing of antibiotics are among other factors compounding the problem. Efforts to develop new antibiotic products are not enough. A series of rules and restrictions have been enacted to regulate the use of antibiotics in animal production and the presence of the same in the food people consume. Currently programs are being carried out illegal residues in food intended for human consumption, and promoting responsible use of antibiotics in both human and veterinary medicine, which is expected to mitigate the impact of antibiotic resistance in public health.

Keywords

Antibiotics, bacterial resistance public health, food

Introducción

El uso de antibióticos en el campo de la veterinaria ha contribuido al control y erradicación de enfermedades infecciosas de origen bacteriano en animales de producción y compañía (San Martín y Moraga, 1996). Asimismo, en el campo de la producción de alimentos proporciona innegables ventajas al promover el crecimiento y, por tanto, mejorar la producción (Pérez de Ciriza et ál., 1999).

Sin embargo, dependiendo del tiempo transcurrido entre la administración de un antibiótico y el beneficio del animal o uso de sus subproductos (tiempo de espera), pueden quedar residuos de estas sustancias en los distintos tejidos utilizados como alimento o destinados a la obtención de estos. Estos compuestos o sus metabolitos son eliminados en las heces u orina de los animales tratados dispersándose en el medioambiente. Además de estas consecuencias, la presencia de residuos de antibióticos en los productos de origen animal (por ejemplo, la leche o la carne destinada a la obtención de productos fermentados) puede conllevar la aparición de problemas de tipo tecnológico o económico (Gratacos, 2007).

Estos residuos pueden provocar en el consumidor efectos adversos (Gratacos, 2007), como:

- a) reacciones tóxico-alérgicas a los residuos,
- b) efectos crónicos tóxicos debido a la exposición prolongada a niveles bajos de antibióticos,
- c) desarrollo de resistencia antimicrobiana en bacterias patógenas, o
- d) interrupción de la flora intestinal normal del humano (Doyle, 2006).

Para evitar estos problemas, el uso de los antibióticos debe ser el adecuado, lo que implica un correcto control médico o médico veterinario y farmacéutico. Se debe procurar que estos fármacos no se utilicen en medicina humana y, a su vez, modificarlos cada dos o tres años, con el fin de no crear resistencias. Un aspecto importante es la fijación del límite máximo de residuos en alimentos, es decir, incluir las normas de fabricación, la venta y el empleo en la legislación (Pérez de Ciriza et ál., 1999).

Uso de antimicrobiales en animales

En términos generales, los antimicrobianos pueden ser utilizados en los animales para los siguientes fines:

- a) Terapéutica: para eliminar una enfermedad infecciosa (Parra et ál., 2003), para lo cual se deben realizar cultivos pertinentes previos, a fin de instaurar el tratamiento adecuado (Cancho et ál., 2000).
- b) Profilaxis: en casos en que esté demostrado su importancia para prevenir una infección (Cancho et ál., 2000).
- c) Metafilaxia: cuando se presenta casos compatibles con enfermedad infecciosa en el hato, en cuyo caso todo el lote de animales es tratado (Errecalde, 2004).
- d) Promotor de crecimiento: el cual es administrado en dosis subterapéutica, y actúa modificando la flora microbiana intestinal, provoca una disminución de microorganismos causantes de enfermedades subclínicas y reduce la flora que compite con el huésped por los nutrientes (Torres y Zarazaga, 2002).

La resistencia a antibióticos

La resistencia a los antibióticos es un grave problema de salud pública en diferentes partes del mundo, debido a que muchas enfermedades han de dejado de responder a los antibióticos de uso común (OMS, 2005), tanto por su uso excesivo como por la falta de nuevos agentes en el mercado (Singer et ál., 2003).

En 1950, fue descrita la primera bacteria resistente después de la introducción de antibióticos comerciales, y alrededor de 1960 se definió la resistencia a los antibióticos como un problema de salud pública (Moreno et ál., 2000).

El desarrollo de la resistencia bacteriana a los antibióticos está basado, principalmente, en dos factores: la presión selectiva por el empleo de estos productos y la presencia de genes de resistencia (Gimeno y Ortega, 2007; Trolldenier, 1980; Witte, 2000).

La aplicación a gran escala de los antibióticos conlleva una presión selectiva que ha favorecido la diseminación de cepas bacterianas resistentes (Gimeno y Ortega, 2007). Esto se debe a que los genes de resistencia pueden provenir de mutaciones

espontáneas y quedar fijadas genéticamente (Trolldenier, 1980), actuando en respuesta o adquiriendo una codificación de genes adicionales para un mecanismo de resistencia (Witte, 2000).

