

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOMAS DE ZAMORA

TECNICATURA EN CALIDAD E INOCUIDAD AGROALIMENTARIA



# **El Rol del SENASA en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Resistencia Antimicrobiana (RAM) en Animales de Consumo Humano**

**Alumno: Maria Cristina Ferreyra Armas**

**Tutor: Prof. Horacio Sanz**

**2016**

## Agradecimiento

La realización de este trabajo se materializó por la colaboración de un grupo de personas, a las cuales me permito agradecerles su ayuda :

A la Licenciada Diana Guillén por los años de formación y los medios puestos a nuestra disposición, que han impulsado este trabajo

A las instituciones que permitieron mi desarrollo académico Universidad Nacional de Lomas de Zamora (UNLZ) y Servicio de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA)

Al Dr. Horacio Sanz, director de esta tesis por su dedicación

Uno de los primeros deberes del Médico es  
educar a las masas a no tomar medicinas.

William Osler (1849-1919), llamado  
padre de la Medicina moderna

## **Tabla de contenido**

<b>1.</b>	<b>Hipótesis:</b>	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>Introducción Definición del problema</b>	<b>6</b>
<b>2.1.</b>	<b>Uso apropiado de los antimicrobianos</b>	<b>6</b>
<b>3.</b>	<b>Objetivos</b>	<b>9</b>
<b>3.1.</b>	<b>Objetivo General</b>	<b>9</b>
<b>3.2.</b>	<b>Objetivo particular 1</b>	<b>9</b>
<b>3.3.</b>	<b>Objetivo particular 2</b>	<b>9</b>
<b>4.</b>	<b>Materiales y Métodos</b>	<b>10</b>
<b>5.</b>	<b>Marco Teórico Antecedentes</b>	<b>10</b>
<b>5.1.</b>	<b>Evolución de los Antibióticos</b>	<b>12</b>
<b>6.</b>	<b>Estrategias para abordar el problema de la resistencia a los antimicrobianos</b>	<b>14</b>
<b>6.1.</b>	<b>Legislación</b>	<b>14</b>
<b>6.1.1.</b>	<b>Falta de legislación apropiada o de aplicación de la ley</b>	<b>15</b>
<b>6.2.</b>	<b>Diseño de Políticas adecuadas para el control y prevención</b>	<b>15</b>
<b>6.3.</b>	<b>Programa de comunicación y sensibilización</b>	<b>15</b>
<b>6.4.</b>	<b>Promover la Investigación</b>	<b>15</b>
<b>6.5.</b>	<b>Capacitación</b>	<b>16</b>
<b>6.6.</b>	<b>Enfoque multidisciplinario a través de programas de Vigilancia</b>	<b>16</b>
<b>7.</b>	<b>Descripción del Sistema de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana</b>	<b>16</b>
<b>7.1.</b>	<b>Definición del evento/ justificación</b>	<b>16</b>
<b>7.2.</b>	<b>Alcance</b>	<b>17</b>
<b>7.3.</b>	<b>Círculo de la información en el Sistema de Vigilancia de RAM en Animales de Consumo Humano</b>	<b>18</b>
<b>7.3.1.</b>	<b>Recopilación de datos, análisis interpretación, notificación</b>	<b>18</b>
<b>7.3.2.</b>	<b>Sistematización y análisis de la información</b>	<b>19</b>
<b>7.3.3.</b>	<b>Difusión o diseminación de la información</b>	<b>20</b>
<b>7.3.4.</b>	<b>Implementación de Acciones</b>	<b>20</b>
<b>7.3.5.</b>	<b>Evaluación</b>	<b>20</b>
<b>7.4.</b>	<b>Cambio de paradigma para la gestión de la información de RAM</b>	<b>22</b>

<b>8. Rol del laboratorio .....</b>	<b>23</b>
<b>8.1. Objetivos.....</b>	<b>23</b>
<b>8.2. Antecedentes .....</b>	<b>23</b>
<b>8.3. Metodología General .....</b>	<b>23</b>
<b>8.4. Muestreo .....</b>	<b>24</b>
<b>8.5. Aislamiento Bacteriano.....</b>	<b>24</b>
<b>8.6. Determinación de la sensibilidad antimicrobiana .....</b>	<b>25</b>
<b>8.7. Puntos clave .....</b>	<b>26</b>
<b>8.8. Utilización de los Resultados.....</b>	<b>27</b>
<b>9. Discusión .....</b>	<b>27</b>
<b>10. Conclusiones.....</b>	<b>28</b>
<b>11. Anexos.....</b>	<b>30</b>
<b>12. Bibliografía.....</b>	<b>34</b>

## **Resumen**

El presente estudio se desarrolló como un proyecto factible, con el objetivo de diseñar un Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Resistencia Antimicrobiana en animales de consumo; haciendo énfasis en la creación de un área de laboratorio de referencia de RAM en el ámbito de la salud pública animal, para obtener datos fiables, en cuanto a diagnóstico, (aislamientos, CIM, prevalencia y mecanismos de resistencia antimicrobiana). A fin de realizar un análisis de riesgo que permita llevar a la acción políticas a implementar para el uso racional de antimicrobianos, con el fin de preservar medicamentos esenciales eficaces para prevenir la resistencia a infecciones a futuro y poder establecer alertas temprana a nivel global.

**Palabras Claves:** Sistema de Vigilancia Epidemiológica, Resistencia Antimicrobiana, Uso racional de Antimicrobianos, Medicamentos esenciales, Laboratorio de referencia

## **Summary**

The present study was developed as a feasible project, with the goal of designing a system of epidemiological surveillance of antimicrobial resistance in food animals, making emphasis on the creation of an area of RAM reference laboratory animal health, to obtain reliable data, in terms of diagnosis, (insulation, CIM, prevalence and antimicrobial resistance mechanisms); to perform a risk analysis that will promote action to implement policies for the rational use of antimicrobials in order to preserve effective essential medicines to prevent future resistance infections and to establish early alerts globally.

**Keywords:** Epidemiological Surveillance System, Antimicrobial Resistance, Rational Use of Antimicrobials, Essential Drugs, Reference Laboratory

## **1. Hipótesis:**

El Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Resistencia Antimicrobiana (RAM) debe ser realizado por el Estado a través del Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA)

## **2. Introducción Definición del problema**

El motivo de la realización de este proyecto surge del alcance global que ha tenido la problemática de Resistencia Antimicrobiana (RAM), la cual tiene un origen multifactorial.

Cada vez hay más pruebas científicas que relacionan la administración de antimicrobianos a los animales destinados a consumo, con la resistencia de agentes patógenos comunes a los antimicrobianos utilizados en humanos. La resistencia tiene consecuencias para la salud de los animales y, cuando los agentes patógenos resistentes se introducen en la cadena alimentaria, repercute también la salud de los seres humanos, ocasionando mayor morbilidad, prolongan las internaciones y ocasionan mayores costos directos (tratamientos) e indirectos (lucro cesante, incremento de la duración del tratamiento, mayores posibilidades de contagio y propagación)

La administración de antimicrobianos a los animales de consumo humano puede afectar la salud de la población debido a la presencia de residuos de fármacos en los alimentos y, especialmente, por la selección de bacterias resistentes en los animales.

Las consecuencias de esa selección incluyen:

- El aumento del riesgo de que se transmitan agentes patógenos resistentes a las personas por contacto directo con los animales o a través de agua o alimentos contaminados.
- La transferencia de genes resistentes de la flora bacteriana animal a la humana.

Los datos indican que cada vez más el uso inadecuado de los antimicrobianos constituye un riesgo emergente de la salud pública.

### **2.1. Uso apropiado de los antimicrobianos**

La Estrategia Mundial de la OMS define como uso apropiado de los antimicrobianos *el uso eficaz en relación con el costo de los antimicrobianos con el cual se obtiene el máximo efecto clínico-terapéutico y simultáneamente se minimiza la toxicidad del medicamento y el desarrollo de resistencia microbiana.* (1)

Los antibióticos, considerados como una de las sustancias más valiosas que se hayan descubierto, están perdiendo eficacia por el aumento progresivo de la resistencia microbiana, lo que constituye un problema de primera línea para la salud pública global. Debido a sus beneficios terapéuticos y al impacto sanitario y económico que conlleva su empleo, se los considera como un grupo de fármacos de gran importancia.

(1) -Estrategia Mundial de la OMS para con tener la Resistencia de los Antimicrobianos. 2001

El objetivo es garantizar a largo plazo la vigencia de los tratamientos de las enfermedades infecciosas con antimicrobianos eficaces.

La resistencia a los antimicrobianos (o farmacorresistencia) se produce cuando los microorganismos, sean bacterias, virus, hongos o parásitos, sufren cambios que hacen que los medicamentos utilizados para curar las infecciones dejen de ser eficaces.

El uso inadecuado e irracional de los antimicrobianos, tanto en animales como en humanos, crea condiciones favorables para la aparición, propagación y persistencia de microorganismos resistentes.

Los antimicrobianos no sólo se utilizan para combatir las infecciones de origen bacteriano en las personas, sino que son igualmente útiles cuando las bacterias atacan a los animales, siendo por tanto necesario emplearlos en ellos teniendo en cuenta los mismos criterios de uso adecuado.

Aunque el desarrollo de resistencia ocurre naturalmente con el tiempo, el exceso de uso o el uso inadecuado de los antimicrobianos han acelerado notablemente este proceso. En salud humana, el uso indiscriminado de antibióticos en el ámbito hospitalario o su administración en infecciones ambulatorias que en realidad no los requieren, sumado a la automedicación, al incumplimiento de la posología, la inadecuada composición de las presentaciones que se fabrican, la no aplicación de las restricciones de venta bajo receta archivada en las farmacias, la insuficiente inversión en innovación para estos productos observada en los últimos años, y las dificultades en el diagnóstico oportuno de las infecciones causadas por microorganismos resistentes, son las principales causas del crecimiento exponencial de este fenómeno.

