

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 260

**PROBLEMAS DE SALUD PUBLICA
RELACIONADOS CON
EL USO DE ANTIBIOTICOS EN LOS
ALIMENTOS Y EN LOS PIENSOS**

Informe de un Comité de Expertos

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1963

**COMITE DE EXPERTOS EN PROBLEMAS DE SALUD PUBLICA
RELACIONADOS CON EL USO DE ANTIBIOTICOS
EN LOS ALIMENTOS Y EN LOS PIENSOS**

Ginebra, 11-17 de diciembre de 1962

*Miembros: **

Dr. W. T. C. Berry, Senior Medical Officer, Ministry of Health, Londres, Inglaterra

Dr. C. G. Durbin, Veterinary Medical Director, Division of Veterinary Medicine, Bureau of Medicine, Food and Drug Administration, Washington, D.C., Estados Unidos de América

Profesor R. Ferrando, Directeur de l'Ecole nationale vétérinaire d'Alfort (Seine), Francia (*Vicepresidente*)

Profesor L. P. Garrod, Radlett, Herts.; ex-Director, Department of Bacteriology, St. Bartholomew's Hospital, Londres, Inglaterra (*Presidente*)

Profesor H. S. Goldberg, Department of Microbiology, School of Medicine, University of Missouri, Columbia, Mo., Estados Unidos de América (*Relator*)

Dr. A. Manten, Jefe del Servicio de Antibióticos, Instituto de Salud Pública, Utrecht, Países Bajos

Profesor A. C. Sarkisov, Jefe del Laboratorio de Antibióticos, Instituto de Veterinaria Experimental de la Unión Soviética, Moscú, URSS

Representante de la Organización para la Alimentación y la Agricultura:

Dr. G. Kapsiotis, especialista en tecnología de la alimentación, Subdivisión de Ciencia y Tecnología de la Alimentación, División de Nutrición, FAO, Roma, Italia

Secretaría:

Dr. C. Agthe, Técnico, Servicio de Nutrición (Aditivos Alimentarios), OMS, Ginebra (*Secretario*)

Dr. M. G. Allmark, Chef du Service de Pharmacologie et de Toxicologie, Direction des Aliments et des Produits pharmaceutiques, Ottawa, Canadá, (*Consultor*)

Dra. Ella M. Barnes, Principal Scientific Officer, Microbiology Section, Low Temperature Research Station, Cambridge, Inglaterra (*Consultor*)

Dr. E. H. Hampelmacher, Jefe del Laboratorio de Zoonosis, Instituto Nacional de Salud Pública, Utrecht, Países Bajos (*Consultor*)

Dr. J. Tiews, Instituto de Fisiología y Nutrición de los Animales, Universidad de Munich, Alemania (*Consultor*)

* No pudo asistir a la reunión el Profesor Johs Brüggemann, del Instituto de Fisiología y Nutrición de los Animales, Universidad de Munich, Alemania.

INDICE

	Página
Introducción	5
1. Alcance del problema	6
2. La adición de antibióticos a los alimentos y los piensos : situación actual	7
2.1 Piensos	7
2.2 Residuos de antibióticos en la leche	8
2.3 Conservación de los alimentos con antibióticos	9
2.4 Empleo de antibióticos en fitopatología	10
3. Posibles peligros	10
3.1 Toxicidad	10
3.2 Hipersensibilidad	11
3.3 Aparición de cepas bacterianas resistentes por el empleo de antibióticos en los piensos y en la conser- vación de alimentos	12
4. Conclusiones y recomendaciones	18
4.1 Consideraciones generales	18
4.2 Enriquecimiento de los piensos	19
4.3 Terapéutica veterinaria	21
4.4 Conservación de alimentos	22
5. Investigaciones que se recomiendan	24
6. Necesidades especiales de los países tropicales en vías de desarrollo	27
7. Recomendaciones	28
Anexo 1 : Los antibióticos en los piensos : sinopsis de la situación en algunos países	30
Anexo 2 : Los antibióticos en la conservación de los ali- mentos : sinopsis de la situación en algunos países	33



PROBLEMAS DE SALUD PUBLICA RELACIONADOS CON EL USO DE ANTIBIOTICOS EN LOS ALIMENTOS Y EN LOS PIENSOS

Informe de un Comité de Expertos

INTRODUCCION

El Comité de Expertos de la OMS en Problemas Sanitarios Relacionados con el uso de Antibióticos en los Alimentos y en los Piensos se reunió en Ginebra del 11 al 17 de diciembre de 1962. Abrió la reunión en nombre del Director General, el Dr. P. Dorolle, Director General Adjunto. El Profesor L. P. Garrod y el Profesor R. Ferrando fueron elegidos por unanimidad Presidente y Vicepresidente, y el Profesor H. S. Goldberg accedió a actuar de Relator.

