

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia



"Antibióticos Prohibidos en Estados Unidos (EE.UU.) y La Unión Europea (UE), Autorizados Para Uso Veterinario en Producción Avícola, Bovina y Porcina en el Perú"

Tesis para optar el Título Profesional de:
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Evelyn Mishell Mejía Avellaneda

Bachiller en Medicina Veterinaria y Zootecnia

LIMA - PERÚ

2018

A mi familia. Por apoyarme en todo lo
que me he propuesto, en mis aciertos y
desaciertos. Por su motivación
incondicional siempre.

AGRADECIMIENTOS

Mi profundo agradecimiento a todas las autoridades y personal administrativo de FAVEZ-UPCH por haberme brindado las herramientas durante toda mi carrera para convertirme en profesional.

Un especial agradecimiento al Dr. Nestor Falcón por su guía, su confianza en mí y sobre todo su paciencia y tiempo brindado para la realización de este trabajo.

A toda mi familia, quienes son mi pilar, fuerza y alegría constante. Sin ellos nada de lo que soy y de lo que he logrado tendría sentido.

ABSTRACT

The antibiotics regulation is a measure taken by multiple countries which are reference in Veterinary Medicine, due to the close relationship between their excessive use and bacterial resistance in humans. The objective of this research was to evaluate antibiotic active ingredient in poultry, bovine and swine production in the European Union and the United States; and determine which of them are still authorized in Peru. For that purpose, updated information concerning the subject was collected through the free access pages provided by the Universidad Peruana Cayetano Heredia, as well as the legal information systems and the virtual registers of approved drugs from the places involved in the present investigation. Likewise, the publications of the university library were considered. For both virtual and physical information, free text search terms were included with keywords related to the research topic, in spanish and english. Results that were obtained revalidate the importance of antibiotic regulation. The European Community and the United States have very specific regulations for certain classes of antibiotics, unlike Peru, where only 4 classes have been prohibited in their entirety and other compounds has no restrictions.

Key words: pharmacovigilance, public health, resistance, antibiotics

RESUMEN

La regulación de antibióticos es una medida tomada por los países de referencia en Medicina Veterinaria, debido a la estrecha relación existente entre su excesivo uso y resistencias bacterianas en humanos. El objetivo de la investigación fue evaluar principios activos antibióticos prohibidos en animales de producción avícola, bovina y porcina en los Estados Unidos y la Unión Europea; y determinar cuáles de ellos están autorizados para su uso en el Perú. Para ello, se recopiló información actualizada concerniente al tema mediante los buscadores de acceso libre que proporciona la Universidad Peruana Cayetano Heredia, además de los sistemas de información jurídica y los registros virtuales de fármacos aprobados de los lugares que implica la presente investigación. Así mismo, se tomó en cuenta las publicaciones de la biblioteca universitaria. Tanto para la información virtual como física se incluyeron términos de búsqueda de texto libre con palabras clave relacionadas al tema de la investigación, en español e inglés. Se obtuvieron resultados que revalidan la importancia de la regulación de antibióticos. La Comunidad Europea y Estados Unidos poseen regulaciones muy específicas para ciertas clases de antibióticos, a diferencia de Perú, donde solo se han prohibido 4 clases en su totalidad y ninguna otra presenta restricciones.

Palabras clave: farmacovigilancia, salud pública, resistencia, antibióticos

INTRODUCCIÓN

Con el paso de los años las investigaciones, la industrialización e intensificación de los procesos en las explotaciones pecuarias jugaron roles importantes para llegar a tener mejores parámetros productivos, siendo los antibióticos la herramienta de mayor relevancia para el médico veterinario (Edqvist y Pedersen, 2001). Los antibióticos se definen como aquella sustancia química producida por un microorganismo, la cual desarrolla una función antimicrobiana, puesto que posee la capacidad de detener o erradicar microorganismos patógenos (Paredes y Roca, 2004; Zaffiri, Gardner y Toledo, 2012).

Su aplicación en animales de producción (aves, vacunos, porcinos) no solo se restringe como terapéuticos una vez instaurada la enfermedad, sino que pueden administrarse como profilácticos, metafilácticos y promotores de crecimiento (APC), siendo este último el que resalta más debido a su implementación a gran escala durante toda la vida productiva del animal a dosis bajas (Infosan, 2008). Además de maximizar la capacidad de engorde, generando mayor rentabilidad al productor (Grande, Falcón y Gándara, 2000).

Hasta hace pocos años los APC eran de venta libre en toda la Unión Europea (UE) (Edqvist et al, 2001) y Estados Unidos (EE. UU.). A pesar de encontrarse prohibidos en la mayoría de los países, bajo argumento científico, hay algunas naciones donde su venta sigue siendo no regulada, como en el caso de Perú.

El uso inadecuado de antibióticos puede resultar en un peligro para la salud pública (National Research Council, 1999; Sarmah, Meyer y Boxall, 2006; CDC 2017). Pueden causar niveles riesgosos de toxicidad por sobrepasarse los límites máximos permisibles en productos destinados al consumo humano o generar resistencias, en especial cuando existe un aumento mundial de bacterias resistentes a los antibióticos (Morris y Masterton, 2002).

Sumado a ello, un informe estadounidense, menciona que son tres los motivos para prohibir el uso de ciertos principios activos en animales: por causas cancerígenas, toxicológicas y de resistencia, todos con repercusión directa en la salud humana (WIFSS, 2015). Es por ello que se ha impedido el uso y comercialización de algunos antibióticos en los países investigados en este trabajo.

La preocupación por la resistencia de antibióticos existe desde el descubrimiento accidental de la penicilina (Elam, Gee y Couch, 1951). Sin embargo, el recelo social y científico toma fuerza cuando en Gran Bretaña se evidencia constantes infecciones de salmonelosis resistente en humanos (Briz, 2006). Es ahí donde se pone en evidencia la estrecha relación del excesivo uso de antibióticos en animales con la resistencia bacteriana en humanos (CDDEP, 2016). Un ejemplo de ello es Dinamarca, donde el uso de antibióticos en animales en 1997 excedía más de 150000 kg, de los cuales 100000 kg correspondía a antibióticos usados como APC, quiere decir el 66.7%. Esta situación era semejante en todos los países europeos (Grave, Jensen, Odensvik, Wierup y Bangen, 2006).

El cuestionamiento aumenta cuando se observa que se utilizan las mismas clases de antibióticos en animales y seres humanos con algunas distinciones en dosis y concentraciones (Infosan, 2008; CDDEP, 2016). Diversos estudios muestran que el uso de antibióticos sobre todo

el uso no terapéutico en animales destinados para consumo humano, afecta la salud de las personas (Marshall y Levy, 2011).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó por primera vez en el 2005 un documento señalando los antibióticos medicamente importantes en humanos, siendo la 5ta revisión la más actual publicada en el 2016 (WHO, 2016). Estos compuestos medicamente importantes fueron clasificados en tres categorías: críticamente importantes, altamente importantes e importantes, bajo los siguientes dos criterios: (1) La clase antimicrobiana es la única, o una de las limitadas terapias disponibles, para tratar infecciones bacterianas en personas. (2) La clase de antimicrobianos se usa para tratar infecciones en personas causadas por: bacterias que pueden transmitirse a humanos a través de fuentes no humanas y bacterias que pueden adquirir genes de resistencia a través de fuentes no humanas.