Los organismos internacionales, Organización Mundial de la Salud (OMS) y la OIE han instado recientemente a los países a elaborar planes y adoptar medidas para enfrentarlos bajo una visión integral entre Salud Animal y Salud Pública a escala mundial.

La OMS, la FAO y la OIE se vinculan desde el 2010 en una alianza destinada a controlar los riesgos sanitarios de la interfaz hombre-animal-medio ambiente desarrollando herramientas comunes que faciliten la implementación del concepto “Una Salud”.

La rapidez de la propagación de la RAM entre países y continentes, favorecida por el incremento del comercio y de los viajes, hace de éstas un problema global que afecta a la salud pública y animal.<sup>(2)</sup>

La salud animal es fundamental para la obtención de alimentos “sanos y seguros” para consumo humano. Sin antibióticos eficaces para el tratamiento de las infecciones en animales, está en riesgo la obtención de estos alimentos.

(2) -Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos. 2014. Edita y distribuye: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Calle Campezo, 1, Edificio 8 • E-28022 Madrid.

<http://www.aemps.gob.es> Fecha de publicación en www.aemps.gob.es: 27 de noviembre de 2014 NIPO: 681-14-003-2

Se hace necesario el desarrollo e implementación del sistema de peligro, análisis y puntos críticos de control de gestión (HACCP) a lo largo de la cadena alimentaria, y adoptar buenas prácticas ganaderas (BPG) y buenas prácticas de manufactura (BPM), con el objetivo de prevención y manejo de las enfermedades, junto con el adecuado uso de medicamentos veterinarios.

La OIE contribuyó en gran medida a la elaboración de este plan en los aspectos asociados al uso de los antimicrobianos en los animales destinados a la alimentación. Sus 180 Países Miembros también se comprometieron a respaldar el plan mundial de la OMS a través de una resolución adoptada por unanimidad durante la 83<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la OIE, en mayo de 2015.

En la resolución se instaba a los Estados Miembros a que desarrollaran un plan estratégico donde se tuviese en consideración adoptar medidas encaminadas a promover el uso de los antimicrobianos de manera apropiada y eficaz con relación al costo; a prohibir su dispensación sin la prescripción o receta de un profesional de la salud calificado; a mejorar las prácticas para prevenir la propagación de las infecciones y la consiguiente propagación de agentes patógenos resistentes; a reforzar la legislación para impedir la fabricación, venta y distribución de antimicrobianos falsificados y la venta de antibióticos en el mercado paralelo y a reducir el uso de antimicrobianos en la cría de animales destinados al consumo. También se proponía que los países desarrollaran sistemas sostenibles para detectar agentes patógenos resistentes y vigilaran la cantidad y modalidad de uso de los antimicrobianos y los efectos de las medidas de control.

Aproximadamente el 60% de las enfermedades que afectan a los humanos provienen de los animales, de manera que existe una fuerte relación entre la salud animal y la humana. Según importantes organizaciones de salud de todo el mundo, entre las que se cuentan la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization), es fundamental mantener la salud en ambas poblaciones.

El problema de la RAM en Salud Humana tiene un fuerte correlato con la Sanidad Animal. Se debe tener en consideración, fundamentalmente la Inocuidad y Calidad Agroalimentaria teniendo en cuenta el riesgo que pueden ocasionar las enfermedades transmitidas por el alimento (ETAS) de origen animal contaminados con bacterias zoonóticas como *Salmonella* spp y *Campylobacter* spp, y bacterias comensales presentes en el tracto intestinal de los animales tales como *Enterococcus* sp y *Escherichia coli*, las que pueden actuar como reservorio de genes de resistencia, transfiriéndolos a bacterias patógenas zoonóticas de importancia para la Salud Pública.

Con respecto a la Sanidad Animal, el problema se presenta en el manejo productivo, principalmente a nivel de la cría intensiva de bovinos, cerdos y aves, con el empleo de bajas dosis de antimicrobianos como agentes promotores del crecimiento; y el empleo de ATB como profilácticos además del uso terapéutico adecuado.

La Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) calcula que el 70% de los medicamentos antibióticos que se suministran en Estados Unidos son para los animales destinados al consumo humano.

Existen diversos gérmenes resistentes a más de 3 antimicrobianos (multirresistencia), a la mayoría de ellos (resistencia extrema) o a todos los antimicrobianos existentes (panresistencia); que están emergiendo como agentes patógenos relevantes, como es el caso de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*.

Es cada vez mayor la evidencia que demuestra que la multirresistencia constituye un factor de mal pronóstico (mayor mortalidad) por fracaso terapéutico, y produce un marcado aumento de los costos de atención. La resistencia a los antibióticos supone un problema clínico, pero también se traduce en un problema económico. Según un informe del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades y la Agencia Europea del Medicamento, se estima que en Europa se producen alrededor de 25.000 muertes al año causadas por un grupo seleccionado de bacterias multirresistentes (*S. aureus*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp* y *Pseudomonas aeruginosa*), y las infecciones causadas por estos microorganismos podrían suponer alrededor de 1,5 billones de euros al año.

En el ámbito de la producción animal, se utilizan antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones en animales bajo 3 formas:

- ⊕ *profiláctico*, con la intención de proteger a animales sanos que se consideran expuestos a un microorganismo
- ⊕ *metafiláctico*, para evitar la propagación de infecciones de animales enfermos a sanos en una misma unidad de producción
- ⊕ *terapéuticos*, cuando la infección ya está instaurada.

Adicionalmente, en las producciones intensivas de bovinos, cerdos, aves y en acuicultura, se emplean bajas dosis de antimicrobianos como agentes promotores del crecimiento. Estos se añaden al pienso de los animales con el fin de acelerar su crecimiento y con ello el rendimiento de la producción. Los antibióticos actuarían a través de la reducción tanto de la microbiota que compite con el huésped por los nutrientes, como de las bacterias patógenas, las cuales pueden afectar el rendimiento al producir enfermedad subclínica. La exposición prolongada a dosis bajas de antibióticos se relaciona de manera directa con una mayor probabilidad de generar RAM.

### **3. Objetivos**

#### **3.1. Objetivo General**

Desarrollar el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de RAM en Animales de Consumo Humano.

#### **3.2. Objetivo particular 1**

Crear el Laboratorio Argentino de Referencia en Resistencia Antimicrobiana en Sanidad Animal

#### **3.3. Objetivo particular 2**

Construir una base de datos de prevalencia, por región y por especie e identificar sus mecanismos de resistencia

#### **4. Materiales y Métodos**

La presente investigación se basó en la revisión y el análisis de información proveniente de fuentes de organismos nacionales e internacionales (SENASA, INTA, Universidad de Tandil, OIE, FAO, OMS ) entre otras.

Se evaluó la información obtenida a través de la asistencia a cursos sobre la problemática de Resistencia Antimicrobiana, así mismo a través de la participación en el Foro de la OIE realizado en el 2015 donde se expuso a Argentina como modelo para Latinoamérica, marcando su liderazgo, ya que es el único país del cono sur con un Plan Estratégico Integrado entre Salud Humana y Animal y con el marco regulatorio legal para la comercialización de ATB (legislación sobre la venta de Antibióticos bajo receta archivada) .

Se analizó las diferentes ópticas del problema a través de la concurrencia durante el transcurso del año pasado a las reuniones de la mesa técnica multidisciplinaria en la que se colaboró en la confección del Plan Estratégico Nacional de Resistencia Antimicrobiana.

Se asistió a trabajo de campo en granjas de cría de cerdos observando el plan de manejo con respecto a la administración de antibióticos a los animales y tomando muestras para aislamientos de *Salmonella spp.*

Se aprovechó la asistencia a todas las reuniones y cursos para generar conexiones y articulaciones con profesionales que están trabajando en el tema, las cuales pueden resultar útiles para el avance del proyecto. Se consiguió gestionar pasantías en el Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos G. Malbrán” (ANLIS).

Y se utilizó la participación de estos eventos para difundir la tarea del SENASA.

#### **5. Marco Teórico Antecedentes**

En los últimos años, se han hecho esfuerzos en muchos países para reducir al mínimo las presiones selectivas sobre las poblaciones bacterianas en animales y controlar la propagación de la resistencia. Un conjunto de expertos recomendó discontinuar el uso de promotores del crecimiento antimicrobianos pertenecientes a clases de antimicrobianos utilizados en la medicina humana.

En 1969 se publicó el informe británico Swann, donde se alertaba del posible riesgo de selección de bacterias resistentes en animales que pudieran posteriormente pasar al ser humano. Dicho informe recomendaba que no se utilizasen como promotores de crecimiento antibióticos que pudieran también emplearse en medicina humana, o antibióticos que seleccionasen resistencias cruzadas. En 1970, en la entonces CEE, se publicó la Directiva 70/524 sobre los aditivos en la alimentación animal. Solamente podrían ser empleados como promotores aquellos antibióticos que tuvieran un efecto

demonstrado sobre el crecimiento animal, que fueran activos frente a bacterias gran positivas y que no presentaran absorción intestinal para prevenir la presencia de residuos en la carne. Se decidió eliminar como promotores aquellos antibióticos que también fueran utilizados en la medicina humana. De este modo, se prohibía en Europa el empleo de tetraciclinas o  $\beta$ -lactámicos como promotores del crecimiento en el pienso de animales. (3)

Dinamarca y Suecia dejaron de usar antimicrobianos como promotores de crecimiento en el ganado en 1999 y 1986, respectivamente. En 2001, la Unión Europea prohibió el uso de promotores de crecimiento en los animales que estaban relacionados con los agentes antimicrobianos utilizados en la medicina humana. Esta prohibición fue posteriormente extendida a todo antimicrobiano promotor de crecimiento en 2006. En última instancia, la prohibición de agentes antimicrobianos como promotores del crecimiento en estos países llevaron a una reducción en la prevalencia de bacterias resistentes a los antimicrobianos en animales, productos alimenticios y los seres humanos, lo que justifica la estrategia.

