

COMUNICACIÓN BREVE**Sobre la necesidad de la regulación del uso de los antimicrobianos****About the need to regulate the use of antimicrobials****Carlos González Díaz**

Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El uso de los antimicrobianos en animales destinados a la producción de alimentos puede llevar a la selección y propagación de bacterias resistentes a estas sustancias que consiguen después transmitirse al ser humano.

Se han expuesto diferentes hipótesis sobre la aparición en estos microorganismos de la resistencia a los antimicrobianos y actualmente existen evidencias que parecen indicar que la utilización desmesurada de estos fármacos en la medicina humana, en los animales destinados a la producción de alimentos y en diferentes cultivos agrícolas puede ser un factor determinante para el desarrollo de la resistencia.

Este artículo tiene como propósito identificar los principales orígenes y consecuencias de la resistencia a antimicrobianos cuyo enfrentamiento requiere el esfuerzo coordinado de diferentes instituciones y poblaciones que abarque el ámbito normativo y regulatorio.

Palabras clave: antimicrobianos; resistencia microbiana; β -lactamasas de espectro extendido.

ABSTRACT

Use of antimicrobials in food-producing animals may lead to the selection and spread of bacteria resistant to those drugs which may eventually be transmitted to humans.

Different hypotheses have been put forth about the resistance of these microorganisms to antimicrobials, and current evidence seems to indicate that

excessive use of antimicrobials in human medicine, in food-producing animals and in various crops may be a determining factor in the development of resistance. The study aims at identifying the main sources and consequences of antimicrobial resistance, whose control requires the joint effort of various institutions and populations, as well as normative, regulatory actions.

Key words: antimicrobials; antimicrobial resistance; extended-spectrum β -lactamases.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento y uso de los antimicrobianos en la medicina humana y animal para el tratamiento de las enfermedades infecciosas puede ser considerado como uno de los logros más importantes del siglo xx.¹ Significó un avance sin precedentes, caracterizado por una enorme disminución de la morbilidad y de la mortalidad de muchas enfermedades infecciosas² que posibilitó a los seres humanos alcanzar expectativas de vida a nivel colectivo que antes eran fenómenos inexplicables de solo unos pocos casos aislados.³

El descubrimiento de la penicilina en el año 1928 es un buen ejemplo para ilustrar cómo se han librado verdaderas batallas biológicas con recursos que están en la propia naturaleza y de los que nos hemos apropiado en beneficio de la humanidad.³⁻⁵

Si bien desde la década de los 50 del siglo xx los antimicrobianos se han utilizado con el fin de controlar las enfermedades en animales y humanos, pronto se observó que su uso no solo poseía efectos terapéuticos, sino que también actuaban como promotores del crecimiento de los animales sanos.¹

Por ello, se ha hecho común en la industria veterinaria la administración de antibióticos en dosis subterapéuticas para el engorde de animales y la prevención de enfermedades veterinarias.^{1,2} Este uso se ha hecho extensivo, con propósitos similares, a diferentes tipos de cultivos vegetales destinados a la alimentación humana o simplemente con fines ornamentales.^{6,7}

El uso de los fármacos en la producción animal, así como en la agricultura, ha sido una práctica no regulada que carece de control y supervisión, lo que favorece el uso inadecuado de estos medicamentos causando el desarrollo de cepas resistentes a los antimicrobianos tanto de microorganismos patógenos como no patógenos.^{1,6,7}

A través del tiempo se ha ido detectando la aparición de resistencia a diferentes sustancias antimicrobianas: en los años 60 fue a la penicilina y a partir de los 70 se ha observado multirresistencia a las ampicilinas.¹

La resistencia microbiana es un grave problema global que amenaza la efectividad de las terapias antimicrobianas existentes y se ha convertido en una de las prioridades a enfrentar y resolver por la Organización Mundial de la Salud.^{4,6,8,9}

Este artículo tiene como propósito identificar los principales orígenes y consecuencias de la resistencia a antimicrobianos, cuyo enfrentamiento demanda el esfuerzo coordinado de diferentes instituciones y poblaciones que abarque el ámbito normativo y regulatorio.