Los mecanismos genéticos de la resistencia bacteriana involucran el DNA cromosomal, como en la mutación, o la adquisición de material genético extracromosomal, por transformación, conjugación o transducción (Gimeno y Ortega, 2007).

La presencia de los genes de resistencia puede encontrarse formando parte de la flora de distintos nichos ecológicos y, por tanto, transmitirse según su cadena epidemiológica (fuente de infección, mecanismo de transmisión y huésped sensible), de una persona a otra, de un animal a otro, de un animal a una persona, de un animal a un alimento, o de un alimento a una persona (Vergara et ál., 2004).

La resistencia bacteriana está siendo ampliamente estudiada, por lo cual se han realizado estudios de la movilidad y la transferencia de genes de resistencia entre la flora no patógena normal de animales y personas, y entre la flora ambiental y la bacteriana. También se está estudiando la conexión entre el empleo de antibióticos en la agricultura y el aumento de resistencia de antibióticos en patógenos humanos (Sorum y L'Abée-Lund, 2002; Singer et ál., 2003).

Epidemiología de la resistencia a antibióticos

Algunos ejemplos de casos de resistencia de antibióticos se presentan a continuación.

En España se realizaron aislamientos de *E. coli* responsable de diarrea en lechones y se encontró que estas eran en un 80% resistentes a tetraciclinas; 40%, a ampicilina o neomicina; 21%, a otros aminoglucósidos, como gentamicina o tobramicina; y 21%, a ácido nalidíxico. También se observó resistencia inducida por furazolidona en salmonella y un incremento de la prevalencia de la resistencia a fluoroquinolonas en aislamientos animales de *Salmonella* sp. y *Campylobacter* sp., ambos capaces de causar infecciones humanas (Baraibar et ál., 1996).

En los Países Bajos, se analizó la influencia de la exposición de los antimicrobianos usados como promotores de crecimiento o terapéutica en avicultura y su

relación con la resistencia de enterococos fecales tomados de aves, el personal de las granjas avícolas y el personal de los mataderos de aves. Entre otros resultados, se encontró que la resistencia a todos los antimicrobianos analizados fue mayor en broilers que en gallinas reproductoras y que la resistencia en enterococos fecales en el personal de granja de broiler fue mayor contra casi todos los antimicrobianos probados, a diferencia del personal de granja de reproductoras y mataderos (Van den Boggard et ál., 2002).

En los Estados Unidos se ha hecho un seguimiento al *Campylobacter jejuni*, que es una de las principales bacterias causantes de intoxicación bacteriana alimentaria en humanos (en los Estados Unidos y el Reino Unido), incluso con un número de casos mayores a los de Salmonella. Para su tratamiento se empleaba los macrólidos (eritromicina), principio activo que también era usado como promotor de crecimiento en cerdos en los ese país. La presencia de cepas de *Campylobacter* resistentes a los macrólidos, e incluso a las quinolonas, (único grupo nuevo de antibióticos disponible en los años noventa) llevó a su retiro como promotor de crecimiento, reservándolo solamente para tratamientos en animales (Engberg, 2001).

Aspectos que en la actualidad están favoreciendo la proliferación de microorganismos resistentes

En América Latina hay varios aspectos que están potenciando el desarrollo de microorganismos resistentes a antibióticos:

- 1) El uso de los antibióticos en entidades patológicas no apropiadas (enfermedades virales).
- 2) La baja percepción del problema por parte de los consumidores y el público en general.
- 3) Las aplicaciones terapéuticas de antibióticos, vermífugos, acaricidas con criterios médicos, pero sin las previsiones adecuadas de cumplimiento de tiempos de supresión.
- 4) La comercialización directa de la industria con estrategias de mercadeo, promociones y publicidad, lo que supone la venta libre de estos productos.
- 5) El uso de los mismos antibióticos en medicina humana que en medicina veterinaria. En algunos países, es muy habitual que el veterinario prescriba antibióticos y envíe al propietario a comprarlos al centro de salud o farmacia de

medicina humana, de manera que al final los antibióticos utilizados sean los mismos para los animales y las personas.