En cumplimiento de las recomendaciones de la Conferencia Mixta FAO/OMS sobre Aditivos Alimentarios, celebrada en septiembre de 1955,¹ se han reunido de 1957 a 1962 seis comités mixtos FAO/OMS de expertos en aditivos alimentarios y se han publicado los correspondientes informes, titulados « Principios generales que regulan el empleo de aditivos alimentarios: Primer informe »², « Métodos de ensayo toxicológicos de los aditivos alimentarios: Segundo informe »³, « Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios (sustancias conservadoras antimicrobianas y antioxidantes): Tercer informe »⁴, « Normas de identidad y de pureza para los aditivos alimentarios (colorantes alimentarios): Cuarto informe »⁵, « Evaluación de los peligros de carcinogénesis que entrañan los aditivos alimentarios: Quinto informe »⁶, y « Evaluación de la toxicidad de diversos antimicrobianos y antioxidantes: Sexto informe »⁷.

¹ Reuniones de la FAO sobre nutrición, Serie de informes, 1956, N° 11; Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., 1956, 107.

² Reuniones de la FAO sobre nutrición, Serie de informes, 1957, N° 15; Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., 1957, 129.

³ Reuniones de la FAO sobre nutrición, Serie de informes, 1958, N° 17; Org. mund. Salud Ser. Inf. técn. 1958, 144.

⁴ Documento de trabajo inédito WHO/Food Add./15.

⁵ Documento de trabajo inédito WHO/Food Add./17.

⁶ Reuniones de la FAO sobre nutrición, Serie de informes, 1961, N° 29; Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., 1961, 220.

⁷ Reuniones de la FAO sobre nutrición, Serie de informes, 1962, N° 31; Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., 1962, 228.

La presente reunión del Comité se ha convocado atendiendo la recomendación formulada en el sexto informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios, para estudiar los problemas de salud pública que puede plantear el empleo, cada vez más extendido, de antibióticos en los piensos, en la conservación de los alimentos y en las actividades fitosanitarias.

1. ALCANCE DEL PROBLEMA

Se ha observado que la adición de ciertos antibióticos a los piensos tiene un efecto favorable sobre el crecimiento de los animales y esta práctica ha sido objeto de numerosos informes publicados en el mundo entero. La mayor parte de los animales domésticos alcanzan su peso óptimo en menos tiempo y a menor costo cuando se incorporan a su alimentación determinadas cantidades de antibióticos.

Es, además, un hecho conocido que gracias a los antibióticos se puede prolongar el tiempo de conservación y de almacenamiento de ciertos alimentos frescos o preparados.

Pese a que sus indicaciones están bien claras, estas formas extramédicas de empleo de los antibióticos no se han extendido, pues varios investigadores, algunos servicios de inspección e incluso ciertas administraciones públicas han manifestado su inquietud por los posibles peligros de esas prácticas para la salud de la población. No hay que olvidar a este respecto los riesgos que para el hombre ha supuesto el uso de ciertos aditivos alimentarios; importa, en consecuencia, analizar detenidamente todas las consecuencias posibles del empleo de antibióticos para la conservación de los alimentos o para el mejoramiento de los piensos. Cuando una quinta parte de las existencias mundiales de productos alimenticios se echan a perder todos los años, mientras hay innumerables casos de desnutrición, los productores tienen sin discusión posible el deber de utilizar todos los adelantos técnicos que permitan aumentar las disponibilidades de alimentos, pero han de tener muy presentes los posibles riesgos de hipersensibilidad a los antibióticos, toxicidad, aparición de gérmenes resistentes, etc.

Para estudiar debidamente el problema es necesario considerar por separado cada antibiótico o grupo de antibióticos y determinar sus efectos químicos, físicos y biológicos sobre los alimentos o los piensos en los que su empleo ha resultado útil.

En el presente informe se denomina « antibiótico » a cualquier sustancia química producida por microorganismos que, en concentraciones muy pequeñas, puede inhibir la proliferación de otros microorganismos. Quedan, por tanto, excluidas de esa definición las sustancias sintéticas empleadas con el mismo fin.

2. LA ADICION DE ANTIBIOTICOS A LOS ALIMENTOS Y LOS PIENSOS : SITUACION ACTUAL

2.1 Piensos

Es opinión general que ciertos antibióticos pueden estimular el crecimiento de distintos animales domésticos y otros animales de interés en peletería. En consecuencia, se ha extendido en muchos países la práctica de dar a esos animales piensos enriquecidos con antibióticos, si bien no se ha llegado a un acuerdo sobre las sustancias más útiles para este fin ni sobre la dosis en que deben administrarse.

Se ignora, además, el mecanismo preciso por el que los antibióticos influyen en el crecimiento.

2.1.1 *Especies animales de elección*

Suele admitirse que la adición de antibióticos a los piensos es particularmente eficaz en la cría de aves de corral — con excepción de patos y ocas — de cerdos, terneros, bueyes y corderos y de ciertos animales utilizados en peletería, como el visón. El enriquecimiento de la dieta con antibióticos se suele reservar a los animales jóvenes, y numerosos autores recomiendan que no se practique más que en la fase inicial del crecimiento.

2.1.2 *Antibióticos empleados*

Los antibióticos que con mayor frecuencia se utilizan para estimular el crecimiento de los animales son la penicilina, la clorotetraciclina y la óxitetraciclina. Aunque estos tres antibióticos se emplean con frecuencia mucho mayor que todos los demás juntos, también se utilizan otros, como la bacitracina, la eritromicina, la oleandomicina, la espiramicina, la estreptomina y la tilosina.