En la primera categoría, críticamente importantes, se agrupan los antibióticos que reúnen lo dispuesto en ambos criterios. En la segunda, altamente importantes, se encuentran los antimicrobianos que coincidan con uno de los dos criterios. En la tercera, importantes, compete a la clase de antimicrobianos que no cumpla ninguno de los dos criterios. El objetivo de la lista es contribuir a gestionar la resistencia a los antimicrobianos y garantizar que todos los antimicrobianos, sobre todo los de importancia crítica, se utilicen de forma prudente en la medicina tanto humana como veterinaria.

Además, se desarrollaron múltiples reportes, llegando todos a similares conclusiones: regular el uso de antibióticos en animales de producción pecuaria destinados a consumo humano. Puesto que en su mayoría dichos compuestos representan un alto valor para la salud humana, ya que son usados en tratamientos de infecciones recurrentes (McDermott, Zhao, Wagner, Simjee, Walker y White, 2002).

Las entidades encargadas de la regulación de antibióticos son la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en los Estados Unidos; la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en la Unión Europea; y el Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA) en Perú. Las tres entidades internacionales tienen como prioridad contribuir a la protección de la salud pública cerciorándose que los medicamentos para uso humano y veterinario sean seguros, eficaces y de alta calidad en beneficio de su salud.

La Unión Europea permitió el uso de los APC, durante más de cinco décadas, siendo estos regulados paulatinamente desde el 2003 hasta su total prohibición en el 2006 (Castanon, 2007). Estados Unidos, empezó detallando regulaciones voluntarias en el 2013, dando plazo hasta diciembre del 2016 para acatarlas por completo, según lo dispuesto en el GFI #213 (2013). En cambio, en el Perú los APC aún cuentan con registro vigente en la relación de productos de uso veterinario (SENASA, 2014).

Actualmente en el país existen disposiciones legales que regulan el uso de los antibióticos en los sistemas de producción, como el Límite Máximo de Residuos (LMR) de medicamentos veterinarios en alimentos de consumo humano y otros decretos directorales. Sin embargo, solo existe la ley RD N°0072-2013-MINAGRI-SENASA-DIAIA, la cual prohíbe ciertos principios activos, pero no se menciona ninguna restricción respecto al uso de APC.

La aplicación de antibióticos se ha vuelto fundamental en la medicina diaria. A pesar de su apogeo, crecen también las sospechas de su relación con las resistencias bacterianas, es por ello la implementación de regulaciones sobre su uso en diversos países. Por este motivo, el objetivo del presente trabajo es determinar principios activos antibióticos prohibidos en

producción avícola, bovina y porcina en Estados Unidos y la Unión Europea; y comprobar cuáles de ellos están autorizados para su uso en el Perú.

La intención es desarrollar una conciencia crítica respecto al uso de los antibióticos y valorar la necesidad de optar medidas regulatorias para los mismos, aspirando proteger la salud pública en nuestro país.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Lugar de Estudio

El estudio se realizó en la ciudad de Lima. Sin embargo, se enfocó en la situación actual que atraviesa el país respecto al tema en comparación con Estados Unidos y la Unión Europea.

2. Tipo de Estudio

El estudio correspondió a un enfoque cualitativo, de alcance interpretativo y analítico, con proyección histórica y actual.

3. Diseño del estudio

Cualitativo porque la investigación produjo datos descriptivos; de alcance interpretativo y analítico, ya que se explicaron y comprendieron hechos, en este caso la prohibición de algunos activos antibióticos en el extranjero y no en el país. Se demostró una proyección histórica y actual, debido a que se tomó publicaciones anteriores y del presente año.

4. Métodos de búsqueda para la identificación de estudios

La búsqueda se realizó mediante dos mecanismos: literatura virtual vía web y literatura en físico. El primero se llevó a cabo a través de los buscadores de acceso libre proporcionados por la Universidad Peruana Cayetano Heredia, entre ellos: PubMed, Public Library of Science, Biblioteca Virtual en Salud Perú, SciELO, Nature Research, Springer, Elsevier y Siemens Stiftung; además de los sistemas de información jurídica de cada país, en el caso de la Unión Europea: el Diario Oficial de las Comunidades Europeas, en el caso de Estados Unidos: uscode.house.gov, y en el caso de Perú: spij.minjus.gob.pe;

también se tuvieron en cuenta los registros virtuales de fármacos aprobados de cada país: the FDA Green Book, Reglamento (UE) No 37/2010 De La Comisión, Relación de productos de uso veterinario y alimentos para animales con registro vigente y el Vademecum veterinario peruano.

El segundo se efectuó por medio de revisión bibliográfica en la biblioteca universitaria. En ambos, se incluyó términos de búsqueda de texto libre con palabras clave relacionadas al tema de la investigación, en español e inglés.

5. Criterios de elegibilidad de la información

El requisito esencial que se consideró para elegir un estudio (textos originales, revisiones, artículos científicos, libros y manuales) es que estos hayan evaluado o discutido la farmacovigilancia de antibióticos de uso veterinario.

Los términos de exclusión que se tomaron en cuenta en los artículos fueron aquellos que no correspondan al lugar de estudio (Estados Unidos, Unión Europea o Perú), que no contuvieron información legal, que no incluyeron causantes prohibitivas de principios activos antibióticos y que mostraran opiniones, conclusiones o recomendaciones desde un punto de vista subjetivo. Cabe mencionar, que no se aplicó ninguna restricción en cuanto al idioma del artículo.

6. Selección de datos

Se extrajo las siguientes características básicas de cada publicación: lugar de estudio, fecha de publicación, número de base legal, tipo de principio activo prohibido y causas de su prohibición. Así mismo, se recopiló las conclusiones y recomendaciones de los artículos seleccionados para su análisis cualitativo.

7. Organización de la información y plan de análisis de datos

La organización de los datos se distribuyó hacia dos ramas: los artículos que solo incluían bases legales; y los estudios que solo respaldaron y explicaron la prohibición de principios activos. La información fue resumida en cuadros explicativos y/o tablas.

RESULTADOS

Los resultados listan los antibióticos críticamente, altamente e importantes para la Medicina Humana considerada por la OMS como de relevancia en la salud pública.

El estudio encontró que a diferencia de la Unión Europea y los Estados Unidos, el Perú no cuenta con ninguna norma de restricción para el uso de antibióticos; y no se encuentran prohibidos los APC, fluroquinolonas y glucopeptidos para uso en animales de producción. El Cuadro 1 resume los antibióticos prohibidos y restringidos en los lugares investigados.

El registro de fármacos veterinarios autorizados de la FDA hace diferencia entre uso terapéutico, preventivo y APC. En cambio, este no se establece en el registro europeo ni peruano. Es por ello que si el antibiótico está aprobado para uso terapéutico queda automáticamente registrado en el cuadro como uso preventivo y viceversa, ya que no existe esa diferenciación en el registro oficial. Los cuadros 2 (a, b, c), muestran el uso de los diferentes antibióticos en las principales producciones pecuarias según cada lugar evaluado y dependiendo de su clasificación (crítica, alta o importante) dictada por la OMS.

El Cuadro 3 (a, b, c) se detalla específicamente las prohibiciones y restricciones de cada antibiótico. En el Cuadro 4 encontramos las políticas establecidas con el objetivo de reducir la resistencia antimicrobiana y mejorar las especificaciones comerciales de los antibióticos y en el Cuadro 5 se hace referencia a los antibióticos usados exclusivamente en la medicina veterinaria,

los cuales no son considerados médicamente importantes, pero si tienen regulaciones en los lugares investigados.

