

CAPÍTULO 6.9.

USO RESPONSABLE Y PRUDENTE DE PRODUCTOS ANTIMICROBIANOS EN MEDICINA VETERINARIA

Artículo 6.9.1.

Propósito

Las presentes recomendaciones brindan asesoramiento para el uso responsable y prudente de los productos antimicrobianos en medicina veterinaria, con vistas a proteger la salud de los *animales* y de los seres humanos. Las autoridades competentes encargadas de registrar y controlar todos los grupos que intervienen en la producción, la distribución y el uso de productos antimicrobianos de uso veterinario tienen obligaciones específicas.

El uso prudente se determina principalmente por el resultado del procedimiento de licencia de comercialización y por el respeto de las especificaciones cuando se administran estos productos a los *animales*.

Artículo 6.9.2.

Objetivos del uso prudente

El uso prudente incluye una serie de medidas y recomendaciones prácticas destinadas a evitar y/o reducir la selección de microorganismos resistentes a los antimicrobianos en los *animales* para:

1. mantener la eficacia de los productos antimicrobianos y garantizar una utilización racional de los mismos en el cuidado de los *animales*, con vistas a optimizar su eficacia y su inocuidad para los *animales*;
2. cumplir con la obligación ética y la necesidad económica de mantener a los *animales* en buen estado de salud;
3. prevenir, o reducir todo lo posible, la transferencia de microorganismos (con sus determinantes de resistencia) en el seno de las poblaciones animales;
4. mantener la eficacia de los productos antimicrobianos utilizados para los *animales* destinados a la producción de alimentos;
5. prevenir o reducir la transferencia de microorganismos resistentes o de determinantes de resistencia de los *animales* a los seres humanos;
6. mantener la eficacia de los productos antimicrobianos utilizados en medicina humana y prolongar su utilidad;
7. prevenir la contaminación de los alimentos de origen animal por residuos de productos antimicrobianos superiores al límite máximo de residuos establecido;
8. proteger la salud del consumidor garantizando la inocuidad de los alimentos de origen animal en relación con los residuos de productos antimicrobianos y con la posibilidad de transmisión de microorganismos resistentes a los productos antimicrobianos a los seres humanos.

Artículo 6.9.3.

Responsabilidades de las autoridades reguladoras

1. Licencia de comercialización

Las autoridades reguladoras nacionales tienen la responsabilidad de conceder la licencia de comercialización. Esto deberá realizarse de acuerdo con las disposiciones del *Código Terrestre*. Estas autoridades desempeñan un papel importante en la especificación de los términos de la licencia y el suministro de la información apropiada al *veterinario*.

2. Presentación de datos para la concesión de la licencia de comercialización

La industria farmacéutica debe presentar los datos solicitados para la obtención de la licencia de comercialización. Solamente se concede la licencia de comercialización si se cumplen los criterios de inocuidad, calidad y eficacia. Deberá llevarse a cabo una evaluación de los *riesgos* y beneficios que puede conllevar para los *animales* y los seres humanos la utilización de antimicrobianos en la cría de ganado destinado a la producción de alimentos. Esta evaluación debe centrarse en cada producto antimicrobiano considerado individualmente y los resultados no ser generalizados a toda la clase de antimicrobianos a la que pertenece el principio activo en cuestión. Se deberán adjuntar instrucciones de uso para todas las diversas dosis o diferentes períodos de tratamiento que se proponen.

3. Autorización de la comercialización

Las autoridades reguladoras deben intentar acelerar el proceso de autorización de la comercialización de un nuevo producto antimicrobiano que corresponda a una necesidad específica de tratamiento de una *enfermedad*.

4. Procedimientos de registro

Los países que no disponen de los recursos necesarios para establecer un procedimiento eficaz de registro de los medicamentos veterinarios y cuyo abastecimiento depende principalmente de importaciones de países extranjeros deberían tomar las siguientes medidas:

- a) verificar la eficacia de los controles administrativos de las importaciones de estos medicamentos veterinarios;
- b) verificar la validez de los procedimientos de registro del *país exportador* y fabricante, según proceda;
- c) desarrollar la cooperación técnica necesaria con las autoridades expertas para verificar la calidad de los medicamentos veterinarios importados, así como la validez de las condiciones de utilización aconsejadas.