2.1.3 *Dosis*

En los años 1950-1955 las dosis de antibióticos que se añadían a los piensos variaban entre 5 y 15 mg/kg. Posteriormente, se ha tendido a aumentar las concentraciones que, según los trabajos publicados, son en la actualidad de 100 a 200 mg/kg e incluso mayores. Estas dosis parecen más indicadas para prevenir o tratar las infecciones que para estimular el crecimiento.

2.1.4 *Residuos de antibióticos en los tejidos*

Las dosis estimulantes del crecimiento — es decir, las del orden de 20 mg/kg — no dejan en la carne residuos apreciables; éstos empiezan

a aparecer cuando las concentraciones de antibióticos de los piensos ingeridos son de 100 a 200 mg/kg.

2.2 Residuos de antibióticos en la leche

Cuando los antibióticos se administran por vía parenteral en dosis terapéuticas aparecen residuos en la leche, pero lo más frecuente es que este hallazgo sea consecuencia de la inyección intramamaria por los conductos galactóforos, técnica de administración utilizada en el tratamiento de la mastitis, con dosis de 0,15 g a 0,3 g por zona afectada. Esas dosis sólo se absorben en parte y una cantidad importante del producto se elimina por la leche en concentraciones cada vez menores y en periodos de tiempo que varían según la preparación que se emplee: las suspensiones acuosas se eliminan a veces casi totalmente a las 48 horas, pero con las oleosas el antibiótico puede seguir apareciendo en la leche a las 96 horas. El tratamiento completo suele constar de 1 a 3 inyecciones a intervalos de 1 ó 2 días.

El bencilpenicilinato de procaína es el antibiótico de uso más corriente en medicina veterinaria, aunque su eficacia ha disminuido al hacerse menos frecuentes las mastitis estreptocócicas y aumentar las estafilocócicas, que suelen ser penicilinorresistentes. Otros antibióticos que se administran por el mismo método son las tetraciclinas, el cloramfenicol, las mezclas de penicilina y estreptomina, la bacitracina, la colistina, la neomicina, la polimixina B y las mezclas de estos cuatro últimos productos.

Los únicos efectos perjudiciales que tiene la presencia de penicilina en la leche son las reacciones alérgicas. En una persona sensibilizada, la ingestión de leche con cantidades incluso mínimas del antibiótico origina una desagradable reacción urticarial; las reacciones más graves parecen ser poco frecuentes pero su posibilidad no puede descartarse. También se ha sugerido, pero no se ha demostrado, que el consumo de leche con residuos de penicilina puede ser causa de sensibilización.

La clorotetraciclina o la oxitetraciclina parecen ser inocuas siempre que no se absorban más que ocasionalmente y en pequeña cantidad. La estreptomina, en cambio, puede provocar sensibilización y, en el caso de las personas sensibilizadas, reacciones alérgicas. El problema del cloramfenicol es distinto, pues éste es el único antibiótico importante que puede tener efectos tóxicos mortales en las dosis terapéuticas acostumbradas. Se ignora por qué una pequeña proporción de los enfermos tratados están expuestos a esos efectos, consecutivos a lesiones de la médula ósea, que bien pudieran ser resultado de una «sensibilización» anterior acaso motivada por la ingestión de pequeñas cantidades del antibiótico en la leche. Como esta hipótesis no se puede desechar, habrá que considerar la presencia del cloramfenicol en la leche como un peligro importante que exige precauciones excepcionales (véase la sección 4.3.3, página 22).

2.3 Conservación de los alimentos con antibióticos

Hay abundantes pruebas de la eficacia de ciertos antibióticos para prolongar la conservación de distintos alimentos frescos o preparados. Sin embargo, el uso de antibióticos con este objeto no se ha generalizado todavía, en vista de los peligros que podrían resultar para la salud pública.

2.3.1 *Antibióticos utilizados*

Los antibióticos cuyo uso está autorizado en ciertos países para la conservación de los alimentos son la clorotetraciclina, la oxitetraciclina, la nisina y la nistatina.

2.3.2 *Alimentos conservados por antibióticos*

Las dos categorías principales de alimentos para cuya conservación se emplean antibióticos — tetraciclinas — son el pescado y las aves de corral; estas últimas se colocan con ese objeto en recipientes de hielo en fusión al que se ha añadido el antibiótico. Para la conservación del pescado existen dos métodos: si se trata de peces enteros los antibióticos se añaden al hielo de la cámara frigorífica de los barcos pesqueros, donde van ejerciendo su efecto a medida que el hielo se derrite; cuando se trata de filetes de pescado se recurre a la inmersión en soluciones del producto. En algunos países se ha autorizado el empleo de las tetraciclinas en aplicación externa a las canales de buey; la aspersion va precedida de una inyección que se practica inmediatamente antes del sacrificio. En el caso de las ballenas se puede administrar la solución del antibiótico por vía intraperitoneal estando el animal ya muerto, o se puede recubrir con él el rejo del arpón a fin de que el producto se difunda por todo el organismo entre el momento de la herida y el de la muerte del animal.