El Cuadro 6 detalla las causas de prohibición de antibióticos, siendo los motivos cancerígenos, toxicológicos y de resistencia bacteria los determinados por la FDA.

Cuadro 1. Antibióticos prohibidos y restringidos en la Unión Europea, Estados Unidos y Perú al año 2018.

Estatus/Lugar	Unión Europea	Estados Unidos	Perú
Prohibidos	Cloranfenicol	Cloranfenicol	Cloranfenicol
	Nitromidazol	Nitromidazol	Nitromidazol
	Nitrofuranos	Nitrofuranos	Nitrofuranos
	APC	APC	Quinoxalinas
	Quinoxalinas	Fluorquinolonas Glucopéptidos	
Restringidos	Cefalosporinas	Cefalosporinas	
	Sulfonas	Sulfonamidas	
	Polipéptidos Cíclicos		
	Aminociclitoles		
	Ansamidas		
	Aminoglucósidos		
	Macrólidos y Ketólidos		
	Penicilinas		
	Quinolonas		
	Amfenicol		
Tetraciclinas			

Fuente: Elaboración propia en base a FDA Green Book, (UE) No 37/2010 De La Comisión, Relación de Productos de Uso Veterinario y Alimentos para Animales con Registro Vigente del SENASA y el Vademecum Veterinario Peruano.

Cuadro 2a. Comparación de uso de los antibióticos clasificados como críticamente importantes para humanos en Estados Unidos, Unión Europea y Perú al año 2018.

Antibióticos médicamente importantes		Producción Avícola									Producción Bovina									Producción Porcina									
Clasificación	Clase	Terapéutico			Preventivo			APC			Terapéutico			Preventivo			APC			Terapéutico			Preventivo			APC			
		E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	
Críticamente Importantes	Aminoglucósidos	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	
	Ansamícinas		No			No			No	Si		Si	Si		Si	Si		No	Si		Si			Si			No	Si	
	Carbapenemas y otras penemas																												
	Cefalosporinas (3era, 4ta y 5ta generación)	Si	No	Si	No	No	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	
	Glucopéptidos																												
	Glicilinas																												
	Lipopeptidos																												
	Macrólidos y Ketólidos	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
	Monobactámicos																												
	Oxazolidinonas																												
	Penicilinas (natural, aminopenicilina, y antipseudomonal)	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	
	Éteres cíclicos			Si			Si			Si			Si			Si			Si			Si			Si			Si	
	Polimixinas	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	No	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	
Quinolonas	No	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si		

E, Estados Unidos; UE, Unión Europea; P, Perú
 APC, Antimicrobiano Promotor de Crecimiento
 ■ No Registrado

Fuente: Elaboración propia en base a FDA Green Book, (UE) No 37/2010 De La Comisión, Relación de Productos de Uso Veterinario y Alimentos para Animales con Registro Vigente del SENASA, el Vademecum Veterinario Peruano y la Lista de Antimicrobianos Medicamente Importantes para la Medicina Humana.

Cuadro 2b. Comparación de uso de los antibióticos clasificados como altamente importantes para humanos en Estados Unidos, Unión Europea y Perú al año 2018.

Antibióticos médicamente importantes		Producción Avícola									Producción Bovina									Producción Porcina								
Clasificación	Clase	Terapéutico			Preventivo			APC			Terapéutico			Preventivo			APC			Terapéutico			Preventivo			APC		
		E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P
Altamente Importantes	Amidinopenicilinas		No			No			No			Si			Si			No			No			No			No	
	Amfenicol	No	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	No	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	No	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si
	Cefalosporinas (1era y 2da generación) y cefamicinas	No	No		No	No		No	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	No	No	Si	No	No	Si	No	No	Si
	Lincosamidas	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
	Penicilinas (anti-estafilococal)	Si	Si		No	Si		No	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si	Si	Si		No	Si		No	No	Si
	Ácidos pseudomónicos	No			No			No			No			No			No			No			No			No		
	Riminofenazines	No			No																							
	Antibacterianos esteroideos	No			No																							
	Estreptograminas	Si			Si			No			No			No			No			Si			Si			No		
	Sulfonamidas	Si		Si	No		Si	No		Si	Si		Si	No		Si	No		Si	Si	Si		Si	No		Si	No	Si
Sulfones		No		No			No			No			No			No			No			No			No			
Tetraciclinas	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	

E, Estados Unidos; UE, Unión Europea; P, Perú
 APC, Antimicrobiano Promotor de Crecimiento
 ■ No Registrado

Fuente: Elaboración propia en base a FDA Green Book, (UE) No 37/2010 De La Comisión, Relación de Productos de Uso Veterinario y Alimentos para Animales con Registro Vigente del SENASA, el Vademecum Veterinario Peruano y la Lista de Antimicrobianos Medicamente Importantes para la Medicina Humana.

Cuadro 2c. Comparación de uso de los antibióticos clasificados como importantes para humanos en Estados Unidos, Unión Europea y Perú al año 2018.

Antibióticos médicamente importantes		Producción Avícola									Producción Bovina									Producción Porcina								
Clasificación	Clase	Terapéutico			Preventivo			APC			Terapéutico			Preventivo			APC			Terapéutico			Preventivo			APC		
		E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P	E	UE	P
Importantes	Aminociclitoles	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si		No	Si		No	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	No	No	Si
	Polipéptidos cíclicos	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si	Si	Si		Si	Si		No	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No	Si
	Nitrofuratoínas	No	No	Si	No	No	Si	No	No	Si	No	No	Si	No	No	Si	No	No	Si	No	No	Si	No	No	Si	No	No	Si
	Nitroimidazoles	No	No		No	No		No	No		No	No		No	No		No	No		No	No		No	No		No	No	
	Pleuromutilinas	No			No			No			No			No			No			Si			Si			No		

E, Estados Unidos; UE, Unión Europea; P, Perú
 APC, Antimicrobiano Promotor de Crecimiento
 ■ No Registrado

Fuente: Elaboración propia en base a FDA Green Book, (UE) No 37/2010 De La Comisión, Relación de Productos de Uso Veterinario y Alimentos para Animales con Registro Vigente del SENASA, el Vademecum Veterinario Peruano y la Lista de Antimicrobianos Medicamente Importantes para la Medicina Humana.

Cuadro 3a. Restricciones y prohibiciones de antibióticos clasificados por la OMS como medicamentos críticamente importantes al año 2018.