RESISTENCIA MICROBIANA

Existe una preocupación creciente en todo el mundo por la resistencia a los medicamentos antimicrobianos, ya que este fenómeno amenaza con revertir décadas de mejoras en los resultados sanitarios, lo que repercutiría directamente en la posibilidad de las personas de llevar una vida plena y productiva.^{6,10} La creciente resistencia a los antimicrobianos es un problema candente que, de no solucionarse a tiempo, puede comprometer la salud de las futuras generaciones.^{4,11}

La resistencia a los medicamentos antimicrobianos se refiere a los microorganismos; bacterias, hongos, virus y parásitos que se han tornado invulnerables a estas sustancias. Este fenómeno, aunque puede ocurrir de manera natural debido a la adaptación de estos organismos al medio ambiente, se ha acrecentado por el uso inadecuado y excesivo de estos medicamentos.⁶

Las bacterias, las primeras formas de vida en el planeta, poseen extraordinarios mecanismos de adaptación y de supervivencia. Todo un mundo microbiano nos rodea, desde nuestra propia microbiota cutánea e intestinal que supera en número la totalidad de las células de nuestro organismo hasta las más diversas poblaciones microbianas adaptadas a diferentes ecosistemas.⁴

Además, las poblaciones bacterianas poseen un excepcional dinamismo: sus tiempos de multiplicación pueden ser muy breves, de apenas minutos, y son capaces de intercambiar material genético para optimizar su adaptación al ambiente que las rodea. La exposición a sustancias antimicrobianas no solo contribuye a la selección de mutantes resistentes, sino que también acelera las tasas de mutación. De manera particular favorece también la transferencia horizontal de elementos genéticos móviles como plásmidos, integrones y transposones que portan genes de resistencia contra distintas familias de antimicrobianos.¹²

Todo lo anteriormente expuesto da lugar al fenómeno del incremento de la resistencia, descrito ampliamente desde el inicio de la era de los antibacterianos.¹³

Muchos de los antimicrobianos son sustancias producidas por los hongos contra las bacterias o de unas bacterias contra otras, que se han extraído o sintetizado en beneficio de las poblaciones humanas. Pero las bacterias llevan milenios sobreviviendo a esos ataques "demográficos" que siempre dejan la suficiente cantidad de microorganismos resistentes vivos para ir produciendo nuevas generaciones de "superbacterias" adaptadas a las nuevas condiciones y capaces de resistir a esas sustancias.³

Los miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, relacionados con mayor frecuencia con las infecciones asociadas a la asistencia sanitaria, deben principalmente su resistencia a los antimicrobianos de amplio espectro, por ejemplo, las cefalosporinas y los carbapenémicos, a la propagación de los genes de resistencia mediada por plásmidos, entre ellos los que codifican las enzimas betalactamasas de espectro extendido (BLEE), y a las carbapenemasas, respectivamente.^{9,12,14,15}

En los Estados Unidos de América, los microorganismos pertenecientes a *Enterobacteriaceae* productores de BLEE se reportaron por primera vez en 1989.¹⁴ La aparición de estos aislamientos, unido a la proliferación de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina,^{10,14} de estreococos resistentes a la vancomicina y *Acinetobacter baumannii* resistente a los carbapenémicos,¹¹ por solo citar algunos ejemplos, limitaron las opciones disponibles para el tratamiento, especialmente en las unidades de cuidados intensivos de los hospitales.⁹

Estos hechos pueden dar lugar a que las infecciones sean imposibles de tratar, debido, en primer lugar, a la amplia resistencia que se observa con frecuencia en estos microorganismos, principalmente en las instalaciones de atención médica.⁹