Varios países han creado sistemas de monitoreo de resistencia a los antimicrobianos. Dos ejemplos son: el danés Monitoreo de la Resistencia a los Antimicrobianos y el Integrado Programa de Investigación, establecida en 1995; en Estados Unidos de América (EE.UU.), el Nacional Sistema de Monitoreo de la Resistencia a los Antimicrobianos, basado en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades; comenzaron en 1996 como un esfuerzo de colaboración entre varios organizaciones.

En Europa el uso de un glucopéptido (avoparcina) como promotor del crecimiento en animales destinados al consumo dió lugar a la aparición de Enterococos resistentes a la vancomicina en la flora comensal de animales destinados al consumo, en la carne de estos animales y en la flora comensal de seres humanos sanos, a pesar de que el uso de glucopéptidos tales como la vancomicina se limitaba a los pacientes hospitalizados. La prohibición subsiguiente del uso de avoparcina en los animales destinados al consumo en la Unión Europea redujo los casos de Enterococos resistentes a la vancomicina en los animales y su portación por la población general.

El uso de fluoroquinolonas (por ejemplo, enrofloxacina) en animales productores de alimentos ha dado lugar a la aparición de *Salmonella* sp, *Campylobacter* sp

Y *Escherichia coli* resistentes a ciprofloxacina, que han causado infecciones humanas difíciles de tratar. En varios casos, tales bacterias se han difundido en todo el mundo por medio de los viajes y el comercio de alimentos. (<http://www.who.int/world-health-day/2011>) Organización Mundial de la Salud 2011.

Por último, otra actividad ligada con la anterior es la creación por parte de la Comisión del Codex Alimentarius de un Grupo de Trabajo sobre Resistencia Antimicrobiana (Task Force on Antimicrobial Resistance) en el que participan conjuntamente OIE, FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura) y OMS.

(3) Gac Sanit vol.16 no.2 Barcelona mar./abr. 2002. Antibióticos como promotores del crecimiento en animales.  
¿Vamos por el buen camino?versión impresa ISSN 0213-9111

Este grupo de trabajo se estableció formalmente en una reunión celebrada en Seúl (Corea) en octubre de 2007 y se estructura en tres subgrupos de trabajo que se ocupan de diversas facetas del Análisis de Riesgo del desarrollo de resistencias a los antimicrobianos derivado de su uso en animales y plantas.

La Comisión del Codex Alimentarius ha elaborado directrices para el uso responsable y prudente de los antimicrobianos en animales productores de alimentos; comprenden el *Código Internacional para el Control y la Utilización de los Medicamentos Veterinarios CAC / RCP 38-1993*<sup>(4)</sup>

## 5.1. Evolución de los Antibióticos

Si hacemos un poco de historia, podemos remontarnos al científico alemán Paul Ehrlich, que en los primeros años del siglo XX, desarrolló el concepto de “toxicidad selectiva” (actividad selectiva frente a microorganismos, pero no frente a células humanas), y descubrió los primeros agentes quimioterapéuticos (anteriores a los antibióticos), de los cuales el salvarsán, compuesto por arsénico y usado para el tratamiento de la sífilis, fue el más famoso. Más tarde Gerhard Domagk, patólogo alemán, descubrió en 1932 la actividad del rojo Prontosil (precursor de las sulfamidas, antimicrobianos sintéticos) en el tratamiento de infecciones estreptocócicas. Dicho hallazgo, publicado en 1935, le hizo merecedor del Premio Nobel de Medicina en 1939.

En el año 1928, Alexander Fleming, un científico escocés (1881-1955), descubrió de manera fortuita la penicilina, observando cómo un moho que contaminaba una de sus placas de cultivo inhibía el crecimiento de *Staphylococcus aureus*. Fleming caracterizó el producto y como lo producía un hongo del género *Penicillium* le denominó penicilina. Este hallazgo fue publicado en el año 1929 en el *British Journal of Experimental Pathology*. Sin embargo, no fue hasta 1939 cuando los investigadores Howard Florey y Ernst Chain desarrollaron métodos para el análisis y ensayo de la penicilina y para su producción en gran escala. En aquel momento estaban muy preocupados por el problema de la II Guerra Mundial y por las infecciones que afectaban a los soldados de guerra, que eran de muy difícil curación. Por ello, en 1941 se consiguió disponer de penicilina a gran escala para su uso tanto a nivel militar como civil. Fleming compartió el Premio Nobel de Medicina en 1945, junto a Florey y Chain.

El descubrimiento de la penicilina, que fue el primer compuesto natural con actividad antibacteriana, supuso un hito en la historia de la Medicina y un antes y un después en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. La industria farmacéutica inició una carrera para obtener nuevas moléculas de antibióticos a partir de diferentes microorganismos, preferentemente del suelo, o derivados semisintéticos de los mismos. Se descubrieron una gran variedad de estos compuestos pertenecientes a muy diversas familias (beta-lactámicos, aminoglucósidos, tetraciclina, macrólidos, etc.). Fue la era dorada para estos fármacos y se creía que la batalla contra las enfermedades infecciosas estaba ya ganada. Asimismo, se investigó en el desarrollo de antimicrobianos sintéticos que fueron también empleados en terapéutica humana y animal. Tabla 1

(4) [http://www.codexalimentarius.net/download/standards/46/CXP\\_038e.pdf](http://www.codexalimentarius.net/download/standards/46/CXP_038e.pdf) el Código de Prácticas para Reducir al Mínimo y Contener la Resistencia a los Antimicrobianos CAC / RCP 61-2005

TABLA 1. Año de descubrimiento de los agentes antimicrobianos más importantes y año de comunicación de la existencia de cepas resistentes a los mismos.

Droga	Descubrimiento	Uso clínico	Resistencia clínica
Penicilina	1928	1943	1954
Estreptomicina	1944	1947	1956
Tetraciclina	1946	1942	1956
Eritromicina	1952	1955	1956
Vancomicina	1956	1972	1994
Gentamicina	1963	1967	1968
Fluoroquinolonas	1978	1982	1985

Datos tomados de Ronald et al (1966), Kammer (1982), Davies (1997), O'Brien (1997), Soussy (1998)

Como se puede observar, durante las décadas siguientes al descubrimiento de la penicilina, el ritmo en el descubrimiento y desarrollo de nuevas familias de antibióticos fue muy rápido, pero este ritmo se ha detenido, y en las últimas décadas muy pocas moléculas con actividades nuevas, o nuevas familias de antibióticos, se han incorporado al arsenal terapéutico.

Esta realidad se evidencia en el Gráfico N° 2 de evolución de aprobación de antibióticos en función del tiempo; donde se pone de manifiesto la reducción en la creación de nuevas moléculas de ATB.

En función de esto el premio Nobel de Química de 2009 Thomas Steitz (EEUU) ha denunciado hoy que los laboratorios farmacéuticos no invierten en investigar en antibióticos, que puedan curar definitivamente, sino que prefieren centrar el negocio en medicamentos que sea necesario tomar durante "toda la vida".

**Gráfico 2** Evolución de aprobación de ATB en función del tiempo

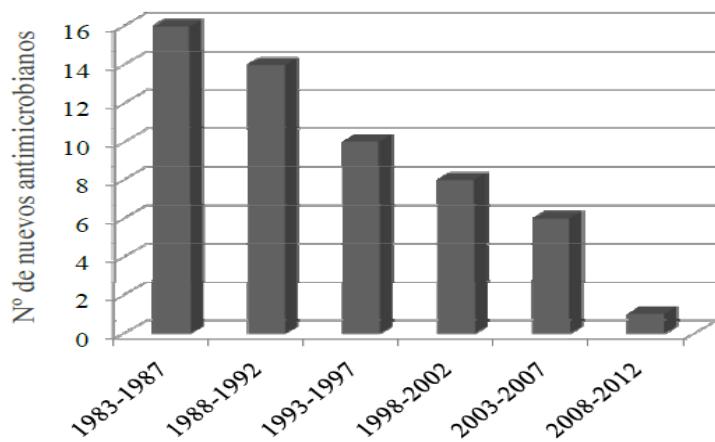


Fig. 2. Número de antimicrobianos aprobados desde 1983 hasta la actualidad según los datos de IDSA (Infectious Diseases Society of America).

Sorprendernos por algo es el primer paso de la mente hacia el descubrimiento.

Louis Pasteur

## 6. Estrategias para abordar el problema de la resistencia a los antimicrobianos

Para la etapa de planeamiento estratégico se valió como herramienta de la matriz FODA (fortalezas, oportunidades, debilidades, amenazas); que permite una visualización interna y externa de la situación real. Lo cual nos posibilita buscar y analizar, de forma proactiva y sistemática, todas las variables que intervienen en el proyecto, con el fin de tener más y mejor información al momento de evaluar alternativas, y de la toma de decisiones para el desarrollo de planear una estrategia a futuro. Anexo 1



### 6.1. Legislación

La Resolución 3835/69 (modificada luego por Resolución 378/70) del entonces Ministerio de Bienestar Social, estableció que los medicamentos cuyos ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) tuvieran actividad antibiótica de uso sistémico deberán ser dispensados de acuerdo a su condición de inscripción con Venta Bajo Receta Archivada a partir del 1 de enero de 1970, y ambas se encuentran aún vigentes. Las recetas deben ser archivadas por fecha correlativa y conservadas por un lapso de dos años, vencido el cual la farmacia puede proceder a su destrucción. Por otra parte, el Art. 36 del Decreto 7123/68, reglamentario de la Ley 17.565, definió que: “La

adquisición y venta que realicen las droguerías de productos de venta bajo receta archivada deberá hacerse por factura y/o remito separado, debiendo conservarse la documentación archivada en forma ordenada, y ser exhibida y puesta a disposición de los inspectores de la Secretaría de Estado de Salud Pública, a su requerimiento.”.