Antibióticos		Especificación	
Clasificación	Clase	Lugar	Lineamientos
Críticamente Importantes	Aminoglucósidos	Unión Europea	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kanamicina: prohibido su uso en animales productores de huevos para consumo humano y en el final de la etapa productiva de peces ▪ apramicina: prohibido su uso en animales productores de huevos o leche para consumo humano
	Ansamicinas	Unión Europea	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rifaximin: permitido solo para uso intramamario y tópico en animales mamíferos destinados a producción
	Cefalosporinas (3era, 4ta y 5ta generación)	Unión Europea	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cefoperazone: permitido solo para uso intramamario en vacas lecheras ▪ ceftiofur: permitido solo para animales mamíferos destinados a producción
		Estados Unidos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ toda la clase de cefalosporinas esta restringida de ELDU, excepto la cefapirina. En animales de producción destinados para consumo humano ELDU está permitido solo para indicaciones terapéuticas
	Glucopéptidos	Estados Unidos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ toda la clase de glucopéptidos, incluida la vancomicina está prohibida en animales de producción destinados para consumo humano
	Macrolidos y Ketólidos	Unión Europea	<ul style="list-style-type: none"> ▪ gamitromicina: prohibido su uso en animales productores de leche para consumo humano ▪ tilmicosina, tilvalosina, espiramicina: prohibido su uso en animales productores de huevos para consumo humano
	Penicilinas (natural, aminopenicilina, y antipseudomonal)	Unión Europea	<ul style="list-style-type: none"> ▪ amoxicilina, ampicilina: prohibido su uso en animales productores de huevos para consumo humano
	Quinolonas	Unión Europea	<ul style="list-style-type: none"> ▪ enrofloxacin, flumerquina, ciprofloxacina, danofloxacin, difloxacin: prohibido su uso en animales productores de huevos para consumo humano ▪ Ácido oxolínico: prohibido su uso en animales productores de huevos o leche para consumo humano
Estados Unidos		<ul style="list-style-type: none"> ▪ toda la clase de fluorquinolonas está prohibida en animales de producción destinados para consumo humano 	

ELDU, Extralabel Drug Use.

Nota: Carbapenemas y otras penemas; Gliciclinas; Lipopeptidos; Monobactámicos; Oxazolidinonas; Éteres cíclicos; Polimixinas; Drogas usadas para tuberculosis no tienen restricciones o prohibiciones.

Fuente: Elaboración propia en base a FDA Green Book, (UE) No 37/2010 De La Comisión, Relación de Productos de Uso Veterinario y Alimentos para Animales con Registro Vigente del SENASA, el Vademecum Veterinario Peruano y la Lista de Antimicrobianos Medicamente Importantes para la Medicina Humana.

Cuadro 3b. Restricciones y prohibiciones de antibióticos clasificados por la OMS como medicamentos altamente importantes al año 2018.

Antibióticos		Especificación	
Clasificación	Clase	Lugar	Lineamientos
Altamente Importantes	Amidinopenicilinas	Unión Europea	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mecilinam: permitido solo para uso intrauterino en bovinos
	Amfenicol	Unión Europea	<ul style="list-style-type: none"> ▪ florfenicol: prohibido su uso en animales productores de huevos o leche para consumo humano ▪ tianfenicol: prohibido su uso en animales productores de huevos para consumo humano ▪ cloranfenicol: prohibido su uso en animales de producción destinados para consumo humano
		Estados Unidos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cloranfenicol: prohibido su uso en animales de producción destinados para consumo humano
		Perú	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cloranfenicol: prohibido su uso en animales de producción destinados para consumo humano
		Unión Europea	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cefatrizil: permitido solo para uso intramamario en bovinos ▪ cefazolin: permitido solo para uso intramamario, excepto si el animal es destinado a consumo humano
	Cefalosporinas (1era y 2da generación) y cefamicinas	Estados Unidos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ toda la clase de cefalosporinas esta restringida de ELDU, excepto la cefapirina. En animales de producción destinados para consumo humano ELDU está permitido solo para indicaciones terapéuticas
	Penicilinas (anti-estafilococal)	Unión Europea	<ul style="list-style-type: none"> ▪ cloxacillin, dicloxacillin, oxacilin: prohibido su uso en animales productores de huevos para consumo humano ▪ nafcilin: permitido solo para uso intramamario en rumiantes
	Sulfonamidas	Estados Unidos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ toda la clase de sulfonamidas esta prohibida de ELDU para ganado bovino lechero (con excepción de sulfadimetoxina, sulfabromometazina, y sulfametoxipiridazina), ELDU en ovejas y cabras lecheras no se promueve, pero no está prohibido. El uso de sulfonamidas está permitido solo para indicaciones terapéuticas
	Sulfones	Unión Europea	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dapsona: prohibida
	Tetraciclinas	Unión Europea	<ul style="list-style-type: none"> ▪ doxiciclina: prohibido su uso en animales productores de huevos o leche para consumo humano

ELDU, Extralabel Drug Use.

Nota: Ácidos pseudomónicos; Riminofenazines; Antibacterianos esteroideos; Estreptograminas; Lincosamidas no tienen restricciones o prohibiciones.

Fuente: Elaboración propia en base a FDA Green Book, (UE) No 37/2010 De La Comisión, Relación de Productos de Uso Veterinario y Alimentos para Animales con Registro Vigente del SENASA, el Vademecum Veterinario Peruano y la Lista de Antimicrobianos Medicamente Importantes para la Medicina Humana.

Cuadro 3c. Restricciones y prohibiciones de antibióticos clasificados por la OMS como medicamentos importantes al año 2018.

Antibióticos		Especificación	
Clasificación	Clase	Lugar	Lineamientos
Importantes	Aminociclitoles	Unión Europea	▪ espectinomina: prohibido su uso en animales productores de huevos para consumo humano
	Polipéptidos cíclicos	Unión Europea	▪ bacitracina: permitido solo para bovinos y conejos, en bovinos solo se permite uso intramamario para productoras de leche
		Unión Europea	Prohibidos
	Nitrofuratoinas	Estados Unidos	▪ prohibidos en animales de producción destinados para consumo humano
		Perú	▪ furazolidona: prohibido por ley, pero sigue registro vigente en SENASA hasta el 2023
	Nitroimidazoles	Unión Europea	Prohibidos
		Estados Unidos	▪ prohibidos en animales de producción destinados para consumo humano
		Perú	▪ prohibidos en animales de producción destinados para consumo humano

ELDU, Extralabel Drug Use.

Nota: Pleuromutilenos no tienen restricciones o prohibiciones.

Fuente: Elaboración propia en base a FDA Green Book, (UE) No 37/2010 De La Comisión, Relación de Productos de Uso Veterinario y Alimentos para Animales con Registro Vigente del SENASA, el Vademecum Veterinario Peruano y la Lista de Antimicrobianos Medicamento Importantes para la Medicina Humana.

Cuadro 4. Políticas marco de la Comunidad Europea, Estados Unidos y Perú para el uso de antibióticos al año 2018.

Lugar Referencia Fecha	Base legal	Vigencia
Unión Europea (11) 23/11/1970	Directiva 70/524/CEE	No vigente
Unión Europea (9) 30/01/1997	Directiva 97/6/CE	No vigente
Unión Europea (12) 17/12/1998	Reglamento (CE) N° 2821/98 del Consejo	No vigente
Unión Europea (36) 22/09/2003	Reglamento (CE) N° 1831/2003	Vigente
Unión Europea (10) 22/09/2009	Reglamento (UE) N° 37/2010 de la Comisión	Vigente
Estados Unidos (38) 1994	Ley de Aclaración de Uso de Medicamentos para Animales (AMDUCA) (21 CFR 530) Título 21- Alimentos y Drogas	Vigente
Estados Unidos (39) 12/04/2012	Guía para la industria (GFI) #209: "El uso juicioso de medicamentos antimicrobianos médicamente importantes en animales productores de alimentos"	Vigente
Estados Unidos (40) 06/06/2012	Fármacos prohibidos de uso no especificado en etiqueta en animales de productores de alimentos (21 CFR 530.41) Título 21 - Alimentos y Drogas	Vigente
Estados Unidos (41) 12/2013	Guía para la industria (GFI) #213: "Nuevos medicamentos veterinarios y nuevos productos combinados para animales administrados en o sobre el alimento medicado o el agua potable de animales productores de alimentos: recomendaciones para los patrocinadores de medicamentos para alinear voluntariamente las condiciones de uso del producto con GFI # 209"	Vigente
Estados Unidos (42) 06/03/2015	Directiva de alimentación veterinaria (VFD) (21 CFR 558) Ley de Disponibilidad de Drogas Animales de 1996 (ADAA) Título 21- Alimentos y Drogas	Vigente
Perú (31) última modificación 19/02/2011	Decreto Supremo N°002-2011-AG	Vigente
Perú (32) 06/09/2013	Resolución Directoral N° 0072-2013-MINAGRI-SENASA-DIAIA	Vigente
Perú (33) 14/10/2016	Resolución Directoral N° 0088-2016-MINAGRI-SENASA-DIAIA	Vigente