De acuerdo con cálculos de los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades de los Estados Unidos de América en un reporte publicado en el año 2016, aproximadamente 2 millones de personas enferman cada año en ese país con infecciones resistentes a los antimicrobianos y aproximadamente 23,000 mueren.⁹ Esto tiene un impacto económico de \$ 35 millones de dólares adicionales en gastos en salud. Es probable que esta información esté subreportada, y puede ser igual o mayor en otras regiones del mundo, en particular en los países en continuo crecimiento tales como los de América Latina.⁵

La tuberculosis es otro de los casos más ilustrativos. Su agente causal, una micobacteria de crecimiento lento, ya ha sido capaz de producir cepas resistentes, multirresistentes, es decir, a dos antibióticos y ultrarresistentes, a tres antibióticos; uno de ellos es la rifampicina que en otra época fue considerado el medicamento de elección para curar esta enfermedad.³

Inicialmente, el problema parecía resuelto con la síntesis de nuevas sustancias que fueran capaces de controlar los microorganismos con resistencia a los antimicrobianos en uso, pero después de la introducción en la clínica de cada nuevo antimicrobiano, en un período variable de tiempo (algunos en pocos años) surgían nuevas cepas resistentes,^{13,16} razón por la que frenar la aparición y propagación de estos microorganismos se ha convertido en una prioridad en todo el mundo.

Esta situación se vuelve más compleja si se tiene en cuenta que desde finales de la década del 80 prácticamente no se han descubierto nuevos antimicrobianos, entre otras causas porque la investigación en este campo es muy costosa y no es rentable para la industria farmacéutica. A esto se le suman otros factores como la concentración de las empresas del sector, el tiempo de investigación necesario para descubrir o sintetizar nuevas moléculas y las regulaciones para aprobar nuevas drogas.³

Entre los factores que han contribuido a la aparición de cepas microbianas resistentes cabe citar la falta de normas y fiscalización del uso de los antimicrobianos, lo que propicia el uso no regulado de estas sustancias en hospitales y lugares de suministro de medicamentos (farmacias, supermercados y el mercado negro), junto con la selección inadecuada de medicamentos, la dosificación equivocada, la mala adherencia del paciente al tratamiento y el uso no terapéutico. A lo anterior puede sumarse, en los últimos años, el aumento de la venta de medicamentos sin receta o a través de Internet y la presencia, cada vez más frecuente, de antimicrobianos falsificados o de mala calidad.^{5,6} Todo lo expuesto anteriormente propicia la proliferación de microorganismos resistentes.

Entre las consecuencias de la resistencia a los medicamentos antimicrobianos, como ya se mencionó anteriormente, figuran la incapacidad de tratar las infecciones con buenos resultados, lo que origina una mayor mortandad; el aumento de la gravedad o la duración de las enfermedades; las pérdidas de productividad, así como la reducción de los medios de vida y la seguridad alimentaria.⁶

Los efectos indirectos de la resistencia a los medicamentos antimicrobianos incluyen el aumento de los costos de los tratamientos y la atención de salud. Las consecuencias sanitarias y los costos económicos de este fenómeno se estiman en 10 millones de muertes humanas al año y una disminución entre 2 % y 3,5 % del producto interno bruto (PIB) mundial o 100 billones de dólares para 2050, aunque el costo real de este problema es difícil de predecir.⁶

Cuando se asevera que la resistencia a los medicamentos antimicrobianos es un problema mundial, este enunciado tiene su fundamentación en el hecho de que los microorganismos y los genes resistentes no reconocen fronteras geográficas o ecológicas. La resistencia que aparece en un lugar geográfico o en una especie puede propagarse fácilmente a otras zonas geográficas a través del movimiento de alimentos, agua, animales o personas o contaminar a otras especies y afectar por igual a países en desarrollo y desarrollados. La contención de la resistencia a los antimicrobianos requiere un enfoque global, combinado a nivel nacional con acciones concertadas que abarquen el ámbito normativo y regulatorio, y con la adopción de medidas preventivas y la colaboración de los productores y otros actores importantes dentro de este proceso.^{4,6}