Aunque de menor importancia, cabe señalar el empleo de la nisina en los quesos fundidos y como medio de combatir las bacterias esporógenas termófilas en ciertos alimentos en conserva en los que se puede descartar el riesgo de contaminación botulínica, bien por su acidez (pH) bien porque hayan sido sometidos a una cocción suficiente. En algunas regiones se aplica la nistatina sobre la piel de los plátanos para evitar que se enmohezca. Ninguna de estas prácticas está autorizada en todos los países.

2.3.3 *Residuos de antibióticos en los alimentos*

Algunas de las mencionadas aplicaciones de los antibióticos dan lugar a la aparición de residuos de estos productos en los alimentos. Los residuos de clorotetraciclina o de oxitetraciclina, que raras veces sobrepasan los 7 mg/kg en las aves de corral y oscilan entre 5 y 10 mg/kg en el pescado y mariscos, quedan total o casi totalmente destruidos por la

cocción; se puede calcular que después de ésta, las cantidades restantes serían siempre inferiores a 1 mg/kg.

La nisina se encuentra en cantidades apreciables en los quesos y en ciertos alimentos en conserva que han sido tratados con este antibiótico. Las concentraciones son inferiores a 20 unidades/g (1 unidad equivale a 1/40 de microgramo aproximadamente). Cuando se emplea en el tratamiento de los plátanos, pueden encontrarse residuos de nistatina sobre la piel sin que penetren en la pulpa.

2.4 Empleo de antibióticos en fitopatología

Diversas experiencias prácticas y de laboratorio han demostrado que con ciertos antibióticos se pueden tratar eficazmente diversas enfermedades de los vegetales producidas por bacterias y hongos.

2.4.1 Vegetales tratados

Entre las plantas y productos de origen vegetal tratados con antibióticos contra ciertas enfermedades microbianas figuran las manzanas, las judías, el apio, los pepinos, el lúpulo, las peras, los pimientos, la lechuga, las patatas, el ajonjolí, los tomates, las nueces y las cerezas.

2.4.2 Antibióticos empleados

El antibiótico de uso más corriente contra las enfermedades bacterianas de los vegetales es la estreptomocina, que en ciertas preparaciones se asocia a la oxitetracilina en la proporción de 10 partes de la primera por cada una de la segunda.

Para la micosis de la lechuga se emplea la griseofulvina y para otra micosis, que ataca las hojas del cerezo, la cicloheximida.

2.4.3 Residuos

Los métodos seguidos para la aplicación de estos antibióticos permiten evitar la formación de depósitos residuales en la parte comestible de las plantas. Los tratamientos se hacen antes de la maduración del fruto o, si se trata de legumbres, en la fase inicial de su crecimiento, cuando no en los bancales de siembra, a título preventivo.

3. POSIBLES PELIGROS

3.1 Toxicidad

La principal característica que distingue a casi todos los antibióticos de los demás agentes conservadores es su especificidad mucho mayor; los antibióticos empleados en medicina tienen la particularidad de ser poco tóxicos para el hombre y poseer, en cambio, gran toxicidad (o poder

inhibidor) para los microorganismos. Otra de sus ventajas es que son destruidos en gran parte por la cocción (tetraciclinas) o por la digestión (nisina). En consecuencia, el método normalmente seguido para evaluar la inocuidad de los agentes conservadores (comparar la ingestión probable con las cantidades que pueden tener efectos nocivos) raras veces puede aplicarse a este caso, ya que los antibióticos, en realidad, ni siquiera llegan a ingerirse. Los residuos que pueden quedar, por ejemplo, en el pescado hervido o frito son inferiores a 1 mg/kg, y un consumo diario de 300 g de pescado apenas supondría una ingestión de 0,3 mg de antibióticos, cantidad insignificante en relación con las administradas por razones médicas o de otro tipo a los adultos, a los niños y, todavía más, a los animales de experimentación. No hay datos numéricos sobre el consumo mundial de pescado tratado con antibióticos, pero incluso a esa escala las cantidades de clorotetraciclina y de oxitetraciclina que puedan ingerirse resultan infinitesimales por comparación con las dosis necesarias para provocar síntomas de intoxicación. Aunque todavía no se han estudiado a fondo los productos de descomposición de la clorotetraciclina y de la oxitetraciclina, se sabe que las cantidades ingeridas de uno de ellos (la isoclorotetraciclina), son muy inferiores a las administradas sin efectos perjudiciales a los animales de experimentación.

En lo que respecta a los usos veterinarios (terapéuticos o profilácticos) de otros antibióticos, puede afirmarse que las cantidades ingeridas serán también insignificantes si se toman medidas adecuadas para limitar las concentraciones residuales de esos antibióticos, sea en la leche, sea en los tejidos de los animales destinados al consumo humano, en el momento de sacrificarlos.

En resumen, el Comité no ve ningún riesgo de toxicidad simple para el hombre en la adición de antibióticos a los piensos ni en su empleo para el tratamiento de las enfermedades de los animales o para la conservación de los alimentos; una excepción posible es la presencia de residuos de cloramfenicol en la leche (véase lo que sigue).