- 6) La aplicación de los antibióticos a voluntad del ganadero o propietario, tanto en el caso de animales de compañía como en el de animales de abasto. Esta actuación reduce los costos por el servicio del profesional veterinario, pero implica una administración sin control en la mayoría de los casos.
- 7) La debilidad de los servicios públicos y privados en la vigilancia y el control de productos veterinarios.
- 8) Darles mayor importancia, por parte de los sanitarios, a los aspectos clínicos y de control de la enfermedad frente a la salud pública y la protección del medioambiente. Esto supone la proliferación de microorganismos ubicuos (infecciones nosocomiales) en hospitales veterinarios.
- 9) El predominio, en muchos casos de criterios, comerciales frente a la protección del consumidor y la sostenibilidad del medioambiente por parte de los productores.
- 10) El uso de los antibióticos en producción animal con carácter de aditivo promotor de crecimiento (prohibido en Europa desde el año 2006) o con carácter preventivo con el riesgo que ello supone para el paso de microorganismos resistentes a la cadena alimentaria. En algunos países de América Latina, aunque existe una norma que indica que no deben quedar residuos de antibióticos en los productos de origen animal destinados a la cadena alimentaria, se indica que no existe un programa de seguimiento y vigilancia de esos residuos en las canales, ya que las inspecciones veterinarias se basan en la observación, algo que no permite detectar aquellos residuos.

El problema de este uso incorrecto de los antibióticos es que, generalmente, afecta más a las clases desfavorecidas, ya que son las que consumen los productos que no se han sometido a vigilancia o que adquieren los medicamentos sin una supervisión profesional por resultar mucho más económico.

En Europa posiblemente exista una mayor conciencia social y profesional del problema desde hace algunos años, si bien hubo un tiempo en que los antibióticos también se aplicaban para todo, tanto en medicina humana, tratando catarros muy probablemente de origen vírico con antibióticos, como en el entorno veterinario, en el que su uso como aditivos de crecimiento fue una constante en los sistemas productivos, especialmente el porcino y el aviar.

Además, en Europa existe una legislación importante respecto a tiempos de supresión que deben cumplirse y residuos máximos autorizados en productos de origen animal. La propia Unión Europea, por medio de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha elaborado una lista de antibióticos autorizados en los países Europeos en la que se incluyen los residuos máximos admitidos para cada uno. Sin embargo, no existe un criterio común respecto a los antibióticos prohibidos, es decir, no existe una lista de antibióticos prohibidos, siendo potestad de cada país tomar decisiones sobre este aspecto, por lo que en un mismo país de la Unión Europea un antibiótico concreto puede ser legalmente utilizado y en el país de al lado no.

También hay que indicar que la venta libre de antibióticos no está tan difundida en Europa como en América Latina, si bien en algunos países sí es una práctica que se llega a presentar en determinados grupos.

El resto de problemas indicados para Latinoamérica se considera que son también un problema en gran parte de los países Europeos, aunque hay que indicar que en menor medida y que hay países, especialmente los nórdicos, que han desarrollado programas y legislaciones muy estrictas respecto al uso de antibióticos, en los que estos problemas son, por tanto, menores. A pesar de esas medidas en los países nórdicos, parece que la reducción de cepas resistentes a antibióticos es muy baja, lo que sugiere que otros elementos pueden estar interviniendo en la progresión del fenómeno.

Respuesta de la industria y entidades reguladoras

El creciente número de casos de resistencia de microorganismos a los diversos antibióticos ha llevado a la industria farmacéutica a realizar grandes esfuerzos por desarrollar nuevas estrategias contra los microorganismos (Sumano, 2006). Sin embargo, las nuevas iniciativas de desarrollo de nuevos antibióticos son cada vez más escasas, por lo que la respuesta de los médicos a la resistencia microbiana ha sido la sustitución de los antibióticos que se recetaban tradicionalmente a los pacientes por otros nuevos (OMS, 2005).

Concretamente, el hecho de que se empleen en gran medida las mismas clases de antimicrobianos en humanos y animales y que se hayan elaborado muy pocos

antimicrobianos nuevos para sustituir a los que se han vuelto relativamente ineficaces a causa de las resistencias, ha dado lugar a un acuerdo sobre la necesidad de crear ciertas medidas, como el uso responsable y prudente de los antimicrobianos o la vigilancia de la aparición de resistencias a estos agentes en medicina humana y veterinaria (Roca, 2008).

Sin embargo, una serie de normas y restricciones se han dictado a fin de regular el uso de antibióticos en la producción animal y su presencia en el alimento que consumen las personas. El Comité Veterinario Europeo para Productos Medicinales (CVMP) ha evaluado el nivel máximo de residuos de oxitetraciclina aceptable en un alimento de origen animal. En el caso de todas las especies productoras de alimento: 100 µg/kg en los músculos; 300 µg/kg en el hígado; 600 µg/kg en el riñón; 100 µg/kg en la leche; 200 µg/kg en los huevos; y 25 µg/kg en la miel (EMA, 1995).