Desde hace varias décadas, la resistencia de bacterias, parásitos, virus y hongos a los antibacterianos, antiparasitarios, antivirales y antifúngicos, respectivamente, constituye una amenaza creciente para el tratamiento eficaz de una gran cantidad de infecciones en humanos y en animales causadas por estos tipos de microorganismos resistentes.¹³

Uso de los antimicrobianos en el desarrollo agrícola y animal como elemento que propicia la aparición de microorganismos resistentes a estas sustancias

Los antimicrobianos que se utilizan en la producción vegetal y de animales terrestres o acuáticos, ya sea como tratamiento o con fines no terapéuticos, por ejemplo, para favorecer el crecimiento o para salvar vidas, deben estar disponibles y accesibles por la importancia que tienen para la agricultura y la ganadería, y deben ser usados de manera racional. Por eso se impone la necesidad de controlar eficazmente el uso de estos medicamentos. En este sentido, las estimaciones del consumo anual total de antimicrobianos en todo el mundo varían considerablemente. Esto se debe a que los sistemas de vigilancia y recopilación de estos datos son deficientes en muchos países.⁶

Los microorganismos resistentes a los antimicrobianos pueden desarrollarse y transmitirse entre los animales o en los cultivos destinados a la producción de alimentos y en los seres humanos por exposición directa o a través de la cadena alimentaria y el medio ambiente. Por lo tanto, la resistencia a los antimicrobianos es un problema multisectorial que comprende la interfaz entre seres humanos, animales y medio ambiente.⁸

Pero para abordar esta temática hay que tener presente que la disponibilidad de medicamentos antimicrobianos y su uso en animales terrestres y acuáticos, y en la producción de cultivos son fundamentales para la salud y la productividad. Estos contribuyen a la seguridad alimentaria, a la inocuidad de los alimentos y al bienestar animal, al tiempo que protege los medios de vida y la sostenibilidad de la producción animal y agrícola.⁶

Sin embargo, no puede soslayarse el hecho de que muchos de los antimicrobianos que se utilizan en animales destinados a la producción de alimentos son idénticos o están estrechamente relacionados con los que se usan en el ser humano, al igual que la mayoría de los que se emplean en el cultivo de plantas como las orquídeas. Este fenómeno puede llevar a la selección y propagación, entre estos, de microorganismos resistentes a los antimicrobianos, que después pueden transmitirse directamente al ser humano a través del consumo de los productos obtenidos de los animales, de los derivados de estos productos y por otras vías.^{7,16}

Los antimicrobianos se incluyen dentro del amplio grupo de compuestos que forman parte de la composición del pienso animal, y pueden actuar con dos fines claramente diferenciados. Uno de sus usos es como terapéuticos o profilácticos. En este caso, los piensos constituyen una de las vías de administración más usadas para suministrar los antimicrobianos en el sector veterinario. Estos se incorporan a los piensos en forma de premezclas medicamentosas (sólidas o líquidas) en concentraciones relativamente elevadas.²

Otro de los propósitos de los antimicrobianos es usarlos como promotores del crecimiento, lo que favorece el control de la flora microbiana del animal, y esto se traduce en un mayor aprovechamiento de los nutrientes y en un aumento considerable de peso. En este caso, esos compuestos se incorporan al pienso en forma de aditivo y en concentraciones subterapéuticas.²

La construcción de verdaderas factorías hacinadas con decenas de miles de cabezas de ganado, de cerdos, de aves, de peces cultivados, nutridos con alimentos pensados para un rápido crecimiento y engorde, produce efectos en el mundo de la microbiología equivalentes a los originados por la megaurbanización desordenada impulsada por la revolución industrial en el siglo XIX.³

En estas condiciones, los virus mutan en años lo que en la naturaleza les llevaría décadas. La constante expansión de la frontera agro-ganadera propicia una mayor conexión entre los animales de consumo y los animales salvajes y multiplica los riesgos, mientras que el consumo de antimicrobianos mezclados con los alimentos promueve resistencias que se potencian con el inadecuado uso clínico y la automedicación en seres humanos.³