3.2 Hipersensibilidad

Existen en teoría dos peligros: el de la sensibilización por el consumo de alimentos tratados con antibióticos y el de la aparición de reacciones anafilácticas en las personas previamente sensibilizadas por un tratamiento médico. Naturalmente, este último riesgo es nulo en el caso de los antibióticos que no se emplean con fines médicos, como la nisina, pero si se trata de productos de uso difundido en terapéutica, la aparición de esas reacciones en las personas sensibilizadas será tanto más probable cuanto que bastan a veces dosis muy pequeñas para provocarlas.

Las personas teóricamente expuestas a este peligro se dividen en dos grupos principales: las que manejan los antibióticos por razones profe-

sionales (por ejemplo, los agricultores) y las que ingieren residuos en los alimentos. Es de suponer que el agricultor corre mucho más peligro que el consumidor.

Entre los antibióticos empleados en medicina, en la alimentación de los animales y en la industria conservera, los que, a juzgar por la experiencia, dan lugar a mayor número de casos de sensibilización son la penicilina y la estreptomina seguidas de la oleandomicina, la neomicina y la novobiocina. Se han dado, por ejemplo, casos de reacciones cutáneas provocadas por el consumo de leche con residuos ínfimos de penicilina en personas previamente sensibilizadas por un tratamiento médico. Se ha investigado entre los agricultores que emplean estreptomina en soluciones o en polvo la posibilidad de que ese antibiótico provocara reacciones de hipersensibilidad, pero se han obtenido siempre resultados negativos. Aunque, naturalmente, esto no excluye la posibilidad de que se den esas reacciones en personas previamente sensibilizadas, los miembros del Comité no tienen conocimiento de que se haya producido ningún caso.

Entre los antibióticos de interés médico, los únicos que se emplean para la conservación de alimentos son la clorotetraciclina y la oxitetraciclina. Aunque los casos de sensibilización a las tetraciclinas son muy raros y, por consiguiente, difíciles de investigar, todas las pruebas realizadas mueven a suponer con bastante fundamento que la absorción de los antibióticos de ese grupo empleados como agentes conservadores no acarrea ningún riesgo de alergia.

3.3 Aparición de cepas bacterianas resistentes por el empleo de antibióticos en los piensos y en la conservación de alimentos

Al plantear el problema de la resistencia de las bacterias a los antibióticos, hay que distinguir entre 1) la resistencia natural y 2) la resistencia adquirida.

3.3.1 Resistencia natural

En la flora intestinal de los animales hay normalmente numerosos tipos de bacterias y la microflora que interviene en la deterioración de los alimentos es asimismo muy variada. Entre los numerosos microorganismos que componen ambos tipos de floras suele haber especies con resistencia natural para determinados antibióticos cuya presencia dará lugar inevitablemente a la reproducción selectiva de esas especies.

3.3.2 Resistencia adquirida

Los microorganismos sensibles a un antibiótico pueden hacerse resistentes después de un contacto prolongado con él. Para explicar este fenómeno de la resistencia adquirida se han propuesto dos teorías.

Según la *teoría de las mutaciones*, en la reproducción de los microorganismos normalmente sensibles, se formaría, por mutación espontánea, un pequeño número de variantes resistentes. Esas variantes aparecen efectivamente en cualquier colonia importante de microorganismos incluso antes del contacto con una sustancia antibacteriana, pero la resistencia no se manifiesta mientras la colonia no entra en contacto con esa sustancia; cuando así ocurre los mutantes resistentes no resultan afectados pero, en cambio, todos los individuos sensibles quedan eliminados. En un medio apropiado, los microorganismos supervivientes pueden multiplicarse selectivamente hasta dar lugar a un cultivo resistente.

Según la *teoría de la adaptación*, la resistencia se debe a una adaptación fisiológica y tiene, por consiguiente, una base citoplasmática y extragenética. Esta teoría no ha tenido, sin embargo, mucha aceptación como explicación de la generalidad de los casos.

Si se admite que la teoría de las mutaciones explica satisfactoriamente el origen de la resistencia de los gérmenes a los medicamentos, las probabilidades de que aparezca la resistencia serán manifiestamente muy reducidas en los dos casos siguientes: *a)* cuando el número de microorganismos sea tan pequeño que la presencia de mutantes resistentes quede prácticamente excluida, o *b)* cuando no haya ninguna posibilidad de multiplicación selectiva de los mutantes.

a) Por lo general, las poblaciones de levaduras, mohos y protozoos son bastante más pequeñas que las de bacterias, lo que disminuye las probabilidades de aparición de individuos resistentes. En cambio, las poblaciones de bacterias (por ejemplo, en el intestino de los animales) suelen ser numerosas, y la primera condición de la resistencia, es decir la presencia de mutantes resistentes, se da casi siempre.

b) En lo que respecta a la multiplicación selectiva de los mutantes, pueden distinguirse tres casos:

i) Cuando la concentración del antibiótico es demasiado baja para inhibir la proliferación de los gérmenes sensibles que constituyen la gran mayoría de cualquier población bacteriana, no puede haber reproducción selectiva de los mutantes resistentes. En consecuencia, las concentraciones de antibiótico inferiores a la de inhibición no provocan la aparición de resistencia.

ii) En cambio, las concentraciones iguales o ligeramente superiores a la concentración bacteriostática mínima pueden, en teoría, provocar casi siempre la aparición de resistencia, pues impiden la reproducción de las bacterias sensibles sin inhibir la proliferación de las mutantes que pueden dar lugar a la formación de una población resistente.

iii) Si la concentración del antibiótico es muy superior a la bacteriostática mínima, puede inhibir en todo o en parte la proliferación de

las bacterias mutantes, además de actuar sobre las sensibles, con lo que se reducen mucho las probabilidades de formación de una población resistente.