Las autoridades reguladoras de los *países importadores* deben solicitar que la industria farmacéutica presente certificados de calidad preparados por la autoridad competente del *país exportador* y fabricante, según proceda. Todos los países deben hacer los mayores esfuerzos posibles para luchar activamente contra la fabricación, la publicidad, el comercio, la distribución y la utilización de ingredientes farmacéuticos activos y productos al por mayor no autorizados y falsificados.

5. Control de calidad de los productos antimicrobianos

Se deben llevar a cabo controles de calidad:

- a) de acuerdo con las disposiciones de las buenas prácticas de fabricación;
- b) para asegurarse de que las especificaciones para el análisis de los antimicrobianos utilizados como ingredientes activos cumplen con las disposiciones de las monografías aprobadas;
- c) para asegurarse de que la calidad y la concentración (estabilidad) de los antimicrobianos en su(s) forma(s) de dosificación comercializada se mantienen hasta la fecha de caducidad, establecida en función de las condiciones de almacenamiento recomendadas;
- d) para asegurarse de la estabilidad de los productos antimicrobianos cuando se mezclan con alimentos para *animales* o agua potable;

- e) para asegurarse de que todos los productos antimicrobianos se fabrican con vistas a obtener la calidad y pureza adecuadas para garantizar su inocuidad y eficacia.

6. Evaluación de la eficacia terapéutica

a) Ensayos preclínicos

i) Los ensayos preclínicos deben permitir:

- determinar el espectro de microorganismos patógenos y no patógenos comensales sobre los que son activos los productos antimicrobianos;
- evaluar la capacidad del producto antimicrobiano de seleccionar resistencia *in vitro* e *in vivo*, teniendo en cuenta las cepas resistentes preexistentes;
- establecer un régimen de dosis apropiado, necesario para asegurar la eficacia terapéutica del producto antimicrobiano y limitar la selección de resistencia a los antimicrobianos. (Los datos y modelos de farmacocinética y farmacodinámica pueden ayudar en esta evaluación.)

ii) El espectro de microorganismos sobre los que son activos los productos antimicrobianos se debe determinar por farmacodinámica. Se deben tener en cuenta los siguientes criterios:

- espectro de actividad y modo de acción;
- concentraciones mínimas para obtener una inhibición y una acción bactericida;
- actividad o co-dependencia en función del tiempo o de la concentración;
- actividad en el lugar de la *infección*.

iii) Los regímenes de dosis que permiten mantener niveles eficaces de antimicrobianos se debe determinar por farmacocinética. Se deben tener en cuenta los siguientes criterios:

- biodisponibilidad según la vía de administración;
- concentración del antimicrobiano en el lugar de la *infección* y distribución en el *animal* tratado;
- metabolismo que puede conducir a la inactivación de los antimicrobianos;
- vías de excreción;

Se debe respaldar científicamente la utilización de combinaciones de productos antimicrobianos.

b) Ensayos clínicos

Se deben llevar a cabo ensayos clínicos para confirmar la validez de las indicaciones terapéuticas anunciadas y de los regímenes de dosis establecidos durante la fase preclínica. Se deben tener en cuenta los siguientes criterios:

- i) diversidad de los casos clínicos observados cuando se llevan a cabo los ensayos en diferentes centros;
- ii) conformidad de los protocolos con las buenas prácticas clínicas, tales como las recomendaciones de Cooperación Veterinaria Internacional sobre Armonización (VICH);
- iii) idoneidad de los casos clínicos estudiados, basada en los criterios apropiados de los diagnósticos clínicos y bacteriológicos;
- iv) parámetros para la evaluación cualitativa y cuantitativa de la eficacia del tratamiento.

7. Evaluación de la capacidad de los antimicrobianos de seleccionar resistencia

Se pueden solicitar otros estudios para apoyar la evaluación de la capacidad de los antimicrobianos de seleccionar resistencia. La parte que solicita la autorización de comercialización debe, siempre que sea posible, proporcionar datos obtenidos de las especies animales a las que se destina el producto en las condiciones de utilización previstas.