El Food and Drug Administration (FDA) estableció una tolerancia de 0,3 µg/g para residuos de enrofloxacin en los músculos de los pollos y pavos; y la Unión Europea estableció una tolerancia para la enrofloxacin y su metabolito de ciprofloxacin con valores de 100 y 300 µg/kg, respectivamente, en el músculo del pollo (García et ál., 2006).

Para asegurar la protección del consumidor y la producción de lácteos, el CVMP ha evaluado el nivel máximo de residuos de seis penicilinas aceptables en un alimento de origen animal. En tejidos comestibles: benzilpenicilina, ampicilina y amoxicilina 50 ppb, y para oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina, 300 ppb. En el caso de la leche, benzilpenicilina, ampicilina y amoxicilina 4 ppb, y para oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina 30 ppb (Ema, 2008).

En 1997, la Organización Mundial de la Salud recomendó prohibir el uso de antibióticos para promover el crecimiento de los animales. En 1998, los países miembros de la Comunidad Europea suprimieron los registros de bacitracina, espiramicina, virginicina y fosfato de tilosina como aditivos de alimentos para animales, y por decreto señalan que los antimicrobianos solo pueden administrarse con fines terapéuticos bajo la prescripción del médico veterinario (Orozco et ál., 2006).

Según la FAO, el LMR define el nivel máximo de residuos de cualquier componente de una droga veterinaria que pueda estar presente en los alimentos de

origen animal sin que estos niveles signifiquen un peligro para el consumidor. La definición de la Unión Europea es prácticamente la misma a la establecida por el Comité de Residuos de Drogas Veterinarias en Alimentos del *Codex Alimentarius*. Aunque en los Estados Unidos no existe una regulación formal establecida para el LMR, su equivalente es el término de tolerancia determinado por las autoridades regulatorias competentes.

En Suramérica, el Mercosur (2000) decidió aprobar el Reglamento Técnico de Metodologías Analíticas, Ingesta Diaria Admisible y Límites Máximos de Residuos para Medicamentos Veterinarios en Alimentos de Origen Animal, para ser aplicado en los países miembros (Paraguay, Uruguay, Argentina y Brasil), con fines de comercio e importaciones.

El Reino Unido posee un sistema riguroso de vigilancia reglamentaria y no reglamentaria para la detección de residuos veterinarios. El Programa Nacional de Vigilancia cumple con las obligaciones impuestas por la Comunidad Europea mediante las Directivas de Consejo 96/22/EC y 96/23/EC (Bishop, 2004). La autoridad competente que implementa estos requerimientos es la Directiva de Medicina Veterinaria (VMD). Cuando los residuos de sustancias autorizadas se encuentran por encima del Límite de Residuo Máximo (LMR), un Oficial Veterinario del Servicio Veterinario del Estado (SVS) lleva a cabo una investigación en la granja de origen para establecer la fuente del residuo (NOAH, 2005).

Conclusión

La importancia de los residuos de sustancias antibióticas en los alimentos destinados al consumo humano, así como el aumento de las cepas de bacterias resistentes es un importante problema de salud pública. En diferentes países se vienen desarrollando programas sobre residuos ilegales en alimentos destinados al consumo humano, así como la promoción del uso responsable de los antibióticos, tanto en medicina humana como veterinaria. Se espera que estos esfuerzos permitan controlar la diseminación de bacterias resistentes y que las personas mantengan la posibilidad de seguir contando con productos antibióticos eficientes para el tratamiento de las enfermedades.

Referencias

Baraibar, R.; J. Campos; L. Domínguez; X. Garau; J. García; E. Palau; B. Pérez; E. Pérez; G. Prats; R. Rey; A. Ruiz. 1996. Medicina clínica. Conferencias de consenso. Informe sobre resistencia microbiana: ¿qué hacer? 106(7): 267-279.

Bishop, Y. 2004. The veterinary formulary. 6ª ed. Ed. Pharmaceutical Press. Londres, UK. 566p.

Cancho, B.; M. García.; J. Simal. 2000. El uso de los antibióticos en la alimentación animal: perspectiva actual. Ciencia y tecnología alimentaria. México. 3(1):39-47.

Doyle, M. Ellin. 2006. Veterinary Drug Residues in Processed Meats — Potential Health Risk. Revisión de Literatura científica. Food Research Institute de la Universidad de Wisconsin. Madison. 11p.

[EMA] The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 1995. Oxytetracycline, Tetracycline, Chlortetracycline. Summary Report. EMA/MRL/023/95-FINAL. <http://www.ema.eu.int/pdfs/vet/mrls/002395en.pdf>

[EMA] The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 2008. Penicillins, Summary Report. <http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/mrls/penicillins.pdf>

Engberg, J., Aarestrup, F.M., Taylor, D.E., Gerner-Smidt, P., & Nachamkin, I. 2001. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* : resistance mechanisms and trends in human isolates. *Emerging Infectious Diseases*, 7: 24.