En el caso de la penicilina y de otros muchos antibióticos, la aparición de la resistencia suele ser lenta y *gradual*. Con la estreptomycinina y algunas otras sustancias la resistencia puede por el contrario aparecer más rápidamente y *de una sola vez*.

3.3.3 *La resistencia bacteriana y el uso de antibióticos en los piensos*

De las consideraciones teóricas expuestas se desprende que en la aparición de resistencia hay dos factores muy importantes, a saber: a) la concentración de antibióticos a cuya acción están sometidas las bacterias, y b) el antibiótico utilizado.

También tiene importancia el tiempo que las bacterias están sometidas a la acción del producto. En general, el empleo prolongado de antibióticos en la alimentación aumenta las probabilidades de aparición de la resistencia.

a) Los ensayos sobre animales y la experiencia demuestran que la adición de antibióticos a los piensos en dosis pequeñas (20 mg/kg o menos) raras veces da lugar a una aparición rápida de resistencia en la microflora intestinal; si la resistencia acaba por aparecer, lo más frecuente es que vaya disminuyendo conforme se suprime el antibiótico. Con dosis mayores la resistencia es más acusada y tarda más en desaparecer cuando se suprime la adición del antibiótico.

b) Entre los antibióticos que suelen mezclarse con los piensos, la estreptomycinina suele provocar más casos de resistencia que la penicilina o las tetraciclinas. Por lo general, la penicilina no provoca la aparición de resistencia adquirida, sino más bien una selección favorable a las cepas que tienen resistencia natural, por ejemplo las de *Staphylococcus aureus* que producen penicilinasas. La adición de tetraciclinas a los piensos puede hacer a la larga que la flora intestinal de los animales adquiera resistencia a esos antibióticos aunque se han dado casos en los que no ha ocurrido así. Todavía no se sabe si la adición de otros antibióticos a los piensos puede provocar resistencia ni si este fenómeno aparece con el empleo de asociaciones de antibióticos (por ejemplo, penicilina y estreptomycinina).

Como los antibióticos mencionados actúan exclusivamente sobre las bacterias, su empleo no plantea ningún problema de resistencia en otros microorganismos como los virus, los protozoos, los mohos y las levaduras. Las bajas concentraciones de antibióticos que se encuentran en la sangre y en los órganos de los animales que ingieren dosis mínimas de esos productos con sus alimentos hacen poco probable que los agentes

patógenos causantes de afecciones generales puedan adquirir resistencia. Pueden, por tanto, suprimirse de la lista de gérmenes peligrosos y resistentes en potencia varios microorganismos patógenos, como las *Brucella* y el *Bacillus anthracis*.

Otros gérmenes que merecen, en cambio, atención especial son los de la especie *S. aureus* y los de ciertos géneros de la familia de las enterobacteriáceas como las *Salmonella* y las *Escherichia*. Se ha observado en un país que la adición de pequeñas cantidades de antibióticos a los piensos durante mucho tiempo puede provocar la aparición de cepas resistentes de *S. aureus*, que infectan al personal encargado de cuidar a los animales. No parece, sin embargo, que esas infecciones hayan aumentado la proporción de portadores de estafilococos resistentes entre la población rural. Así pues, se sigue ignorando la importancia exacta del fenómeno.

La ingestión de antibióticos puede también suscitar la resistencia en algunas bacterias de la flora intestinal de los animales, por ejemplo el *Clostridium welchii* y el *Streptococcus faecalis*. Las consecuencias de este fenómeno para la salud pública son probablemente muy pequeñas.

La adición a los piensos de pequeñas dosis de antibióticos puede también hacer que aparezca resistencia en la *Escherichia coli*. Por lo que hasta ahora se sabe, los serotipos de ese organismo que son patógenos para el cerdo o para otros animales no lo son para el hombre.

En la flora intestinal de los animales hay algunas especies de *Salmonella*. Según las observaciones hechas en ciertos países, la más difundida de ellas y una de las que más fácilmente adquieren resistencia a las tetraciclinas es la *S. typhimurium*. Las mayores proporciones de cepas resistentes de ese microorganismo se han encontrado en pollos y en crías de vacas lecheras. En un país, se ha observado recientemente que la *S. typhimurium* se hacía resistente con rapidez en los terneros que recibían de 80 a 100 mg/kg de tetraciclina con su ración de leche. En realidad, la mayoría de las cepas aisladas en esos animales resultaron ser resistentes.