Para esto, puede tomarse en consideración lo siguiente:

- a) la concentración de compuesto activo en el intestino del *animal* (donde reside la mayoría de los agentes patógenos que pueden ser transmitidos por los alimentos) con el nivel de dosis definido;
- b) la vía y el nivel de exposición de los seres humanos a los organismos resistentes presentes en los alimentos o de otro tipo;
- c) la vía y el nivel de exposición de los seres humanos a los organismos resistentes presentes en los alimentos o de otro tipo;
- d) el nivel preexistente de resistencia de los agentes patógenos que representan un riesgo para la salud humana en los *animales* y los seres humanos.

8. Determinación de la dosis diaria aceptable, del límite máximo de residuos y de los períodos de suspensión del tratamiento de compuestos antimicrobianos

- a) Cuando se establece la dosis diaria aceptable y el límite máximo de residuos de una sustancia antimicrobiana, la evaluación de la inocuidad también debe incluir los posibles efectos biológicos sobre la flora intestinal de los seres humanos.
- b) Se debe determinar la dosis diaria aceptable de cada producto antimicrobiano y el límite máximo de residuos autorizado en cada alimento de origen animal.
- c) Para cada medicamento veterinario que contenga antimicrobianos se deben establecer los períodos de suspensión del tratamiento necesarios para producir alimentos que respeten el límite máximo de residuos, teniendo en cuenta:
 - i) el límite máximo de residuos del antimicrobiano que se ha establecido;
 - ii) la composición del producto y la forma farmacéutica;
 - iii) la especie animal a la que se destina el medicamento;
 - iv) el régimen de dosis y la duración del tratamiento;
 - v) la vía de administración.
- d) El candidato debe proporcionar los métodos para el análisis reglamentario de los residuos en los alimentos.

9. Protección del medio ambiente

Se debe evaluar el impacto medioambiental de los productos antimicrobianos cuya utilización se propone. Se deben hacer esfuerzos para garantizar que el impacto medioambiental asociado al uso de estos productos se reduzca al mínimo.

10. Resumen de las características de cada producto antimicrobiano veterinario

El resumen de las características del producto contiene la información necesaria para un uso apropiado de los productos antimicrobianos veterinarios, y constituye la referencia oficial para su etiquetado y las indicaciones de su embalaje. Este resumen deberá contener los siguientes elementos:

- a) ingrediente activo y clase,
- b) propiedades farmacológicas,
- c) cualquier efecto adverso potencial,
- d) especie animal a la que se destina el medicamento y categoría de edad o de producción,
- e) indicaciones terapéuticas,
- f) microorganismo contra el que es activo el medicamento,
- g) dosis y vía de administración,
- h) períodos de suspensión,
- i) incompatibilidades,

- j) vida útil,
- k) seguridad del operador,
- l) precauciones particulares antes del uso,
- m) precauciones particulares para la eliminación correcta de los productos inutilizados o caducados,
- n) información sobre las condiciones de uso pertinentes para la posible selección de resistencia.

11. Vigilancia de los productos antimicrobianos después de la comercialización

La información recopilada mediante los programas de farmacovigilancia existentes, incluida la falta de eficacia, deben formar parte de la estrategia general de reducción al mínimo de la resistencia a los antimicrobianos. Además de esto, deberá considerarse lo siguiente:

a) Vigilancia epidemiológica general

La *vigilancia* de los microorganismos animales resistentes a los productos antimicrobianos es esencial. Las autoridades pertinentes deberán implementar un programa de acuerdo con el *Código Terrestre*.

b) Vigilancia específica

La *vigilancia* específica para evaluar el impacto de la utilización de un antimicrobiano específico puede llevarse a cabo después de la concesión de la licencia de comercialización. El programa de *vigilancia* debe evaluar no sólo la aparición de resistencia en los agentes patógenos de los *animales* a los que se administra el producto, sino también en los agentes patógenos y/o en los comensales presentes en los alimentos. Este tipo de *vigilancia* también contribuirá a la *vigilancia* epidemiológica general de la resistencia a los antimicrobianos.