Fuente: Elaboración propia en base a FDA Green Book, (UE) No 37/2010 De La Comisión, Relación de Productos de Uso Veterinario y Alimentos para Animales con Registro Vigente del SENASA.

Cuadro 5. Estatus de antibióticos no medicamento importantes, usados en veterinaria en la Comunidad Europea, Estados Unidos y Perú al año 2018.

Antibiótico Clase	Estados Unidos		Unión Europea		Peru	
	Estatus	Producción	Estatus	Producción	Estatus	Producción
Aminocumarinas (novobiocina)	A	avícola y bovina	A	bovina - únicamente para uso intramamario	no registrado	
Ortosomicinas (avilamicina)	A	avícola y porcina	A	avícola y porcina	A	avícola y porcina
Fosfoglicolípidos (bambermicina = flavomicina)	A	avícola, bovina y porcina	no registrado		no registrado	
Poliéters/Ionóforos (monensina, narasina, salinomicina, lasalocid)	A	monensina y lasalocid: avícola y bovina narasin y salinomicina: avícola	A *salinomicina no registrado	avícola y bovina	A	avícola
Quinoxalinas (olaquindox, carbadox)	A *olaquindox no registrado	porcina	prohibidos		prohibidos	

A, Aprobados

Fuente: Elaboración propia en base a FDA Green Book, (UE) No 37/2010 De La Comisión, Relación de Productos de Uso Veterinario y Alimentos para Animales con Registro Vigente del SENASA, el Vademecum Veterinario Peruano y la Lista de Antimicrobianos Medicamento Importantes para la Medicina Humana.

Cuadro 6. Causas de prohibición de antibióticos según la FDA al año 2018.

Antibióticos	Usos previos	Causas de Prohibición			Respaldo Científico
		C	T	R	
Nitromidazoles (dimetridazol, ipronidazol, metronidazol)	histomoniasis	X			Elizondo <i>et al</i> (1996)
Nitrofuranos (nitrofurazona y furazolidona)	coocidiales	X			Morris <i>et al</i> (1969)
Sulfonamidas	antibiótico/APC	X			Harisen & Bichel (1951)
Cloramfenicol	antibiótico		X		Lepper <i>et al</i> (1951)
Fluorquinolonas	antibiótico			X	Ginsburg <i>et al</i> (2005)
Glucopéptidos (vancomicina)	antibiótico/APC			X	Bates <i>et al</i> (1994)
Cefalosporinas	antibiótico			X	Winokur (2000)
Sulfonas (dapsona)	antibiótico/APC			X	Hastings (1977)

C, Cancerígenos; T, Toxicológicos; R, Resistencia.

Fuente: Elaboración propia en base a Western Institute for Food Safety & Security (2015).

DISCUSIÓN

Los aportes del descubrimiento de los antibióticos a la medicina son evidentes, sin embargo, el uso inadecuado de los mismos ha ofrecido evidencias de una estrecha relación con el incremento de resistencias reportadas tanto en medicina humana como animal, lo que representa preocupación para la salud pública.

El estudio revela que, en la lista de antibióticos prohibidos y restringidos, es la Unión Europea quien cuenta con la mayor cantidad de clases antibióticas restringidas (once), siendo cuatro las clases clasificadas dentro de los antibióticos críticamente importantes (cefalosporinas, macrólidos y ketólidos, penicilinas y quinolonas). En el caso de Estados Unidos, este país solo considera dos clases restringidas y dos clases dentro de la clasificación crítica (glucopéptidos y fluorquinolonas), prohibidas. En cambio, el Perú no cuenta con ningún antibiótico restringido. Así mismo, otra diferencia entre EE. UU, UE y Perú es que en los dos primeros está completamente prohibido el uso de APC. En los grupos prohibidos o restringidos, se encuentran la mayoría de los antibióticos considerados crítica y altamente importantes, ya que las resistencias que pudieran generarse complicarían los tratamientos de enfermedades en humanos. Vilhena y Villamil (2011) señalan que en las producciones de leche, huevo y carne para consumo humano se destinan la mayor parte de antibióticos y más del 30% de estos son empleados como APC, los cuales contienen moléculas análogas a las utilizadas en terapias humanas, generando repercusiones importantes en la salud pública al comprometer la eficacia de la molécula antibiótica y generar resistencia.

Swann (1969) ya había señalado la preocupación acerca de la inevitable resistencia que podría generar el sobreuso de antibióticos en la producción pecuaria. Sobre todo al usar principios activos similares a los empleados en usos terapéuticos en medicina humana. Del mismo modo, Mathew, Cissell y Liamthong (2007) señalaron que la resistencia bacteriana, forma parte de un fenómeno natural y biológico denominado “presión selectiva” lo cual determina la adaptación o no de los microorganismos; mencionando además, que entre los mecanismos de resistencia se encuentran la capacidad de transferencia de genes (como plásmidos o transposones), recombinación de ADN o mutación de algunas especies que permite la instauración de bacterias patógenas resistentes en un individuo.

El estudio reporta que seis de las catorce clases de antibióticos (aminoglucósidos, cefalosporinas, macrólidos y ketólidos, penicilinas, polimixinas y quinolonas) listados como críticamente importantes, siguen siendo utilizados como uso preventivo. Además, siete de ellos siguen siendo utilizados comúnmente como APC en el Perú (aminoglucósidos, lincosamidas, macrólidos, penicilinas, estreptograminas, sulfonamidas y tetraciclinas). La administración de APC se realiza a través del alimento y agua de bebida de forma general a los animales con la finalidad de controlar la presencia de microorganismos potencialmente patógenos en estado de latencia y de promover una mayor capacidad de absorción de los nutrientes. Silbergeld, Graham y Price (2008) y WHO (2000) indican que bajo esta forma, la administración de los antibióticos resulta en una dosificación inexacta por animal, disminuyendo la eficacia del antibiótico y predisponiendo el desarrollo de cepas multi resistentes; lo que sumado a una exposición continua en concentraciones mínimas favorecería la selección de microorganismos cada vez más resistentes contribuyendo al actual problema que enfrenta la salud pública.

Es importante tener en cuenta que las bacterias que adquieren resistencia a los antibióticos no solo están presentes en la flora bacteriana dentro del tracto digestivo del animal, sino que también contaminan el ambiente al ser eliminados a través de las heces. Al respecto, Marshall y Petrowski (1990)

y Barza y Gorbach (2002) señalan que también se puedan dar formas indirectas de transmisión de bacterias resistentes al humano a través del consumo de productos agrícolas que fueron abonados con desechos orgánicos proveniente de animales alimentados con dietas con altos aportes de APC.