Otra arista de este problema es la contribución de la agricultura, el ganado, la acuicultura y, en general, los animales destinados al consumo, a la contaminación del medioambiente con antimicrobianos, lo que se ha convertido en una preocupación creciente en el mundo, sobre todo, como ya se ha señalado, debido al hecho de que estos pertenecen a la misma clase de los que se utilizan en los seres humanos (como las tetraciclinas y los aminoglucósidos).⁵

Se sabe que muchas bacterias del suelo poseen bombas de reflujos, desarrolladas para excluir las moléculas nocivas, indistintamente metales o antimicrobianos. Por tanto, las bacterias que poseen ese mecanismo tendrían ventajas para sobrevivir en ambientes fuertemente contaminados. A su vez, las bacterias del suelo

constituyen un reservorio de genes de resistencia que fácilmente se transmiten a otras especies, eventualmente patógenas para el hombre.⁴

El uso indiscriminado de fármacos permitidos y prohibidos (moléculas promotoras del crecimiento), la aplicación de dosis inferiores a las necesarias para la prevención terapéutica de la enfermedad o, simplemente, con fines "productivos" sin tener en cuenta el tiempo de retiro del animal, gracias a la consecución de alimentos altamente nutritivos, causan la aparición de residuos de estos medicamentos en los alimentos destinados al consumo humano, que se convierte en un factor de riesgo importante para la salud pública y en una limitación para el desarrollo económico de cualquier país.^{8,13}

Esfuerzos internacionales para mitigar la proliferación de la resistencia a los antimicrobianos

El hecho de que la salud humana y animal, los sistemas de producción de alimentos y piensos, y los entornos agroecológicos contribuyan al incremento de la resistencia a los antimicrobianos y se vean afectados por ella, apunta a la necesidad de aplicar un enfoque multisectorial y multidimensional para mitigar su aparición.

Es por ello que tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de la Salud Animal (OIE) han mostrado especial interés en el preocupante problema de salud pública relacionado con el uso indiscriminado de los antimicrobianos, el surgimiento de cepas resistentes a estos medicamentos y su impacto en la salud humana y animal.^{6,7,13}

La colaboración tripartita FAO/OIE/OMS junto con las organizaciones del sector público y privado comparten responsabilidades en la adopción de medidas mundiales contra la resistencia antimicrobiana en las interfaces entre los animales, los seres humanos y los ecosistemas. La FAO, por ser una organización multisectorial y multidisciplinaria, debe aprovechar su experiencia en materia de salud y producción de animales acuáticos y terrestres, de inocuidad alimentaria y producción de cultivos, y prestar la debida atención a los aspectos regulatorios.⁶

Entre los aspectos que hay que considerar se encuentra, además, el hecho de que es imprescindible administrar prudentemente los antimicrobianos existentes ya que en las últimas dos décadas muy pocos han sido incorporados al arsenal terapéutico, especialmente para bacilos gramnegativos.⁴

En 1970 la Comunidad Europea eliminó como promotores aquellos antibióticos que también se utilizaban en la medicina humana o animal. De este modo, se prohibió en Europa el empleo de tetraciclinas o betalactámicos como promotores del crecimiento en el alimento de animales; sin embargo, en los Estados Unidos de América, en el momento de redactar este artículo, aún se emplean estos medicamentos con esa finalidad.¹

En 2005, la Organización Mundial de la Salud (OMS) designó un comité de expertos con el propósito de definir los criterios que permitieran clasificar los antimicrobianos de importancia médica en tres grandes grupos: importantes, muy importantes o de importancia crítica para la medicina humana. Posteriormente, esos criterios se utilizaron para crear una "Lista OMS de antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana" (AIC o "Lista OMS de AIC" como se le denomina

habitualmente), que desde entonces se actualiza periódicamente. Esta organización internacional publicó la 5ª revisión de esta lista en el año 2017.⁷