12. Suministro y administración de los productos antimicrobianos utilizados en medicina veterinaria

Las autoridades pertinentes deben asegurarse de que todos los productos antimicrobianos utilizados para los *animales*:

- a) son prescritos por un *veterinario* o por otra persona autorizada;
- b) son suministrados únicamente mediante sistemas de distribución con licencia/autorizados;
- c) son administrados a los *animales* por un *veterinario* o bajo la supervisión de un *veterinario* o por otras personas autorizadas.

Las autoridades pertinentes deberán elaborar procedimientos eficaces para la colección y destrucción segura de los productos antimicrobianos veterinarios inutilizados o caducados.

13. Control de la publicidad

Cualquier publicidad de antimicrobianos debe ser controlada por un código de normas publicitarias y las autoridades pertinentes deben asegurarse de que la publicidad de los productos antimicrobianos:

- a) cumple con las autorizaciones de comercialización otorgadas, en particular en lo que respecta al contenido del resumen de las características del producto;
- b) se limita a los profesionales autorizados, de acuerdo con la legislación nacional de cada país.

14. Formación de las personas que utilizan los antimicrobianos

La formación de las personas que utilizan los antimicrobianos debe concernir a todas las organizaciones pertinentes, tales como las autoridades reguladoras, la industria farmacéutica, las escuelas veterinarias, los institutos de investigación, las organizaciones de *veterinarios* profesionales y otros utilizadores aprobados, como los propietarios de *animales* destinados a la producción de alimentos. Esta formación debe centrarse en:

- a) la información sobre la prevención de la *enfermedad* y las estrategias de gestión;
- b) la capacidad de los productos antimicrobianos de seleccionar los microorganismos resistentes en los *animales* destinados a la producción de alimentos;

- c) la necesidad de observar las recomendaciones de uso responsable de los productos antimicrobianos en producción animal, de acuerdo con lo dispuesto en las licencias de comercialización.

15. Investigación

Las autoridades pertinentes deben fomentar la investigación pública o financiada por la industria.

Artículo 6.9.4.

Responsabilidades de la industria farmacéutica veterinaria

1. Licencia de comercialización de los productos antimicrobianos veterinarios

La industria farmacéutica veterinaria tiene la responsabilidad de:

- a) proporcionar toda la información solicitada por las autoridades reguladoras nacionales;
- b) garantizar la calidad de esta información de acuerdo con las disposiciones de las buenas prácticas de fabricación, de laboratorio y clínicas;
- c) aplicar un programa de farmacovigilancia y, cuando se solicite, proceder a una *vigilancia* específica de la susceptibilidad y de la resistencia de los microorganismos.

2. Comercialización y exportación de los productos antimicrobianos veterinarios

Para la comercialización y la exportación de los productos antimicrobianos veterinarios:

- a) solamente se deben vender y suministrar los productos antimicrobianos veterinarios con licencia y oficialmente aprobados, y únicamente mediante sistemas de distribución con licencia/autorizados;
- b) la industria farmacéutica deberá proporcionar certificados de calidad preparados por la autoridad competente de los *países exportadores* y/o fabricantes al *país importador*;
- c) se debe entregar a la autoridad reguladora nacional la información necesaria para evaluar la cantidad de productos antimicrobianos comercializados.

3. Publicidad

La industria farmacéutica veterinaria debe:

- a) divulgar la información de acuerdo con las disposiciones de la autorización otorgada;
- b) velar por que no se fomente la publicidad de los productos antimicrobianos directamente a los criadores de *animales* destinados a la producción de alimentos.

4. Formación

La industria farmacéutica veterinaria debe participar en los programas de formación de acuerdo con lo indicado en el punto 14 del Artículo 6.9.3.

5. Investigación

La industria farmacéutica veterinaria debe contribuir a la investigación de acuerdo con lo indicado en el punto 15 del Artículo 6.9.3.

Artículo 6.9.5.

Responsabilidades de los distribuidores al por mayor y al por menor

- 1. Los minoristas que distribuyen productos antimicrobianos veterinarios deben distribuirlos únicamente cuando los prescriba un *veterinario* u otra persona con la formación adecuada autorizada, de acuerdo con la legislación nacional, y todos los productos deberán estar debidamente etiquetados.