En la actualidad, en el Perú solo se cuenta con un decreto supremo que prohíbe algunos principios activos desde el año 2011 como el cloranfenicol, nitromidazol, nitrofuranos y quinoxalinas. Los mismos principios activos fueron prohibidos en la Unión Europea desde 1998. En cuanto a restricciones de antibióticos para uso en animales destinados a consumo humano el Perú no cuenta con ninguno, a diferencia de la Unión Europea que cuenta con doce clases de antibióticos restringidas. Estas restricciones se enfocan en su mayoría en las producciones de aves ponedoras de huevos destinados a consumo humano y en segundo lugar a animales productores de leche destinados a consumo humano. Siendo la Unión Europea quien cuenta con mayores políticas restrictivas a comparación de los Estados Unidos.

En el año 2007 la OMS publicó por primera vez la Lista de Antibióticos Críticamente importantes para la Medicina Humana. Para ello en el año 2006 en la Unión Europea ya se había prohibido el uso de APC y en Estados Unidos fue prohibido en el 2016. En ambos casos las prohibiciones fueron paulatinas en el transcurso de 2 o 3 años y que anterior a ello en la Unión Europea los siguientes principios activos: avoporcina, bacitracina, espiramicina, virginiamicina, fosfato de tilosina, carbadox y olanquidox ya habían sido prohibidos como APC al año 1998.

La autorización en el Perú de la comercialización de antibióticos que ya fueron prohibidos en EE. UU. y la UE, plantea riesgos para la salud pública respecto a la resistencia bacteriana. Si bien a nivel mundial existen diferencias en el control reglamentario de los antibióticos, la estrategia implementada por la Unión Europea y los Estados Unidos ha buscado reducir paulatinamente el uso de antibióticos, en especial los empleados como APC. Sin embargo, en el caso de Perú, resulta contradictorio que los

antibióticos para uso profiláctico o APC en animales de producción se comercialicen sin restricción, mientras que las mismas moléculas para uso humano son adquiridas bajo prescripción médica.

A diferencia de la Unión Europea y Perú; Estados Unidos sí ha prohibido dos clases de antibióticos ampliamente utilizados en la terapéutica humana: las fluorquinolonas y los glucopéptidos, ambos señalados como críticamente importantes por la OMS. Por su lado la Unión Europea presenta restricciones para su uso; sin embargo, en el Perú no se observan ni prohibidos ni restringidos. Ambas clases antibióticas son utilizadas para infecciones altamente resistentes donde otros antibióticos no surten efecto, la primera para casos de Salmonella y E. coli; y la segunda se sabe que al utilizar avoparcina como APC en animales destinados a consumo humano, las personas adquieren resistencia a la vancomicina al ser su molécula análoga.

La resistencia bacteriana es una de las causas de prohibición de antibióticos más resaltante y de mayor repercusión en la salud pública. A pesar de ello, no es la única. Según la FAO se debe tomar en cuenta la toxicidad y oncogenicidad de las moléculas (WIFSS, 2015). Debido a ello y según los resultados del presente estudio el Perú sí mantiene prohibidos antibióticos que a través de su uso generan cáncer como los nitromidazoles, nitrofuranos y quinoxalinas; y los que generan grados de toxicidad elevada como el cloranfenicol.

El uso responsable de los antibióticos ha de ser la estrategia para enfrentar los problemas de resistencia bacteriana y otros impactos de los antibióticos sobre la salud de las personas. Laxminarayan, Boeckel y Teillant (2015) mencionan que existen una gran variedad de estrategias, las cuales pueden implementarse para reducir el excesivo uso de antibióticos, entre ellos: la vacunación, bioseguridad, protocolos sanitarios, bienestar animal, entre otros; mientras Wierup (2001) determina que el uso de antibióticos debe ser la última herramienta clave, en vez de ser el sustituto de estos métodos.

Cuando se compara los momentos en el que las naciones han tomado interés por la regulación antibiótica, se puede deducir que el Perú sigue cinco décadas retrasado en estas normativas consideradas urgentes, puesto que Reino Unido, junto con Suecia y Finlandia fueron los primeros países quienes adoptaron medidas regulatorias para el uso de APC desde la década del 70 (Edqvist y Pedersen, 2001). Vilhena y Villamil (2011) indican que en la actualidad, uno de los mejores referentes mundiales en vigilancia de resistencia antibiótica es Dinamarca con el Programa Integral de Investigación y Monitoreo de Resistencia.

Según los informes presentados por la Unión Europea luego de suprimir el registro a los APC en el 2006, se disminuyó la venta de antibióticos en un 13.4% (ESVAC, 2017), con ello también se pudo contrastar la disminución de resistencia bacteriana en algunos agentes específicos. En cuanto a Estados Unidos, los informes oficiales al respecto serán publicados a finales del 2018 luego de haberse cumplido dos años de la prohibición de los APC en dicho país.

Una de las claves para la regulación de antibióticos en los lugares investigados fue la implementación de restricciones a nivel comercial, con mejores especificaciones en el etiquetado y eliminando frases que fomentaban el uso de los APC. En La Unión Europea, una de las primeras leyes al respecto se promulgó en 1970. En Estados Unidos, se creó una nueva categoría de venta con el fin de que el uso de antimicrobianos médicamente importantes solo se permita con autorización y supervisión veterinaria bajo la norma de Veterinary Feed directive Rule (VDF Rule), vigente desde el 2015. Estas acciones limitan el uso indiscriminado de los APC y generan que el uso de los antibióticos sea mayor regulado, destinado para animales enfermos y para la especie específica a quien le corresponde dicho principio activo.

En Estados Unidos, se ha establecido otra medida restrictiva, donde queda completamente prohibido administrar un antibiótico a una especie animal que no esté especificada en el etiquetado, por ejemplo, las cefalosporinas, sulfonamidas. A esta medida se le conoce como Extra Label Drug Use

(ELDU) o uso no contemplado en la etiqueta en español, presente dentro del marco de la Ley de Aclaración de Uso de Medicamentos para Animales (AMDUCA), en el código 21 de la legislación norteamericana.

A pesar de que la regulación de los APC ha sido el foco de discusión en los lugares evaluados debido a su utilización constante en la vida animal, en ninguno de ellos se encontró información específica sobre la regulación de antibióticos respecto a su uso preventivo o profiláctico. Laxminarayan et al. (2015) menciona la necesidad de plantear políticas restrictivas, para el año 2030 puesto que de no hacerlo, el crecimiento del consumo de APC se incrementaría en un 160%, sumandonos a los países con economías de mayor consumo antibiótico entre las que se encuentran Myanmar, Indonesia, Nigeria y Viet Nam.

Las potencias mundiales, por un lado, Estados Unidos y por el otro la Unión Europea han establecido mayor control en el uso de antibióticos, lo que ejerce relevancia y rigor en el ámbito económico, a nivel de las exportaciones, exigiendo productos que vayan acorde con las regulaciones internas de los países a donde llega el producto para consumo humano. De cierta manera esto incentiva el incremento de la producción interna para autoabastecer a la demanda con productos certificados lo que obligaría a generar barreras comerciales basadas en diferencias en el uso de antibióticos, impidiendo las exportaciones a dichos mercados.