En la práctica, se reconoce el incumplimiento de la dispensa con estas exigencias por parte de los establecimientos farmacéuticos por lo que se abren dos campos de responsabilidad. Un primer campo corresponde a la responsabilidad administrativa del control del ejercicio profesional farmacéutico. Este control corresponde a las autoridades sanitarias locales. En el ámbito de CABA actualmente es la Dirección de Registro Fiscalización y Sanidad de Fronteras del Ministerio de Salud de Nación, la cual al constatar las transgresiones a la normativa debe iniciar las actuaciones sumariales correspondientes, pudiendo concluir con las sanciones que establece el art. 45 de la Ley 17.565 de Ejercicio de la Actividad de Farmacia: apercibimiento, multa, clausura del establecimiento, suspensión de la matrícula y/o inhabilitación.

#### **6.1.1. Falta de legislación apropiada o de aplicación de la ley**

La falta de legislación apropiada, al igual que la existencia de leyes que no se aplican, tiene como consecuencia potencial la proliferación de lugares de venta inadecuados, lo cual a su vez lleva a un uso excesivo e inadecuado de los medicamentos de antimicrobianos atendidos por personal sin capacitación.

*También se deberá fortalecer el marco regulatorio de medicamentos Veterinarios y Piensos medicados*

#### **6.2. Diseño de Políticas adecuadas para el control y prevención.**

Directrices para uso prudente de antimicrobianos, etc.

#### **6.3. Programa de comunicación y sensibilización**

De la población en su conjunto. Estableciendo una semana de uso racional de Antimicrobianos para concientizar de la problemática a la población, y usando líderes de opinión en campañas de difusión masiva para informar del tema. Información específica a profesionales de la Salud (Médicos, enfermeras, Veterinarios, etc.) y productores.

#### **6.4. Promover la Investigación**

En primera instancia el desarrollo de nuevos antibióticos, especialmente enfocados a las bacterias gran negativas multirresistentes, que están suponiendo un verdadero problema clínico y frente a las cuales hay, actualmente, escasas alternativas terapéuticas. Investigación en nuevos tratamientos “no antibióticos”, y alternativas a los antibióticos como promotores de crecimiento. Anexo 2

Desarrollo de nuevos métodos de detección y caracterización para el conocimiento de nuevos mecanismos de RAM.

Por otro lado, es fundamental la investigación en nuevas estrategias de tratamiento y dosificaciones de antibióticos en humanos y en animales, que minimicen la selección de resistencia y en programas de control de la infección para evitar la propagación de clones bacterianos multiresistentes en el ámbito humano y animal. El avance en otros aspectos como las vacunas, especialmente en veterinaria, puede contribuir asimismo a reducir el uso de estos fármacos.

### **6.5. Capacitación**

Formación específica a profesionales de la Salud (Médicos, Enfermeras, Veterinarios, etc.) y productores, sobre riesgos de desarrollo de RAM, a través de foros, programas de formación continua. Y a través del desarrollo de guías de buenas prácticas de prescripción de antimicrobianos en veterinaria que cuenten con medidas específicas adaptadas a cada especie, con protocolos de tratamiento y metafilaxis de enfermedades bacterianas. El veterinario deberá llevar un registro del tratamiento en donde deberá constar : la fecha del examen clínico de los animales, la identificación del propietario, el número de animales tratados, el diagnóstico, los medicamentos recomendados bajo prescripción, las dosis administradas, la duración del tratamiento, y los tiempos de espera a respetar antes del sacrificio del animal productor de alimentos. El libro de registro deberá estar a disposición para ser analizado ante inspecciones o auditorias por un período de al menos tres años . Resolución 666/2011. Se crea el libro de tratamientos de los establecimientos pecuarios de producción de animales para consumo humano en todo el territorio Nacional.

### **6.6. Enfoque multidisciplinario a través de programas de Vigilancia**

Es necesario llevar a cabo **Programas de Vigilancia** de la resistencia a los antibióticos en bacterias de origen humano y animal e incluso ambiental y asimismo, controlar la diseminación de clones bacterianos epidémicos que puedan propagarse en diferentes nichos y que puedan tener implicaciones en salud pública. El uso de las nuevas tecnologías de epidemiología molecular, serán de gran utilidad en este campo.

Por otro lado, extremar las medidas de higiene en todos los ámbitos es un aspecto de enorme importancia para evitar la propagación de bacterias resistentes.

## **7. Descripción del Sistema de Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana**

### **7.1. Definición del evento/ justificación**

El sistema de Vigilancia incluye la capacidad funcional para recopilar, interpretar, analizar datos en forma sistemática y constante; para ser difundidos y utilizados para la planificación de la Salud Pública. Permitiendo la realización de estudios de Análisis de Riesgo que posibiliten las intervenciones de prevención y control.

La Vigilancia Epidemiológica en una función de estado debe estar respaldada por legislación adecuada que favorezca la obtención de información, permitiendo tener una visión global para la acción.

Es una herramienta para la asignación de recursos del sistema de salud; y sirve para la evolución del impacto de programas y servicios de salud.

La firma de la resolución conjunta 834/2015 y 391/2015 entre el Ministerio de Salud y el Ministerio de Agricultura Ganadería y Pesca, y la carencia a nivel del estado de datos de prevalencia de RAM en Salud Animal, sirvió de punto de partida para el desarrollo de un proyecto integrativo Nacional para la Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana (RAM), constituido por un equipo multidisciplinario.

Con respecto a la Salud Animal el SENASA liderará la implementación de un programa de la Vigilancia de RAM en animales de consumo.

Para este programa se obtendrán muestras en establecimientos frigoríficos, y el aislamiento bacteriano y las pruebas de sensibilidad antimicrobianas se centralizarán en la Dirección de Laboratorios y Control Técnica del SENASA (DILAB).

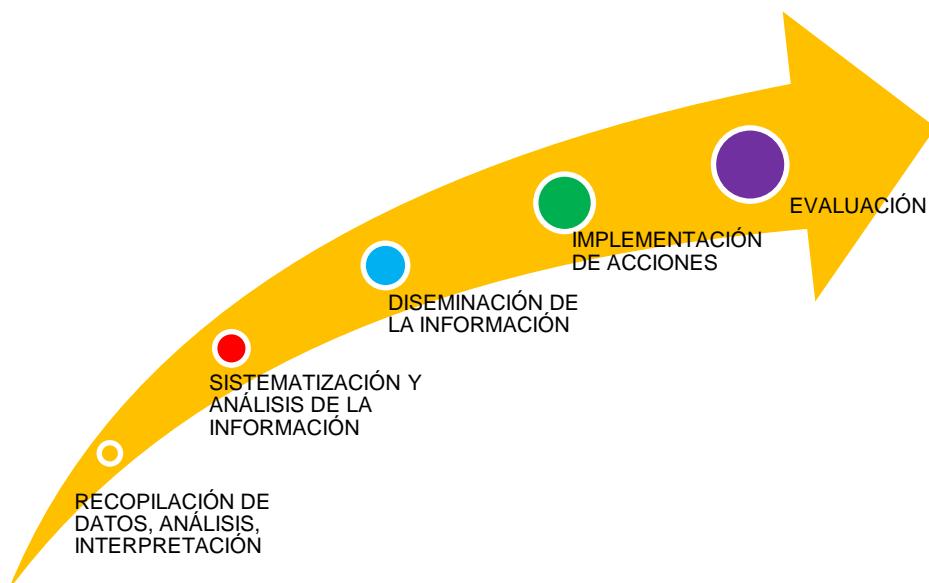
## **7.2. Alcance**

- Reducir el riesgo de selección y diseminación de la RAM
- Colaborar en el desarrollo de estrategias locales, regionales y nacionales para el uso racional de agentes antimicrobianos y el control de la resistencia.
- Correlacionar el consumo de antimicrobianos con la RAM. Limitar el uso de ATB críticos para el uso humano y generar un listado de medicamentos esenciales.
- Proporcionar los datos necesarios para llevar a cabo análisis de riesgos orientados a la protección de la sanidad de los animales y de la salud de los seres humanos
- Elaborar y aplicar recomendaciones que garanticen el uso responsable y racional de antimicrobianos en animales
- Fomentar la salud animal mediante la prevención de enfermedades y la mejora de las medidas de higiene, lo que favorecerá la reducción del uso de antimicrobianos.
- Desarrollar un plan estratégico de comunicación, formación y educación.
- Correlacionar los mecanismos de resistencia entre bacterias obtenidas de muestras humanas y animales.
- Aportar información para evaluar las prácticas de prescripción de agentes antimicrobianos y recomendaciones de uso prudente
- Regular el registro y comercialización de los agentes antimicrobianos
- Promover que los tratamientos con antimicrobianos se realicen en base al diagnóstico microbiológico.

- Evaluar terapias alternativas al uso de antimicrobianos como promotores de crecimiento en producciones intensivas.
- Realizar detección temprana de nuevos mecanismos de resistencia y evaluar sus mecanismos de diseminación.
- Determinar la prevalencia de RAM por especie animal y por región geográfica registrando los datos obtenidos en una base nacional que sirva para gestionar planes de acción y alertas tempranas.
- Establecer un Laboratorio Oficial y de Referencia de RAM en animales, con técnicas adecuadas para el diagnóstico y personal capacitado.