Es evidente que desde el punto de vista de la salud pública, la aparición de resistencia en las salmonelas sería un inconveniente, pero tampoco hay que exagerar su gravedad, pues en general las tetraciclinas no están consideradas como el medicamento de elección en la terapéutica de las salmonelosis humanas.

3.3.4 *La resistencia bacteriana y el empleo de antibióticos para la conservación de alimentos*

En este problema conviene considerar dos casos: primero, el de los alimentos conservados constantemente a baja temperatura durante la preparación y la distribución, hasta el momento del consumo y, segundo, el de los alimentos cuya temperatura de conservación excede constantemente u ocasionalmente de 15 °C.

1) *Conservación de alimentos a baja temperatura*

a) *Carne, pescado y aves de corral.* Cuando estos productos se tratan con antibióticos y se conservan a temperaturas de frigorífico, es decir inferiores a 5 °C, los microorganismos patógenos no podrán reproducirse, aunque sean resistentes al antibiótico empleado. La eficacia del tratamiento será función de la intensidad de la contaminación ulterior con microorganismos resistentes al antibiótico utilizado y capaces de reproducirse a baja temperatura.

En todas las instalaciones de tratamiento donde el material no se esterilice después de su uso, acabarán por predominar las cepas de microorganismos con resistencia natural o adquirida por contacto con el antibiótico y éste irá perdiendo su eficacia. Así ha ocurrido, por ejemplo, en el caso de los contaminantes psicrófilos (*pseudomonas*, etc.) que se multiplican en los depósitos de hielo triturado de los establecimientos avícolas y es de temer que suceda algo semejante en las calas de los barcos de pesca, en las cajas que sirven para transportar el pescado y en los mata-deros donde se emplean antibióticos.

Así pues, cuando los productos cárneos permanecen constantemente a temperaturas de frigorífico, no hay riesgo de intoxicación alimentaria pero existe la posibilidad de que se echen a perder por la acción de las bacterias, las levaduras y los mohos resistentes.

2) *Conservación a la temperatura ambiente (superior a 15 °C)*

a) *Carne, pescado y aves de corral.* A temperatura de más de 15 °C, estos alimentos están expuestos a la contaminación con distintos microorganismos patógenos aun cuando hayan sido tratados con antibióticos para prolongar su conservación. Los gérmenes patógenos que pueden contaminar la carne, el pescado y las aves de corral son muy numerosos — entre ellos se cuentan los estafilococos — pero los más peligrosos, sobre todo en el caso de la carne y de las aves de corral, son las salmonelas y los clostridios procedentes en general del intestino de los animales. Hasta ahora, la clorotetraciclina y la oxitetraciclina no se han empleado en gran escala más que en el caso del pescado y las aves de corral conservados a baja temperatura y apenas se dispone de datos experimentales sobre el comportamiento de los microorganismos patógenos que puede haber en los alimentos tratados con antibióticos y conservados a temperaturas de más de 15 °C.

Salmonelas. Las salmonelas, sobre todo la *S. typhimurium*, interviene en una elevada proporción de los brotes de intoxicación alimentaria declarados en numerosos países. El peligro de intoxicación es indudable cuando se encuentran salmonelas resistentes en pollos tratados con tetraciclina y conservados a 15 °C o a temperaturas más elevadas. Como el antibiótico retrasa el crecimiento de los microorganismos de la putre-

facción puede que en un pollo contaminado, pero de apariencia aceptable todavía para el consumidor, el número de salmonelas resistentes haya aumentado desde menos de 50 hasta casi 10 000 por cm². El mismo problema podría plantearse en la carne de otros animales (buey, cerdo y cordero) si hubiera salmonelas resistentes en el interior o en la superficie de las canales tratadas por inyección o pulverización de un compuesto de tetraciclina.

Clostridios. Para evaluar los riesgos de proliferación del *Cl. botulinum* o del *Cl. welchii* en la carne, el pescado o las aves de corral es indispensable tener en cuenta los hábitos alimentarios locales, pues si bien es raro que las aves de corral se consuman sin cocción previa, no sucede lo mismo en muchos países con el pescado y la carne, e incluso hay lugares donde esos alimentos se consideran manjares exquisitos cuando se ha iniciado su putrefacción. Costumbres como ésta son una causa conocida de botulismo.

Cuando se emplea un antibiótico en condiciones favorables a la reproducción del clostridio, por ejemplo en tejidos musculares profundos conservados a la temperatura ambiente, la eficacia del tratamiento depende de la sensibilidad de los microorganismos patógenos presentes en la carne. Aunque por fortuna casi todos los datos obtenidos hasta la fecha parecen indicar que la mayoría de las cepas de *Cl. botulinum* son sensibles a la clorotetraciclina o a la oxitetraciclina en las concentraciones normalmente empleadas, el número de cepas estudiadas es todavía muy pequeño y se sabe que existen diferencias bastante grandes entre ellas.