2. Los minoristas deben promover las recomendaciones para el uso responsable de los productos antimicrobianos y conservar registros detallados de:
 - a) la fecha de suministro,
 - b) el nombre del médico que establece la receta,
 - c) el nombre del usuario,
 - d) el nombre del producto,
 - e) el número de lote,
 - f) la cantidad suministrada.
3. Los distribuidores también deben participar en programas de formación sobre el uso responsable de los productos antimicrobianos, de acuerdo con lo indicado en el punto 14 del Artículo 6.9.3.

Artículo 6.9.6.

Responsabilidades de los veterinarios

La preocupación de los *veterinarios* es promover la salud pública y la salud y el *bienestar animal*. Las responsabilidades de los *veterinarios* incluyen la prevención, la identificación y el tratamiento de las *enfermedades* de los *animales*. La promoción de métodos de cría de *animales*, procedimientos de higiene y estrategias de vacunación racionales (buenas prácticas de producción) puede ayudar a reducir al mínimo la necesidad de utilizar antimicrobianos en la cría de *animales* destinados a la producción de alimentos.

Los *veterinarios* sólo deben recetar productos antimicrobianos a los *animales* de los que se ocupan.

1. Utilización de productos antimicrobianos

Las responsabilidades de los *veterinarios* son proceder a un examen clínico adecuado del(de los) *animal(es)* y después:

- a) recetar antimicrobianos sólo cuando sea necesario;
- b) elegir el antimicrobiano más apropiado, basándose en la experiencia de la eficacia del tratamiento.

2. Elección del producto antimicrobiano

- a) La eficacia esperada del tratamiento se basa en:
 - i) la experiencia clínica del *veterinario*;
 - ii) la actividad contra los patógenos considerados;
 - iii) la conveniencia de la vía de administración;
 - iv) el conocimiento de la farmacocinética/distribución en los tejidos para tener la seguridad de que el producto terapéutico seleccionado es activo en el lugar de la *infección*;
 - v) el historial epidemiológico de la *explotación*, en particular en lo relativo a los perfiles de resistencia a los agentes antimicrobianos de los patógenos considerados.

Si falla un primer tratamiento antibiótico o si se reproduce la *enfermedad*, el segundo tratamiento debe basarse, en la medida de lo posible, en los resultados de las pruebas de diagnóstico.

Para reducir al mínimo la probabilidad de que aparezca resistencia a los productos antimicrobianos, se recomienda que éstos sean específicamente activos contra los patógenos que causan probablemente la *infección*.

En algunos casos, puede ser necesario tratar a un grupo de *animales* que puedan haber sido expuestos a patógenos sin recurrir a un diagnóstico preciso ni a un análisis de la susceptibilidad a

los productos antimicrobianos, para evitar que aparezca *enfermedad* clínica, y por motivos de *bienestar animal*.

- b) El uso de combinaciones de agentes antimicrobianos deberá ser respaldado científicamente. Las combinaciones de antimicrobianos pueden utilizarse, por su efecto sinérgico, para aumentar la eficacia terapéutica o para ampliar el espectro de actividad.

3. Uso apropiado del producto antimicrobiano elegido

Cuando se recetan productos antimicrobianos debería indicarse de manera precisa el régimen de tratamiento, la dosis, los intervalos de tratamiento, la duración del tratamiento, el período de suspensión y la cantidad de medicamento que se debe adquirir, según la dosis y el número de *animales* que deben ser tratados.

La utilización no indicada (“off-label”) de un medicamento antimicrobiano veterinario puede permitirse en circunstancias apropiadas y deberá estar de acuerdo con la legislación nacional en vigor, incluidos los períodos de suspensión que deberán aplicarse. Incumbe al *veterinario* la responsabilidad de definir las condiciones de uso responsable en este tipo de casos, incluido el régimen terapéutico, la vía de administración y la duración del tratamiento.