### **7.3. Circuito de la información en el Sistema de Vigilancia de RAM en Animales de Consumo Humano**

El circuito consta de diferentes etapas:



#### **7.3.1. Recopilación de datos, análisis interpretación, notificación**

El laboratorio cumple un rol fundamental dentro del Sistema de Vigilancia de RAM, ya que es el que proporciona los datos de resistencia (prevalencia, mecanismos de acción); que permitirán mediante el análisis, interpretación y notificación de los mismos realizar las evaluaciones de Riesgo; estableciendo un alerta a las autoridades sobre eventos que puedan modificar el estado de salud de la población. Ante el cual se deberá responder con intervenciones oportunas de prevención y control.

También se obtendrán datos adicionales a través del Sistema de Trazabilidad de Productos Fitosanitarios y Veterinarios. (Resolución 369/2013), que será una herramienta útil para el seguimiento de los productos, y permitirá conocer la magnitud del consumo de antibióticos en animales para poder hacer estimaciones acerca de su posible implicancia en la resistencia.

Para dar cumplimiento a la Resolución es necesario que cada unidad de producto trazable sea identificada con un código único según las recomendaciones de los Estándares del Sistema GS1.

En la Res. Se detalla en el ART. 15 que la falta de declaración de los datos que deben informarse en cada operación sujeta a trazabilidad será considerada falta grave, a los fines de la aplicación de sanciones y en el Art 18 detalla las infracciones por el incumplimiento, dará lugar a las sanciones previstas en el Decreto 1585/1996 Apercibimiento público o privado, multas de hasta PESOS UN MILLON (\$ 1.000.000), suspensión de hasta 1 año o cancelación de la inscripción de los respectivos registros, clausura temporaria o definitiva de los establecimientos, decomiso de productos, subproductos y/o elementos relacionados con la infracción cometida.

Entre las ventajas del Sistema merece destacarse que:

- Provee en tiempo real y geo-referenciado el movimiento de los productos trazados.
- Facilita las operaciones de recall.
- Identifica únicamente los productos de alto riesgo (Nº de serie).
- Proporciona datos adicionales para el control de la fármaco-vigilancia
- Permite identificar a través del CUIT al usuario final.
- Provee información verificable ante auditorias sanitarias externas
- Posiciona a Argentina entre los países de alta vigilancia

#### 7.3.2. Sistematización y análisis de la información

Una vez cargados los datos al sistema de software Whonet que servirá de registro, almacenamiento, estarán disponibles para poder integrarlos y analizarlos.

El sistema sigue un mecanismo ascendente de la información, pasando a la Dirección de Epidemiología donde se llevará a cabo el Análisis de Riesgo, quien reportará los hallazgos a la Dirección de Agroquímicos, Productos Veterinarios y Alimentos. Esta Dirección será la responsable de confeccionar los informes correspondientes, para ser elevados para su consideración a la Comisión de RAM de SENASA, quien proporcionará los informes correspondientes al Ministerio de Agroindustria.

La información pertinente será reportada a la Comisión Nacional para el Control de la Resistencia Antimicrobiana que estará integrada por la máxima autoridad, o por un representante por ella designada, de los siguientes organismos:

- La Dirección Nacional de Prevención de Enfermedades y Riesgos
- La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)
- El Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Agudas (INEI) dependiente de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS);
- El Instituto Nacional de Epidemiología (INE) dependiente de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS)

- El Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA)
- El Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agro-alimentaria (SENASA)
- El REMEDIAR + Redes
- La Dirección de Economía de la Salud.

Abriendose la participación en carácter de Miembro Invitado a:

- Asociación Argentina de Enfermeros en Control de infecciones (ADECI)
- Sociedad Argentina de Infectología (SADI)
- Sociedad Argentina de Terapia Intensiva (SATI)
- Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE)
- Organización Panamericana de la Salud (OPS).
- Las actualizaciones serán remitidas a los organismos Internacionales (OIE; OMS; FAO), ya que se trata de un problema de índole multifactorial y global.

#### 7.3.3. Difusión o diseminación de la información

Un sistema de vigilancia no se completa hasta que se cierra el círculo y la información llega hasta los que tiene capacidad de poner en marcha medidas destinadas a combatir el problema vigilado. El análisis de los datos deben realizarse en todos los niveles del sistema, la retroalimentación de la información debe llegar a los mismos niveles. Los instrumentos para su difusión son variados: informes, boletines, publicaciones científicas, etc.

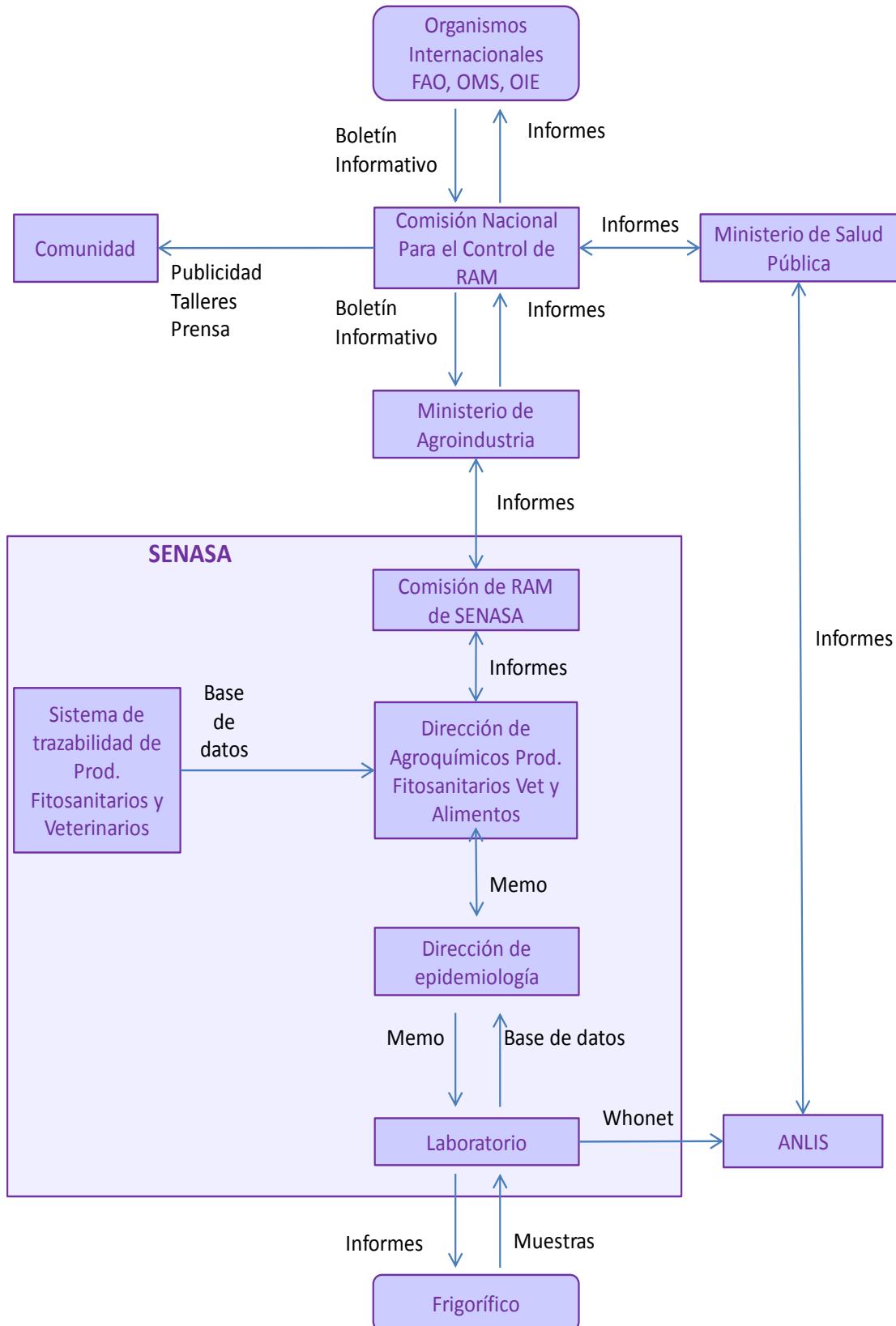
#### 7.3.4. Implementación de Acciones

La difusión y el análisis permiten identificar prioridades y justificar la realización de medidas de prevención o de control más eficaces y eficientes en el nivel local para mejorar las condiciones de salud de la población.

#### 7.3.5. Evaluación

La evaluación de los sistemas de vigilancia promueve el mejor uso de los recursos, asegurando que los sistemas de vigilancia funcionen eficientemente. Deberán ser sometidos a evaluación: la pertinencia, el objetivo y los componentes del sistema de vigilancia, utilidad de la información, calidad y fiabilidad de los datos; eficiencia y efectividad de las acciones implementadas.

### **Esquema del Sistema de Vigilancia de RAM en Animales de Consumo Humano**



#### **7.4. Cambio de paradigma para la gestión de la información de RAM**

Los sistemas de gestión de la información en vigilancia operan tradicionalmente en forma de pirámide ascendente, pero al ser la RAM un problema de abordaje mulisectorial, sería de mayor utilidad desarrollar una nueva herramienta informática que permita la integración de la información y de los actores que intervienen en todo el proceso de Vigilancia, prevención, investigación, control y riesgos para la Salud Pública

Debería estar sustentada en el desarrollo de la tecnología informática y de canales de comunicación, lo que permitiría crear una red real, donde los diferentes niveles del sistema pueden acceder a la información disponible on line, en una única base de datos. Esto favorecería la rapidez en la implementación de las acciones correspondientes. Se debe tener en cuenta que aunque los distintos niveles que componen el sistema, tienen aspectos comunes, cada uno tiene distintas responsabilidades y funciones en relación a la generación y análisis de los datos.