La "68ª Asamblea Mundial de la Salud", celebrada en mayo de 2015, reconoció la importancia del problema de salud pública que supone la resistencia a los antimicrobianos y adoptó un "Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos" (en forma abreviada "Plan de Acción Mundial") que propone intervenciones para controlar dicha resistencia y, en particular, para reducir el uso innecesario de antimicrobianos en el ser humano y en los animales.¹⁷

El "Plan de Acción Mundial" propuesto por la OMS, la OIE y la FAO establece entre sus objetivos estratégicos mejorar la conciencia y el conocimiento sobre la resistencia a los antimicrobianos; reforzar la vigilancia y la investigación; reducir la incidencia de la infección; optimizar el uso de los antimicrobianos y asegurar una financiación duradera. Los objetivos estratégicos planteados requieren acciones cooperativas claramente establecidas en el ámbito nacional e internacional. El éxito de su implementación se fundamenta en una mayor comprensión del fenómeno de la resistencia a los antimicrobianos con la participación responsable y solidaria de todos los individuos, ya sean ciudadanos comunes, agentes sanitarios, investigadores, políticos o gobernantes.⁴

Otro de los objetivos del Plan de Acción Mundial está relacionado con el fomento de la investigación y del desarrollo de nuevos antibióticos, mediante la movilización de los movilizándolo recursos de los estados, pero también de la explotación de otras alternativas de profilaxis y tratamiento menos sujetos a la rápida aparición de la resistencia antimicrobiana.⁴

En este sentido, en febrero de 2017 la OMS divulgó un listado de las 12 bacterias que deben ser consideradas prioritarias para la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos, debido a las escasas opciones de tratamiento disponibles y a su impacto en la salud pública.⁴

La elaboración de las "Directrices de la OMS sobre el uso de los antimicrobianos de importancia médica en los animales destinados a la producción de alimentos", dada a conocer en el mismo año 2017, nació de la necesidad de mitigar las consecuencias que tiene para la salud de la población usar en los animales destinados a la producción de alimentos los antimicrobianos de importancia médica, es decir, aquellos que se utilizan en el tratamiento de humanos.⁷

El proceso de elaboración de las directrices fue gestionado por el Grupo de Orientación de la OMS, y su redacción corrió a cargo del Grupo para la Elaboración de Directrices (GED) formado por expertos externos. El Grupo de Orientación de la OMS acordó las cuestiones prioritarias sobre los efectos que, en cuanto a la resistencia a los antimicrobianos en humanos y animales, tienen las limitaciones del uso de los antimicrobianos de importancia médica en los animales destinados a la producción de alimentos, en particular su uso general o con fines específicos para estimular el crecimiento y prevenir o tratar enfermedades.¹⁷

CONCLUSIONES

El uso indiscriminado de los antimicrobianos, tanto en la producción vegetal como en la de animales terrestres y acuáticos, es un factor determinante en el

incremento de la resistencia a estas sustancias entre las poblaciones de microorganismos que se transmiten o pueden transmitirse a las personas.

La literatura consultada apoya el hecho de que la restricción del uso de antimicrobianos en los animales y las plantas destinados a la producción de alimentos, y otros fines, reduce la prevalencia de la resistencia antimicrobiana en microorganismos aislados en estos, que se transfieren o tienen posibilidad de transferirse a los seres humanos.

Los lineamientos del "Plan de Acción Mundial" propuesto por la OMS, la OIE y la FAO tienen una de sus expresiones en las "Directrices de la OMS sobre el uso de antimicrobianos de importancia médica en animales destinados a la producción de alimentos", pero sus acciones requieren de múltiples compromisos tanto en el ámbito nacional como internacional.