Si bien es cierto que el Perú cuenta con el Plan Nacional para la Resistencia a los Antimicrobianos implementado del 2017 a 2021. El mismo plan indica que existen muy pocos estudios sobre el uso de antibióticos en animales (DIGEMID, 2017). Un estudio realizado en una zona rural de Cajamarca en producciones de leche familiares con un máximo de 15 vacas por productor determinó que en 33 de los 36 tanques de leche muestreados dio positivo para residuos de antibióticos (Redding, Cubas-Delgado, Sammel, Smith, Galligan, Levy, et al., 2014). A pesar de que Cajamarca es una de las

tres mejores cuencas lecheras del país, se persiste con problemas fundamentales en la tecnificación y uso de antibióticos.

El uso prudente de los antibióticos no solo debe basarse en la prohibición de la comercialización de los mismos, sino que debe de incluir otras estrategias que mejore la cultura de su uso. Vilhena y Villamil (2011) mencionan que las medidas para combatir el excesivo y mal uso de antibióticos con el fin de contrarrestar la resistencia bacteriana y los perjuicios en la salud que ello conlleva deben estar ligados al desarrollo de programas de formación y educación a nivel profesional para médicos, médicos veterinarios y farmacéuticos, como a nivel comunitario a poblaciones relacionadas a crianzas familiares. En esa misma línea, Prescott (2008) menciona que las políticas de estado deben alinearse desde el gobierno, regulando la venta de antibióticos en la industria farmacéutica; educando con programas de prevención a los productores y mejorando las buenas prácticas en administración de antibióticos con los médicos veterinarios.

El estudio muestra la necesidad de reevaluar la legislación nacional respecto a las restricciones en el uso y comercialización de los antibióticos en las producciones en las especies bovina, porcina y aves. Ello debe de conllevar al desarrollo de iniciativas de forma integrada y no solo sectoriales, ejerciendo alianzas entre la medicina humana, medicina veterinaria, la agricultura, el ambiente y los consumidores, en la búsqueda de proteger la salud pública y bajo el enfoque basado en el concepto de “Una Salud”.

CONCLUSIONES

Luego de haber realizado el presente trabajo, se han llegado a las siguientes conclusiones:

- La furazolidona prohibida por la legislación peruana, esta sigue apareciendo en el registro de SENASA y vademecum con fecha vigente hasta el 2023.
- El Perú aún utiliza APC y no ha formulado restricciones para su paulatino control.
- Ningún país investigado en el presente trabajo tiene medidas regulatorias para antibióticos de uso profiláctico o preventivo.

LITERATURA CITADA

1. Angulo FJ, Johnson KR, Tauxe RV, Cohen ML. 2000. Origins and consequences of antimicrobial-resistant nontyphoidal Salmonella: implications for the use of fluoroquinolones in food animals. *Microbial Drug Resistance*, 6(1), 77-83.
2. Bates J, Jordens JZ, Griffiths DT. 1994. Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococcal infection in man. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 34(4), 507-514
3. Barza M, Gorbach S. 2002. The need to improve antimicrobial use in agriculture: ecological and human health consequences. *Clin Infect. Dis.* 34, S71-S144
4. Bogaard AE, Jensen LB, Stobberingh EE. 1997. Vancomycin-resistant enterococci in turkeys and farmers. *New England Journal of Medicine*, 337(21), 1558-1559.
5. Briz RC. 2006. Retirada de los antibióticos promotores de crecimiento en la unión europea: causas y consecuencias. Departamento de Producción Animal y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. Universidad de Zaragoza. (BUSCAR OTRA REFERENCIA?)
6. Castanon JI. 2007. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poultry science*, 86(11), 2466-2471.
7. [CCDDEP] Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. 2016. Antibiotic Use and Resistance in Food Animals: Current Policy and Recommendations, 2-51.
8. [CDC] Centers for Disease Control and Prevention. 2017. Antibiotic Resistance from the Farm to the Table. [acceso 31 mayo 2018] Disponible en: <https://www.cdc.gov/foodsafety/challenges/from-farm-to-table.html>.
9. Comisión de la Comunidad Europeas. Directiva 97/6/CE. Por la que se modifica la Directiva 70/524/CEE del Consejo sobre los aditivos en la alimentación animal. Bruselas, 30 de enero de 1997. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:31997L0006&from=ES>
10. Comisión Europea. Reglamento (UE) N° 37/2010 de la Comisión. Relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación por lo que se refiere a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal. Bruselas, 22 de diciembre de 2009. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010R0037&from=ES>
11. Consejo de las Comunidades Europeas. Directiva 70/524/CEE. Sobre los aditivos en la alimentación animal. Bruselas, 23 de noviembre de 1970. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:31970L0524&from=ES>

12. Consejo de la Unión Europea. Reglamento 2821/98 del Consejo. Por el que se modifica la Directiva 70/524/CEE sobre los aditivos en la alimentación animal, en lo que respecta a la revocación de la autorización de determinados antibióticos. Bruselas, 17 de diciembre de 1998. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998R2821&from=ES>
13. [DIGEMID] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. 2017. Plan Nacional para Enfrentar la Resistencia a los Antimicrobianos 2017-2021. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Acceso/URM/GestionURMTrabSalud/ReunionTecnica/VIII/Dia2/Antimicrobianos/PlanNacionalATM-2017-2021.pdf>
14. Edqvist LE, Pedersen KB. 2001. Antimicrobials as growth promoters: resistance to common sense. Late lessons from early warnings: the precautionary principle 1896–2000, 93-100.
15. Elam JF, Gee LL, Couch JR. 1951. Effect of feeding penicillin on the life cycle of the chick. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 77(2), 209-213.
16. Elizondo G, Gonsebatt ME, Salazar AM, Lares I, Santiago P, Herrera J, *et al.*, 1996. Genotoxic effects of metronidazole. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 370(2), 75-80.
17. Ensminger, M.E. *Beef Cattle Science*, Sixth Edition, The Interstate Printers and Publishers, Inc., Danville, IL, 1987.
18. [ESVAC] European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption. 2017. Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2015: Trends from 2010 to 2015 - Seventh ESVAC report. 7: 25 – 132.
19. Ginsburg AS, Sun R, Calamita H, Scott CP, Bishai WR, Grosset JH. 2005. Emergence of fluoroquinolone resistance in *Mycobacterium tuberculosis* during continuously dosed moxifloxacin monotherapy in a mouse model. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(9), 3977-3979.
20. Grande BC, Falcón MG, Gándara JS. 2000. El Uso de los Antibióticos en la Alimentación Animal: Perspectiva Actual. *CYTA-Journal of Food*, 3(1), 39-47.
21. Grave K, Jensen VF, Odensvik K, Wierup M, Bangen M. 2006. Usage of veterinary therapeutic antimicrobials in Denmark, Norway and Sweden following termination of antimicrobial growth promoter use. *Prev. Vet. Med.* 75:123–132.
22. Harisen PB, Bichel J. 1952. Carcinogenic effect of sulfonamides. *Acta radiologica*, 37(3-4), 258-265.
23. Hastings RC. 1977. Growth of sulfone-resistant *M. leprae* in the foot pads of mice fed dapsone. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 156(3), 544-545.
24. [INFOSAN] The International Food Safety Authorities Network. 2008. Resistencia a los antibióticos transferida por animales productores de alimentos. *Nota Informativa*, 2, 1-6.
25. Laxminarayan RT, Boeckel T, Teillant A. 2015. The Economic Costs of Withdrawing Antimicrobial Growth Promoters from the Livestock Sector. *OECD Food, Agriculture and Fisheries Papers: 78*, Paris. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1787/5js64kst5wvl-en>
26. Lepper MH, Zimmerman HJ, Carroll G, Caldwell ER, Spies HW, Wolfe C, *et al.*, 1951. Effect of large doses of aureomycin, terramycin, and chloramphenicol on livers of mice and dogs. *AMA archives of internal medicine*, 88(3), 284-295.