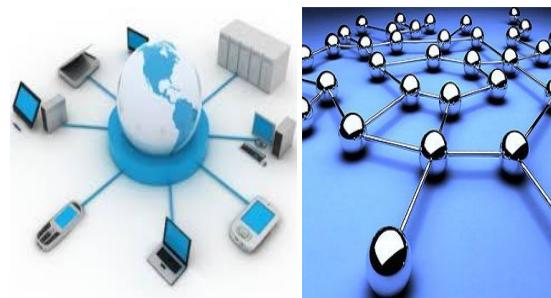
#### **Cambio de paradigma para la gestión de la información de RAM**

##### **Sistema de información en forma de pirámide**



##### **Sistema de información en red**

La información es compartida y analizada por todas las partes involucradas



## **8. Rol del laboratorio**

### **8.1. Objetivos**

- Crear el Laboratorio Argentino de Referencia en RAM en Sanidad Animal.
- Confeccionar una base de datos sobre resistencia bacteriana por especie, en espacio y tiempo; y conocer la utilidad de los antimicrobianos de mayor importancia clínica.
- Implementar un sistema de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos oportuno, sostenible y de calidad y establecer un flujo de información y capacitación multidireccional que garantice el diagnóstico clínico y de la resistencia a los antimicrobianos en Sanidad Animal de la Argentina.

### **8.2. Antecedentes**

Para la aplicación del Proyecto dentro de la DILAB se debió primero gestionar la adquisición de infraestructura, un área con capacidad para el armado y desarrollo del Laboratorio Argentino de Referencia en RAM, presentándose previamente la carpeta informativa del proyecto a la presidenta del SENASA, quien brindó su apoyo para la puesta en marcha.

Se realiza el acondicionamiento de la sala y el pedido de compras de equipamiento e insumos con el asesoramiento de la Dra. Alejandra Corso del ANLIS.

Se realiza la presentación del proyecto a Investigación y Desarrollo (I+D), con el fin de dar a conocer la problemática y obtener una fuente extra de recursos tanto económicos, como becas para capacitación.

Se escriben los manuales de procedimiento siguiendo las normas de calidad de la DILAB.

### **8.3. Metodología General**

La información que se debe registrar deberá incluir, siempre que sea posible, por lo menos los siguientes aspectos:

- programa de muestreo
- fecha del muestreo
- especie o tipo de *animal*
- tipo de muestras
- objetivo del muestreo
- tipo de antibiograma empleado
- origen geográfico (datos del sistema de información geográfica cuando estén disponibles) del *animal*

- características del *animal* (por ejemplo, edad, condición, estado de salud, identificación, sexo).

El informe sobre los datos de *laboratorio* deberá incluir la siguiente información:

- fecha de aislamiento
- fecha del informe
- especie bacteriana, y cuando sea pertinente, otras características de la tipificación, tales como: serotipo o serovar
- resultados de susceptibilidad a los *agentes antimicrobianos* o fenotipo de la resistencia
- genotipo

Basado en el Código Sanitario para los Animales Terrestres - OIE

En todos los casos, los animales han sido muestreados al final de su vida productiva, concretamente en el matadero tras su sacrificio, entendiéndose que es en este lugar donde se puede producir el paso de bacterias desde los animales hacia los alimentos de origen animal. En todos los casos las muestras tomadas son heces o contenido intestinal por ser el hábitat de las bacterias incluidas en la vigilancia y el lugar donde es más probable la transferencia y/o captación de material genético por parte de las bacterias.

#### **8.4. Muestreo**

Se realizará según las normas vigentes establecidas por la OIE, del Código Sanitario para los animales terrestres, por regiones, a lo largo de todo el país. Las muestras se tomarán en frigorífico y abarcarán 3 especies, aves, bovinos y porcinos

#### **8.5. Aislamiento Bacteriano**

Se realizará el aislamiento de bacterias comensales: *E. coli* y *Enterococcus* spp, y zoonóticas: *Campylobacter* spp y *Salmonella* spp. Fig 1

**Fig.1**Aislamiento bacteriano



Escherichia coli

Campylobacter spp

Salmonella spp

Enterococcus faecalis

## 8.6. Determinación de la sensibilidad antimicrobiana

La evaluación de la sensibilidad a los antimicrobianos se realizará por la determinación de la concentración inhibitoria mínima por método automatizado y/o método de difusión por disco según normas de CLSI. La elección del sistema dependerá de la disponibilidad y oferta comercial en el país.

Los antimicrobianos a ensayar para *Escherichia coli* y *Salmonella* spp. serán: ampicilina, cefalotina, cefotaxima, ceftiofur, colistina, gentamicina, amicacina, estreptomicina, tetraciclina, ácido nalidíxico, ciprofloxacina, enrofloxacina, fosfomicina, florfenicol, sulfametoxazol y trimetoprima - sulfametoxazol.

Para *Enterococcus* spp. se ensayarán: ampicilina, vancomicina, teicoplanina, gentamicina, estreptomicina y tetraciclina.

Para *Campylobacter* spp. se ensayarán: gentamicina, tetraciclina, ciprofloxacina, nitrofuranos, eritromicina y azitromicina

La interpretación de los resultados se realizará por diferentes puntos de corte, según sea necesario, epidemiológicos, clínico humano y clínico animal.

Como cepas control se utilizarán *Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Campylobacter jejuni* ATCC 33560 y *Pseudomonas aeruginosa* 27853. Anexo 2

Las pruebas de sensibilidad se centralizarán en la Dirección de Laboratorios y Control Técnico( DILAB) del SENASA.Fig 2

**Fig 2** Aislamiento bacteriano. Antibiograma



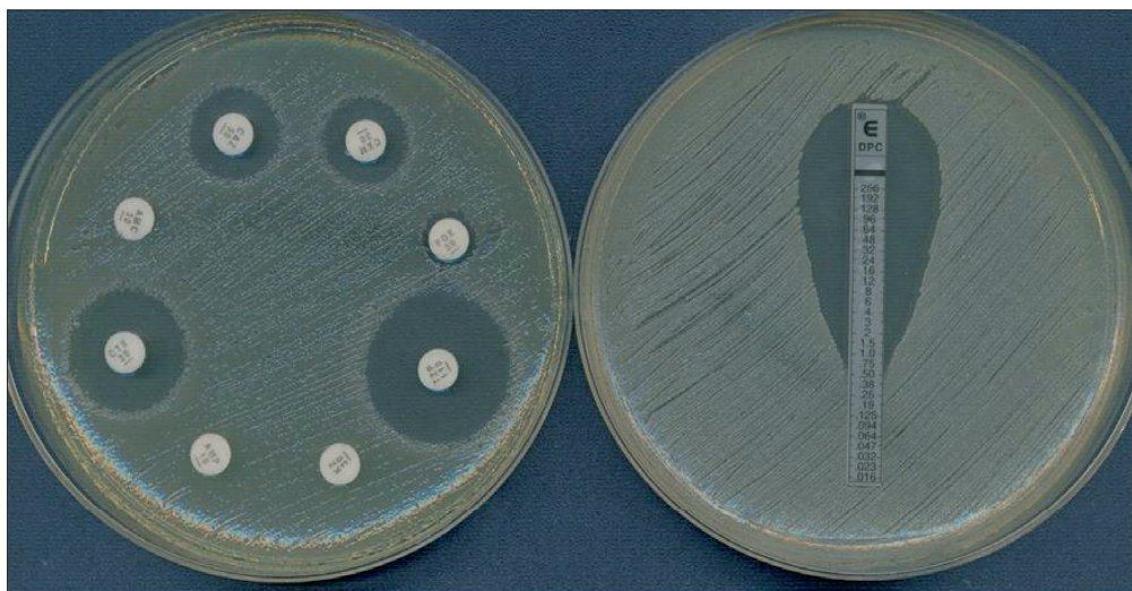
Aislamiento bacteriano



Antibiograma. Medición del halo de inhibición

## 8.7. Puntos clave

- El estudio de la sensibilidad de los microorganismos a los antimicrobianos se realiza principalmente por técnicas de dilución o de difusión.
- Las técnicas de dilución proporcionan resultados cuantitativos (concentración mínima inhibitoria, CIM) y las de difusión cualitativos (sensible, intermedio, resistente). Ambos métodos son comparables ya que hay una correlación directa entre el diámetro del halo de inhibición con un disco y la CIM. Fig 3
- Las técnicas bioquímicas y genéticas permiten detectar el mecanismo o el gen de resistencia en minutos u horas.
- La realización de un antibiograma se basa en el patrón de resistencia de cada bacteria. Así, los antibióticos a los que esa bacteria es intrínsecamente resistente o cuya sensibilidad puede inferirse por otros, no suelen informarse en el antibiograma. Fig 4



**Fig 3**Antibiograma por difusión y por E-test

A) *Antibiograma por difusión con discos en el que se observa la presencia de halos de inhibición. B) Antibiograma por E-test en el que se observa una elipse de inhibición. El punto donde la elipse corta con la tira es el valor de CIM, en este caso 0,5 mg/l.*



**Fig 4.** Prueba de sensibilidad / Prueba de sensibilidad de un microorganismo

La interpretación de los resultados del antibiograma (sensible, intermedio o resistente) se realiza en función de los valores establecidos por diferentes comités, que determinan el punto de corte epidemiológico; como el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST): Expert rules in Antimicrobial Susceptibility Testing, 2008

### **8.8. Utilización de los Resultados**

Para el registro, almacenamiento e interpretación de los datos se utilizará el sistema de software WHONET. Anexo 3

Una vez cargados los datos al software Whonet, estos estarán disponibles para ser integrados y analizados. Este proceso de análisis involucra descripción de datos con relación a características, prevalencia, mecanismos de resistencia y atributos de tiempo y zonas geográficas, lo que permitirá la construcción de una base de datos. Anexo 4

Estos datos servirán de base para realizar los análisis de Riesgo que se evaluarán en la Dirección de Epidemiología.