4. Registro

Los registros sobre los medicamentos antimicrobianos veterinarios deberán mantenerse de acuerdo con la legislación nacional. Los registros de información deberán incluir lo siguiente:

- a) la cantidad de medicamento utilizada;
- b) el *veterinario* deberá llevar un registro de todos los medicamentos suministrados a cada *explotación* de cría de *animales* destinados a la producción de alimentos;
- c) una lista de los períodos de suspensión del medicamento;
- d) un registro de las susceptibilidades a los antimicrobianos;
- e) comentarios sobre la respuesta de los *animales* a la medicación;
- f) la investigación de las reacciones adversas al tratamiento antimicrobiano, incluida la ausencia de respuesta debida a la resistencia al antimicrobiano. Se debe notificar a las autoridades reguladoras pertinentes cualquier sospecha de reacción adversa.

Los *veterinarios* también deberían repasar periódicamente los registros de las *explotaciones* relativos al uso de antimicrobianos veterinarios para asegurar que cumplen con sus instrucciones, y usar estos registros para evaluar la eficacia de los regímenes de tratamiento.

5. Etiquetado

Todos los medicamentos proporcionados por un *veterinario* deben llevar una etiqueta, de acuerdo con la legislación nacional.

6. Formación

Las organizaciones de *veterinarios* profesionales deben participar en programas de formación, según se indica en el punto 14 del Artículo 6.9.3. Se recomienda que las organizaciones de *veterinarios* profesionales elaboren para sus miembros recomendaciones de práctica clínica específicas para las diferentes especies sobre el uso responsable de los productos antimicrobianos veterinarios.

Artículo 6.9.7.

Responsabilidades de los criadores de animales destinados a la producción de alimentos

1. Los criadores de *animales* destinados a la producción de alimentos, ayudados por un *veterinario*, tienen la responsabilidad de aplicar los programas de sanidad y bienestar en sus *explotaciones* (buenas prácticas de producción) para promover la sanidad y el *bienestar animal*.

2. Los criadores de *animales* destinados a la producción de alimentos deberían:
- a) elaborar con el *veterinario* que atiende a los *animales* un plan sanitario que apreste las medidas preventivas (planes sanitarios para los lotes de *animales* de engorde, plan para el control de la mastitis, programas para el control de los endo y ectoparásitos, programas de vacunación, etc.);
 - b) utilizar los productos antimicrobianos únicamente cuando hayan sido prescritos y de acuerdo con lo indicado en la prescripción;
 - c) utilizar los productos antimicrobianos para la especie, con la finalidad y en las dosificaciones dosis que se indican en las etiquetas aprobadas/registradas y de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta del producto o los consejos de un *veterinario* que esté familiarizado con los *animales* y el lugar de producción;
 - d) aislar a los *animales* enfermos, cuando proceda, para evitar la transferencia de patógenos. Eliminar los *animales* muertos o moribundos rápidamente, en condiciones aprobadas por las autoridades pertinentes;
 - e) respetar las condiciones de conservación de los productos antimicrobianos en la *explotación*, de acuerdo con las instrucciones del prospecto y del embalaje;
 - f) respetar las condiciones de higiene relativas a los contactos entre personas (*veterinarios*, criadores, propietarios, niños) y los *animales* tratados;
 - g) respetar los períodos de suspensión recomendados para que los niveles de residuos en los alimentos de origen animal no entrañen *riesgos* para el consumidor;
 - h) eliminar el excedente de productos antimicrobianos de manera que no sea perjudicial para el medio ambiente; los medicamentos deben utilizarse antes de la fecha de caducidad únicamente, para la *enfermedad* para la que han sido prescritos y, si es posible, consultando al *veterinario* que los recetó;
 - i) conservar todos los informes de laboratorio relativos a pruebas bacteriológicas y de susceptibilidad; el *veterinario* encargado de tratar a los *animales* debe tener acceso a estos datos;
 - j) llevar registros adecuados de todas las medicinas utilizadas, que incluyan lo siguiente:
 - i) nombre del producto/de la sustancia activa y número de lote,
 - ii) nombre de quien receta y/o del proveedor,
 - iii) fecha de administración,
 - iv) *identificación del animal* o del grupo de *animales* al(los) que se administró el producto antimicrobiano,
 - v) *enfermedades* clínicas tratadas,
 - vi) dosificación administrada,
 - vii) períodos de suspensión,
 - viii) resultado de las pruebas de laboratorio,
 - ix) eficacia de la terapia;
 - k) informar al *veterinario* responsable de los problemas de recurrencia de la *enfermedad*.