27. Morris AK, Masterton RG. 2002. Antibiotic resistance surveillance: action for international studies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 49(1), 7-10.
28. Morris JE, Price JM, Lalich JJ, Stein RJ. 1969. The carcinogenic activity of some 5-nitrofurant derivatives in the rat. *Cancer research*, 29(12), 2145-2156.
29. Marshall BM, Petrowski D, Levy SB. 1990. Inter- and intraspecies spread of *Escherichia coli* in a farm environment in the absence of antibiotic usage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 6609–6613.
30. Marshall BM, Levy SB. 2011. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. *Clinical microbiology reviews*, 24(4), 718-733.
31. Mathew A, Cissell R, Liamthong S. 2007. Antibiotic resistance in bacteria associated with food animals: a United States perspective of livestock production. *Foodborne pathogens and disease*, 4(2), 115-133.
32. McDermott PF, Zhao S, Wagner DD, Simjee S, Walker RD, White DG. 2002. The food safety perspective of antibiotic resistance. *Animal biotechnology*, 13(1), 71-84.
33. Ministerio de Agricultura y Riego. Decreto Supremo N° 002-2011-AG. Por el que se modifica el de DS N° 015-98-AG Reglamento de Registro, Control y Comercialización de Productos de Uso Veterinario y Alimentos para Animales. Lima, 2011. Disponible en: https://www.senasa.gob.pe/senasa/descargasarchivos/2014/12/DS-002_2011_AG.pdf
34. Ministerio de Agricultura y Riego. Resolución Directoral N°0072-2013-MINAGRI-SENASA-DIAIA. Prohíben importación y comercialización de diversos principios activos, así como el uso de los mismos en la fabricación de productos veterinarios o alimentos para animales destinados al consumo humano y establecen otras disposiciones. Lima, 2013. Disponible en: <http://minagri.gob.pe/portal/download/pdf/marcolegal/normaslegales/resolucionesdirectorales/2013/setiembre/rd72-2013-minagri-senasa-diaia.pdf>
35. Ministerio de Agricultura y Riego. Resolución Directoral N°0088-2016-MINAGRI-SENASA-DIAIA. Se aprueba actualizar el Clasificador de Productos Veterinarios y alimentos para animales. Lima, 2016. Disponible en: <https://www.senasa.gob.pe/senasa/descargasarchivos/2014/11/R.D.-088-2016.pdf>
36. National Research Council. (1999). *The use of drugs in food animals: benefits and risks*. National Academies Press. Institute of Medicine. Washington D.C.
37. Paredes F, Roca JJ. 2004. Acción de los antibióticos: perspectiva de la medicación antimicrobiana. *Offarm: farmacia y sociedad*, 23(3), 116-124.
38. Parlamento Europeo y el Consejo de la Unión Europea. Reglamento (CE) N° 1831/2003. Sobre los aditivos en la alimentación animal Bruselas, 22 de septiembre de 2003. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003R1831&from=ES>
39. Prescott JF. Antimicrobial use in food and companion animals. 2008. *Animal Health Research Reviews* 9(2); 127–133.
40. Redding LE, Cubas-Delgado F, Sammel MD, Smith G, Galligan DT, Levy MZ, *et al.*, 2014. Antibiotic residues in milk from small dairy farms in rural Peru. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 31(6):1001-8. doi: 10.1080/19440049.2014.905877.

41. Sarmah AK, Meyer MT, Boxall AB. 2006. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere*, 65(5), 725-759.
42. US Department of Health and Human Services. Animal medicinal drug use clarification act of 1994 (AMDUCA) - 21 CFR 530. Estados Unidos, 1994. Disponible en: <http://uscode.house.gov/browse/prelim@title21/chapter9&edition=prelim>
43. US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry #209: The Judicious Use of Medically Important Antimicrobial Drugs in Food-Producing Animals. Center for Veterinary Medicine. Estados Unidos, 2012. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM216936.pdf>
44. US Department of Health and Human Services. Title 21: Food and Drugs, Chapter I: Food and Drug Administration, Subchapter E: Animal Drugs, Feeds, and Related Products - Part 530: Extralabel Drug Use in Animals. Estados Unidos, 2012. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=530.41>
45. US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry #213: New Animal Drugs and New Animal Drug Combination Products Administered in or on Medicated Feed or Drinking Water of Food-Producing Animals: Recommendations for Drug Sponsors for Voluntarily Aligning Product Use Conditions with GFI #209. Estados Unidos, 2013. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM299624.pdf>
46. US Department of Health and Human Services. Title 21: Food and Drugs, Chapter I: Food and Drug Administration, Subchapter E: Animal Drugs, Feeds, and Related Products – Part 558.6: Veterinary feed directive drugs. Estados Unidos, 2015. Disponible en: <https://www.federalregister.gov/documents/2015/06/03/2015-13393/veterinary-feed-directive>
47. Vilhena M, Villamil LC. 2011. Manual de Salud Pública Veterinaria Una Salud - Resistencia Bacteriana: Estrategias para su Control, Buenas Prácticas Y Uso Prudente de Antimicrobianos. *Rev. Sapuветnet III*: 208-223.
48. [WHO] World Health Organization. 2016. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine 5th Revision 2016: Ranking of medically important antimicrobials for risk management of antimicrobial resistances due to non-human use, 4-37.
49. Wierup, M. 2001. The Swedish experience of the 1986 year ban of antimicrobial growth promoters, with special reference to animal health, disease prevention, productivity, and usage of antimicrobials. *Microb Drug Resist* 7, 183–190.
50. [WIFSS] Western Institute for Food Safety & Security. 2015. Livestock drug safety: prohibited drugs. Serie de Informes Técnicos. 2-5p. [Internet]. [acceso 20 junio 2018]. Disponible en: http://www.wifss.ucdavis.edu/wp-content/uploads/2015/FDA/fdacoursefinal1/Prohibited%20Drugs_new.pdf
51. Winokur PL, Brueggemann A, DeSalvo DL, Hoffmann L, Apley MD, Uhlenhopp EK, *et al.*, 2000. Animal and human multidrug-resistant, cephalosporin-resistant *Salmonella* isolates expressing a plasmid-mediated CMY-2 AmpC β -lactamase. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 44(10), 2777-2783.

52. World Health Organization. (2000). Overcoming antimicrobial resistance. *Overcoming antimicrobial resistance*.
53. Wright GD. 2007. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Rev. Microbiol.* 5:175–86
54. Silbergeld EK, Graham J, Price LB. 2008. Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health. *Rev. Public Health*, 29, 151-169.
55. Zaffiri L, Gardner J, Toledo-Pereyra LH. 2012. History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins. *Journal of Investigative Surgery*, 25(2), 67-77.