### **9. Discusión**

- Conveniencia de que sea el estado a través del organismo de Senasa, el que lleve a cabo la vigilancia de RAM

- Único organismo nacional de referencia en Sanidad Animal y Vegetal e Inocuidad de los alimentos
- Integración dentro del Organismo de áreas que abarcan la totalidad de las cadenas agroalimentarias
  - Jurisdicción en todo el país
  - Tiene la dinámica de la realización de los muestreos
  - Ente fiscalizador , seguramente se pedirá estudios de resistencia antimicrobiana como requisito para exportar
  - Al controlar la Sanidad Animal, previenen zoonosis lo que también lleva al mejoramiento de la salud humana disminuyendo la menor contaminación por ETAS
  - La eficiencia en la cadena de producción de alimentos evita ETAS, pérdidas económicas y desperdicios de alimentos hoy en día, se considera a la transferencia de bacterias multirresistentes del animal al hombre, a través de la cadena alimentaria, como un problema de seguridad alimentaria
  - Cuenta con el Programa Nacional de Control de Residuos, Contaminantes e Higiene de Alimentos de Origen Animal (Creha Animal) y de control de límite máximo de residuos (LMR) de ATB
  - Cuenta con un sistema de trazabilidad de productos fitosanitarios y veterinarios

Importante avance en la incorporación de tecnologías de comunicación

- El laboratorio cuenta con el pedido de compras realizado para la adquisición de equipamiento para la ejecución del proyecto.
- Se cuenta con recurso humano capacitado, con experiencia en el área diagnóstica y epidemiológica.
- El SENASA cuenta con convenios de vinculación Tecnológica Desarrollo y Transferencia.
- Se garantizan las condiciones de bioseguridad necesaria para la realización de los ensayos.
- Se firmó la resolución por la cual se articulará el trabajo con otros organismos del estado .Equipo multidisciplinario

## **10. Conclusiones**

El abuso y el mal uso continuado de los antibióticos a lo largo de las últimas décadas junto con la extraordinaria capacidad adaptativa de las bacterias ha dado lugar a la aparición de patógenos bacterianos multirresistentes.

El uso de las mismas clases de antimicrobianos en seres humanos y animales, y el hecho de que se hallan desarrollados pocos antibióticos nuevos para sustituir a los que se han vuelto ineficaces debido a las resistencias, ha llevado a la necesidad de promover la vigilancia integrada de la resistencia antimicrobiana en Salud Humana y

Animal que permitirá la recopilación y comparación de información, con la generación de bases de datos bajo sistema Whonet, que permitirá un flujo fiable de los mismos.

Con el intercambio de información, se podrán llevar a cabo Análisis de Riesgo orientados a la optimización de los agentes antimicrobianos en salud humana y animal; permitirá amalgamar y correlacionar criterios para generar directrices, para poder implementar medidas con apoyo del Estado que eviten la diseminación de las bacterias resistentes a los antibióticos a través de las fronteras mediante los alimentos o los movimientos poblacionales .

Es indispensable la creación del Sistema de Vigilancia Nacional, con el fin de evitar la diseminación de la resistencia de clones bacterianos a nivel internacional, ya que la RAM es un problema global. Para lo cual se deberá contar con el pleno apoyo político, institucional, económico y técnico de todas las Naciones

El Estado junto a la comunidad internacional deberá contribuir a que en el futuro los antibióticos de hoy sigan siendo eficaces para tratar las infecciones en el futuro, para promover la protección de la sanidad de los animales y de la salud humana.

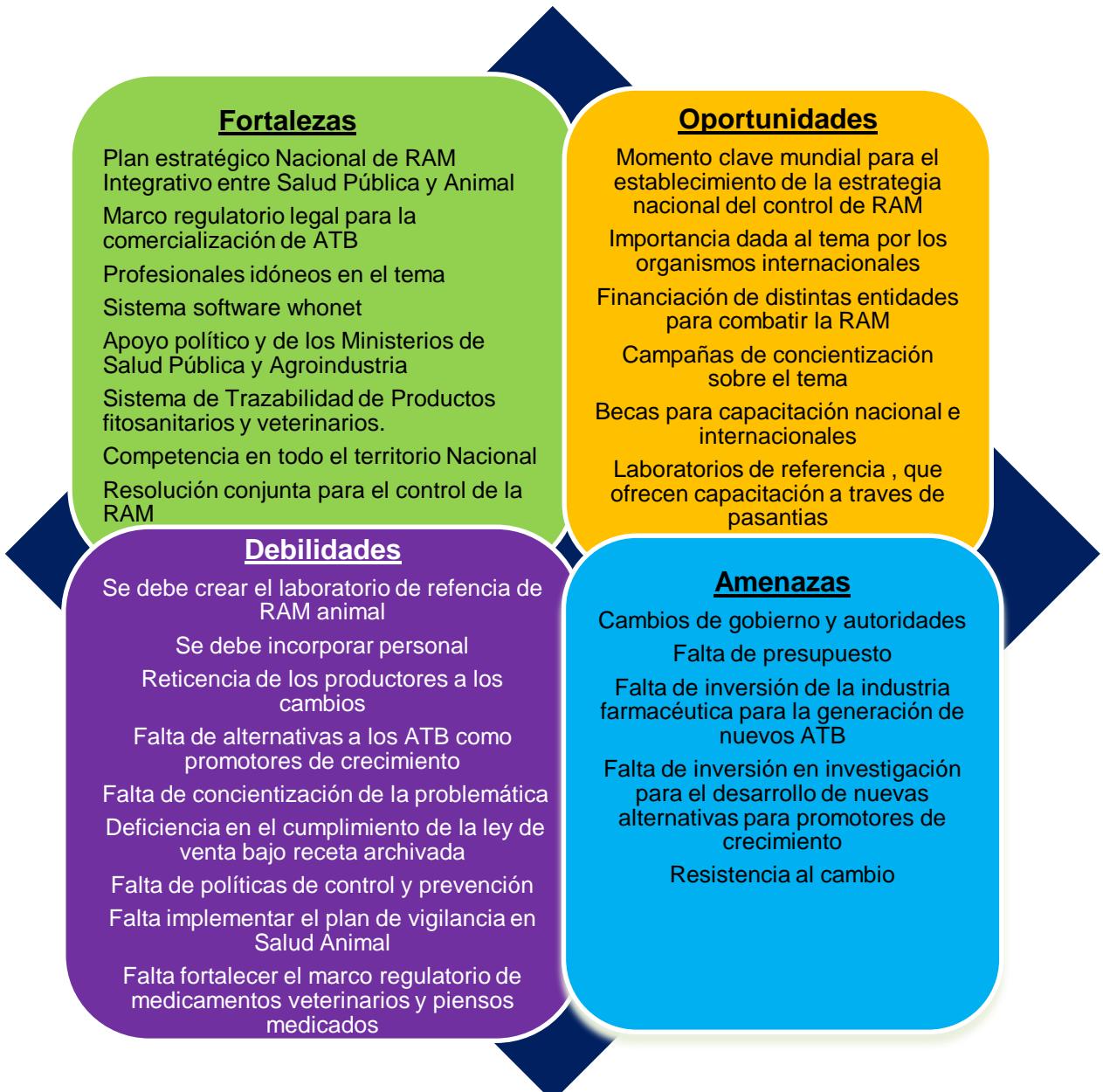
El hombre que ha cometido un error y no lo corrige comete otro error mayor

Confucio

## 11. Anexos

### Anexo 1

# FODA



## Anexo 2

Ventajas e inconvenientes de algunas posibles alternativas a los antibióticos promotores del crecimiento (APC)

Aditivo	Ventajas +	Inconvenientes -
<i>Probióticos</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inocuos para el animal y el consumidor</li> <li>- Buena aceptación por el consumidor (siempre que no sean microorganismos modificados genéticamente)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elevado coste</li> <li>- Eficacia variable</li> <li>- Menor eficacia que los APC</li> <li>- Posible transferencia de resistencias a antibióticos</li> </ul>
<i>Prebióticos</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inocuos para el animal y el consumidor</li> <li>- Muy buena aceptación por el consumidor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resultados variables en las distintas especies</li> <li>- Menor eficacia que los APC</li> </ul>
<i>Ácidos orgánicos y sus sales</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inocuos para el animal y el consumidor</li> <li>- Buena aceptación por el consumidor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Resultados variables en los animales rumiantes</li> <li>- Difícil manejo de los ácidos</li> <li>- Pueden afectar negativamente a la ingestión</li> <li>- Elevado coste</li> <li>- Menor eficacia que los APC</li> </ul>
<i>Enzimas</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inocuos para el animal y el consumidor</li> <li>- Buena aceptación por el consumidor (posibles reticencias si proceden de microorganismos modificados genéticamente)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sólo son efectivas con el sustrato adecuado</li> <li>- Menor eficacia que los APC</li> <li>- Elevado coste</li> </ul>
<i>Extractos vegetales</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inocuos para el animal y el consumidor</li> <li>- Muy buena aceptación por el consumidor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Procesos de obtención caros v/o complicados</li> <li>- Difícil control de su procedencia</li> <li>- Pueden requerir altas dosis para ser efectivos</li> <li>- Mecanismos de acción poco conocidos</li> </ul>

## Anexo 3

### Modelo de protocolos software Whonet 1

**Data entry: C:\whonet5\Data\W0106WHO.WTH**

Origin	Human				<input type="button" value="Save isolate"/> <input type="button" value="View database"/> <input type="button" value="BacTrack summary"/> <input type="button" value="Print"/> <input type="button" value="Exit"/> <input type="button" value="Caliper"/> <input type="button" value="Clear"/>
Origin					
Identification number	atcc25922	Date of birth			
Last name	atcc25922	Age			
First name	atcc25922	Age category			
Sex		Diagnosis			
Location					
Location	lab	Institution	WTH		
Location type	lab	Department	lab		
Specimen					
Specimen number	3333	Specimen type	qc		
Specimen date	6-Jan-2015	Reason			
Microbiology					
Organism	eco	Escherichia coli			
Beta-lactamase					
ESBL					
Serotype					
D-Test (ERY, CLI)					
Antibiotic panel	Gram negative				
<input checked="" type="radio"/> Disk <input type="radio"/> MIC <input type="radio"/> Etest					
AMP	19	S	CRO	32	S
IPM	18	SI	SXT	23	S
Other					
Comment					

Clinical reports

<F8> Include or exclude an antibiotic  
<F9> Include all tested antibiotics

IPM\_ND10

Maximum: 2 characters

Imipenem  
CLSI  
10ug

atcc25922  
QC range  
26 - 32

The result is out of the QC range.