Errecalde, J. 2004. Uso De Antimicrobianos en Animales de Consumo. FAO. Producción y Sanidad Animal. 150-7.

García, H.; A. Magnol; A. Weyers; L. Ugnia; C. Lüders; G. Prieto; C. Errecalde; N. Gorla. 2006. Residuos de enrofloxacin y ciprofloxacina en músculo de pollos barrileros. *Rev Col Cienc Pec (Colombia)* 19(1):61-65

Gratacós Cubarsí, Marta. 2007. Desarrollo de Métodos Rápidos para el Análisis de Residuos en Producción Animal. Tesis de Doctorado. Universidad de Girona.

Gimeno, O.; C. Ortega. 2007. Resistencia bacteriana a los antibióticos: implicaciones en salud pública veterinaria. *Revista de Salud Pública Veterinaria (Bolivia)* 2(1):8-9.

MERCOSUR, 2000. MERCOSUL/GMC/RES N° 75/94. Limites Maximos De Residuos De Principios Ativos De Medicamentos Veterinarios Em Produtos De Origem Animal. <http://www.mercosur.org.uy/espanol/snor/normativa/resoluciones/1994/9475.htm>

Moreno, M.; L. Domínguez; T. Teshager; M. Herrero; M. Concepción. 2000. The VAV network. Antibiotic resistance monitoring: the spanish programme. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 14: 285 – 290.

NOAH, 2005. National Office of Animal Health. Maximum Residues Limits and the Safety of Food Animals. Topics and Briefing Documents. <http://www.noah.co.uk/issues/briefingdoc/09-mrls.htm>

Organización Mundial de la Salud (OMS). 2005. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. La contención de la resistencia a los antimicrobianos. Ginebra (WHO/PSM/2005.1)

Orozco A, Ávalos E, Gonzáles D, Pacheco C, Ramírez A, Kühne M. 2006. Residuos de Penicilina y Tetraciclina en Cerdo. *Avances en la investigación científica en el CUCBA*. ISBN:970-27-0770-6. 620-626.

Parra, M.; L. Suárez; J. Londoño; N. Pérez; G. Rengifo. 2003. Los residuos de medicamentos en la leche. Problemática y estrategias para su control. Manual Técnico. Código 2-1-10-06-02-03. ISBN

Pérez de Ciriza J. A., Huarte A., Saiz I., Ozcáriz M. T., Purroy M.T. 1999. Residuos de sustancias inhibidoras en carnes. Navarra: *Anales del sistema sanitario de Navarra*: 1-9.

Roca M. 2008. Termoestabilidad de sustancias antimicrobianas en la leche. Tesis de Doctorado. Universidad Politecnica de Valencia. Valencia p

San Martín B, Moraga R. 1996. Evaluación de la técnica microbiológica con *Bacillus subtilis* BGA para la identificación de residuos de antimicrobianos en leche bovina. *Avances en ciencias veterinarias (Chile)* 11(1): 43-48.

Singer, R.; R. Finch; H. Wegener; R. Bywater; J. Walters; M. Lipsitch. 2003. Antibiotic resistance – The interplay between antibiotic use in animals and human beings. *Forum. The Lancet Infectious Diseases*. 3:47-52

Sorum, H.; T. L'Abée-Lund. 2002. Antibiotic resistance in food - related bacteria – a result of interfering with the global web of bacterial genetics. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 14: 43- 56.

Sumano, H. 2006. Farmacología veterinaria. 3ª ed. Ed McGraw-Hill. México.

Torres, C. y M. Zarazaga. 2002. Antibióticos como promotores de crecimiento en animales ¿Vamos por el buen camino? En: Gaceta sanitaria: Organo oficial de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria, ISSN 0213-9111, Vol. 16, N°2, pags. 109-112.

Trolldenier, H. 1980. Antibióticos en medicina veterinaria. Ed. Acribia. Zaragoza.

Van den Boggard, A.; Willems, R.; London, N.; Top, J.; Stobberingh, E. 2002. Antibiotic Resistance of faecal enterococci in poultry, poultry farmers and poultry slaughterers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49: 497-505.

Vergara, Y.; P. Goñi; C. Agudo. 2004. Desinfección y salud pública. España. 5 p.

Witte, W. 2000. Ecological impact of antibiotic use in animal son different complex microflora: environment. *International journal of antimicrobial agents*. 14: 321 – 325.