Queda aún mucho por regular, tanto en la propia ganadería como en la agricultura y en la práctica médica y, lo que es vital para la consecución de estas metas, en la toma de conciencia de los productores y ciudadanos comunes, científicos, políticos y gobernantes como vía necesaria para establecer prácticas óptimas, aplicables a todos los usos de antimicrobianos en animales y plantas destinados a la producción de alimentos o con otros propósitos. Siempre en interacción con las poblaciones, todos esos usos tienen un potencial de selección sobre la resistencia a estas sustancias de microorganismos que posteriormente pueden transferirse a los humanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cota E, Hurtado L, Pérez E, Alcántara L. Resistencia a antibióticos de cepas bacterianas aisladas de animales destinados al consumo humano. *ReIbCi* [Internet]. 2014 [citado 2 Ene 2017];1(1):75-85. Disponible en: <http://oaji.net/articles/2014/1015-1404299147.pdf>
2. Cancho B, García MS, Gándara JS. El uso de los antibióticos en la alimentación animal: perspectiva actual. *CYTA-Journal of Food*. 2000;3(1):39-47.
3. Rovere M. La resistencia antimicrobiana: una perspectiva internacional e intersectorial. *Inmanencia*. 2017;6(1):207-14.
4. Camou T, Zunino P, Hortal M. Alarma por la resistencia a antimicrobianos: situación actual y desafíos. *Rev Méd Urug*. 2017;33(4):277-84.
5. Rocha C, Reynolds ND, Simons MP. Resistencia emergente a los antibióticos: una amenaza global y un problema crítico en el cuidado de la salud. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2015 [citado 8 Abr 2017];32(1):139-45. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v32n1/a20v32n1.pdf>
6. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. El Plan de acción de la FAO sobre la resistencia a los antimicrobianos 2016-2020. Roma: FAO; 2016. 27 p.

7. Organización Mundial de la Salud. Directrices de la OMS sobre el uso de antimicrobianos de importancia médica en animales destinados a la producción de alimentos. Sinopsis. Ginebra, Suiza: OMS; 2017. 7 p.
8. Cartelle M, Villacís JE, Alulema MJ, Chico P. De la granja a la mesa. Implicaciones del uso de antibióticos en la crianza de animales para la resistencia microbiana y la salud. Revista Cubana de Alimentación y Nutrición [Internet]. 2014 [citado 29 May 2016];24(1):129-39. Disponible en: <http://www.revalnutricion.sld.cu/index.php/rcan/article/download/159/155>
9. Weiner LM, Fridkin SK, Aponte Z, Avery L, Coffin N, Dudeck MA, et al. Vital Signs: Preventing Antibiotic-Resistant Infections in Hospitals-United States, 2014. MMWR. 2016;65(9):235-41.
10. Sánchez M, Hernández O, Velásquez LA, Rivas D, Marín A, González LA, et al. Caracterización del gen *mecA* de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina aislados de tres grupos poblacionales de la ciudad de Medellín. Infectio. 2013;17(2):66-72.
11. Pintado V. Fármacos antiguos y nuevos en el tratamiento de la infección por bacterias multirresistentes. Rev Esp Quimioter. 2016;29(Supl. 1):S39-42.
12. Zuñiga AE, Chávez VM, Gómez RF, Cabrera CE, Corral RE, López B. Relación entre virulencia y resistencia antimicrobiana en *Acinetobacter baumannii*. NOVA. 2010;8(14):121-240.
13. Hernández JC, Angarita M, Prada CF. Impacto del uso de antimicrobianos en medicina veterinaria. Rev Cien Agri. 2017;14(2):27-38.
14. Jacoby GA, Medeiros AA. More Extended-Spectrum β -Lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35(9):1697-704.
15. Philippon A, Labia R, Jacoby G. Extended-Spectrum β -Lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 1981;33(8):1131-6.
16. Álvarez DA, Garza GS, Vázquez R. Quinolonas. Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. Rev Chilena Infectol. 2015;32(5):499-504.
17. World Health Organization. WHO guidelines on use of medically important antimicrobials in food-producing animals. Ginebra: WHO; 2017. 68 p.

Recibido: 30 de octubre de 2017.

Aprobado: 25 de febrero de 2018.

M. Sc. Carlos González Díaz. Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología, La Habana, Cuba
Correo electrónico: higieneepidem@infomed.sld.cu