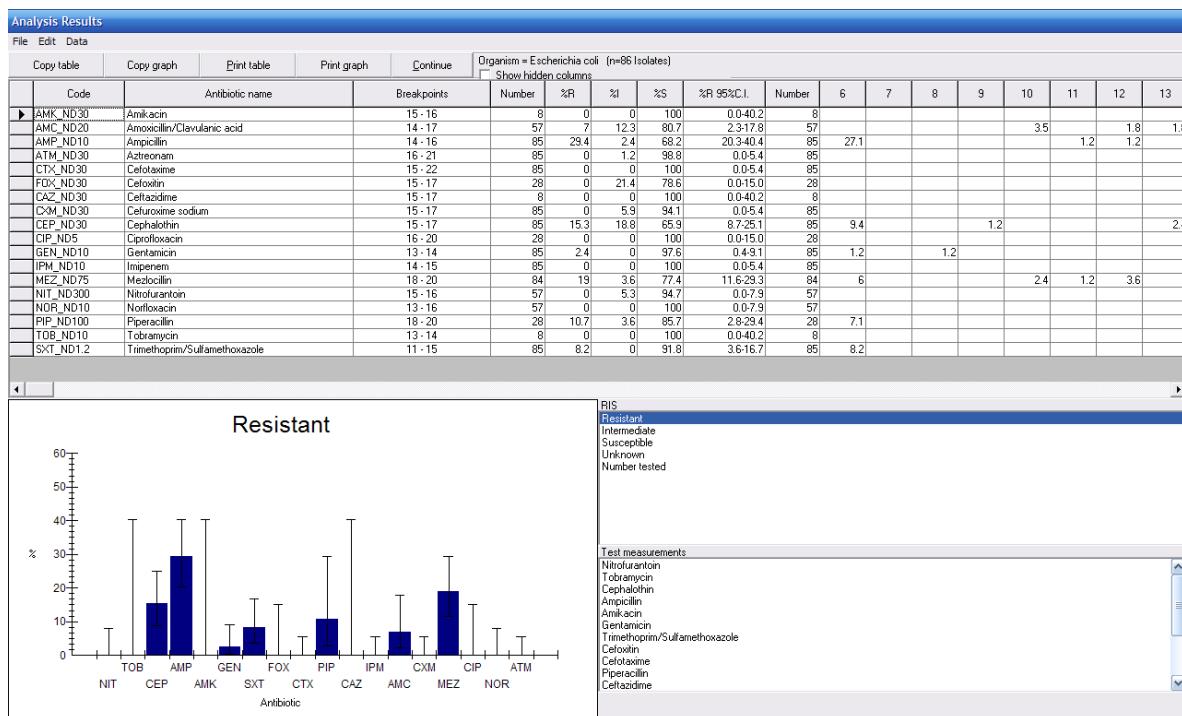
Alerts

WHONET-23 Low priority  
Enterobacteriaceae  
Possible decrease in imipenem susceptibility  
Important resistance  
Test for the presence of a carbapenemase.

Pantalla de entrada de datos después de la entrada del primer aislamiento

## Anexo 4

### Modelo de protocolos software Whonet 2



WHONET pantalla de salida para el % de surgimiento y medición de prueba con el análisis *E. coli*.

## 12. Bibliografía

- Antimicrobial resistance in animal and public health.Vol.31 (1), 2012. OIE
- Cameán,A.Repetto, M.(2012). Toxicología alimentaria ISBN 978-84-9969-208-1
- Carloni, G.; Pereyra, A.; Denamiel, G.; Gentilini E. (2011) Resistencia a antimicrobianos en aislamientos de *Escherichia coli* de origen animal ISSN1668 3498InVet vol.13 no.2 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
- Cavalieri,S... [et al.]; editora coordinadora, Coyle,M. (2005). Manual de pruebas de susceptibilidad antimicrobianas. ; cm.Includesindex.ISBN 1-55581-347-X (softcover)
- Código Sanitario de Animales Terrestres , 2015
- Commission Decision of (12 June 2007) on a harmonised monitoring of antimicrobial. World health statistics 2015. ISBN 978 92 4 156488 5 (NLM classification: WA 900.1) ISBN 978 92 4 069443 9 (PDF) © World Health Organization 2015
- Commission Decision of( 19 July 2007) concerning a financial contribution from the Community towards a survey on the prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* spp. in broiler flocks and on the prevalence of *Campylobacter* spp. and *Salmonella* spp. in broiler carcasses to be carried out in the Member States (2007/516/EC). Official Journal of the European Union, 21.7.2007, L 190/25-37.
- Daza Pérez, R.M. (1998). Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol.22-Nº3-1998
- Errecalde.J. (2004). Uso de antimicrobianos en animales de consumo FAO Producción y Sanidad Animal . Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Roma, 2004ISBN 92-5-305150-7
- European Food Safety Authority. Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents and Antimicrobial Resistance in the European Union in (2004).The EFSA Journal 2005 – 310.
- FAO/WHO/OIE. 2008. Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials. Report of a meeting held in FAO, Rome, Italy, 26-30 November 2007. FAO, Rome, Italy and WHO, Geneva, Switzerland.
- Fanning,S . Whyte, P y O'Mahony, M (2009). Essential veterinary education on the development of antimicrobial and antiparasitic resistance: consequences for animal health and food safety and the need for vigilance. Rev.sci.tech.Off.int.Epiz,2009,28 (2), 575-582

- Gómez Gonzalez,C. Stoduto Garcia, P. (2011). Protocolo de Vigilancia y Control de Microorganismos multiresistentes. CC-914-2011
- *Manual de animales terrestres 7<sup>a</sup> edición 2012.* Tomos 1 y 2 29,7 x 21 cm 1.404 págs. ISBN 978-92-9044-884-6
- Manual de procedimientos para la determinación de la sensibilidad a los antimicrobianos en bacterias aisladas de humanos ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán” Instituto Nacional de enfermedades infecciosas .Departamento Bacteriología. Servicio Antimicrobianos .Buenos Aires, Argentina 2001
- Moreno, M.A., San Andrés, M. y Boggio, J.C. et al. Redes de vigilancia veterinaria de resistencias a los antimicrobianos, en: Antimicrobianos y antiparasitarios en medicina veterinaria. (Eds.). (2007). Editorial Intermédica, Buenos Aires, pp.: 719-732
- Report from the Task Force on Zoonoses Data. Collection including guidance for harmonized monitoring and reporting of antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. from food animals. The EFSA Journal (2008) 141: 1-44.
- Report Joint Committee on the use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine. London, 1969
- Resistance in *Salmonella* in poultry and pigs (2007/407/EC), Official Journal of the European Union, 14.6.2007, L 153/26-29.
- Soraci, AI, Amanto F, Harkers R, Pérez DS, Martinez G, Dieguez SN, Tapia MO. (2010). Uso estratégico de aditivos: impacto sobre el equilibrio y salud gastrointestinal del lechón Analecta Vet 2010;30(1):42-53
- Tafur,J. Andrés Torres,J Villegas, M;V.(2008).Mecanismos de Resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. Centro Internacional de Investigaciones Médicas. Vol. 12 N°3
- Tezano, P. (2007). Antibióticos de uso veterinario y su relación con la seguridad alimentaria y salud pública Madrid. Depósito legal: M. 1.313-2007. ISBN: 978-84-690-3480-4. Imprime: REALIGRAF, S. A. C/ Pedro Tezano, 2628039 Madrid
- The Copenhagen Recommendations. Report from the Invitational EU Conference on The Microbial Threat. Copenhagen, Denmark, 9 – 10 (September 1998).
- The FAO-OIE-WHO Collaboration sharing responsibilities and coordinating global activities to address health risks at the animal-human-ecosystems interfaces A Tripartite Concept Note. FAO OIE OMS April 2010

## Citas Bibliográficas

- *Estrategia Mundial de la OMS para con tener la Resistencia de los Antimicrobianos. 2001.*
- Gac Sanit vol.16 no.2 Barcelona mar./abr. (2002). Antibióticos como promotores del crecimiento en animales.  
¿Vamos por el buen camino? versión impresa ISSN 0213-9111
- [http://www.codexalimentarius.net/download/standards/46/CXP\\_038e.pdf](http://www.codexalimentarius.net/download/standards/46/CXP_038e.pdf) el Código de Prácticas para Reducir al Mínimo y Contener la Resistencia a los Antimicrobianos CAC / RCP 61-2005
- Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos. (2014). Edita y distribuye: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Calle Campezo, 1, Edificio 8 • E-28022 Madrid. <http://www.aemps.gob.es>  
Fecha de publicación: 27 de noviembre de 2014 NIPO: 681-14-003-2