El *Cl. welchii* existe en la flora intestinal de casi todos los animales que sirven para la alimentación del hombre y, en unión de otros clostridios y de los estreptococos, da lugar con frecuencia a focos profundos de putrefacción en las canales de los mamíferos (ballenas, bovinos, cerdos, etc.) si la temperatura de conservación no es bastante baja. Se ha demostrado que algunas cepas de *Cl. welchii* provocan intoxicaciones alimentarias. La inyección de pequeñas dosis de clorotetraciclina o de oxitetraciclina a los animales inmediatamente antes del sacrificio o la perfusión practicada en el momento de éste retrasa la proliferación de los clostridios, sobre todo en las canales de buey. También se ha observado que la acción anticlostridiana de esos antibióticos retrasa la putrefacción de la carne de ballena.

Hasta ahora, la mayor parte de las experiencias de conservación de carne por medio de clorotetraciclina y de oxitetraciclina se han hecho con animales cuyos piensos no habían sido enriquecidos con esos antibióticos. Como la adición de pequeñas dosis de tetraciclinas a los piensos ha provocado la aparición de cepas resistentes de *Cl. welchii*, es de suponer que las concentraciones de clorotetraciclina empleadas para la conservación no tendrán el mismo efecto inhibitor sobre los clostridios presentes en la carne de los animales cuyos piensos se hayan tratado de esa manera.

Estafilococos. La mayoría de los casos de intoxicación alimentaria provocados por estafilococos se deben a una contaminación de los alimentos durante su preparación o después de ella. La resistencia de los estafilococos a los antibióticos de uso médico es un fenómeno bien conocido y el peligro de multiplicación de las cepas resistentes en los alimentos conservados con pequeñas concentraciones de esos antibióticos se ha demostrado sin lugar a dudas en el caso de los productos lácteos preparados con leche de vacas tratadas por mastitis. No parece en cambio que el empleo de antibióticos para la conservación de otros alimentos (pescado, carne y aves de corral) aumente el peligro de intoxicación alimentaria por estafilococos.

Intervención de la flora intestinal en la putrefacción de los alimentos. Los gérmenes fecales no intervienen por lo general en la putrefacción de los alimentos a las temperaturas de frigorífico, pero a temperaturas más elevadas pueden ser los principales causantes de ese proceso, particularmente si el sacrificio de los animales no se ha hecho en las debidas condiciones de higiene. La presencia de una flora fecal resistente a los antibióticos haría completamente inútil el empleo de esos productos para prolongar la conservación de la carne o de las aves de corral.

b) Alimentos preparados. Hay diferentes técnicas para prolongar la conservación de la mayor parte de los alimentos perecederos como la carne, el pescado, las aves de corral, las verduras, la leche, etc., pero a menos que se consiga una esterilidad absoluta, esas técnicas dan lugar invariablemente a la proliferación selectiva de ciertos grupos de gérmenes que echan a perder los alimentos. Para combatir esos microorganismos pueden emplearse determinados antibióticos, teniendo en cuenta ciertas condiciones, como el pH del producto o la concentración salina, que pueden influir sobre la eficacia del tratamiento.

Los distintos procesos de preparación a que se someten los productos alimenticios limitan en general la proliferación de los gérmenes patógenos, pero cuando subsiste un riesgo, por ejemplo el de reproducción de clostridios patógenos, habrá que determinar si el empleo de determinados antibióticos (tetraciclinas, nisina etc.) puede aumentar o reducir ese riesgo, lo que naturalmente depende de la sensibilidad de los microorganismos de que se trate.

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 Consideraciones generales

De todo lo expuesto se desprende claramente que las aplicaciones extramédicas de los antibióticos tratadas en el presente informe están sujetas a ciertas limitaciones. Así y todo el Comité confía en que la acertada reglamentación de esas aplicaciones, permita obtener ventajas considerables

para el consumidor, a cambio de un riesgo mínimo o nulo. De todas formas, conviene proceder con prudencia y método e ir confirmando progresivamente en la práctica las hipótesis establecidas respecto a la utilidad y la inocuidad de esas prácticas, fundándose en consideraciones puramente teóricas. El Comité ha examinado sobre todo los problemas de salud pública relacionados con el empleo de los antibióticos para fines extramédicos, pero es indudable que esa forma de proceder será igualmente beneficiosa para la salud de los animales. Las cantidades de antibióticos empleadas y sus residuos en los alimentos no deben sobrepasar en ningún momento las concentraciones necesarias para obtener el efecto apetecido en condiciones aceptables desde el doble punto de vista de la zootecnia y la preparación de los alimentos.

4.2 Enriquecimiento de los piensos

El Comité reconoce la eficacia de los antibióticos como estimulantes del crecimiento y comprende que su empleo con ese objeto se haya difundido, dadas la innegables ventajas económicas que reporta.

Aun cuando sería muy conveniente que se emplearan para estimular el crecimiento de los animales antibióticos distintos de los utilizados en medicina, el Comité reconoce que sería imposible prescindir en las condiciones actuales de ciertos productos como la penicilina, la clorotetraciclina o la oxitetraciclina. En fecha reciente se han empleado con resultados satisfactorios antibióticos como la bacitracina, la eritromicina, la oleandominica, la espiramicina y la tilosina, pero antes de añadir otros productos a esta lista convendrá evaluar con detenimiento su eficacia y sus posibles peligros para la salud pública.

Como la estreptomina no presenta grandes ventajas sobre los antibióticos mencionados y puede provocar rápidamente la resistencia de las bacterias, el Comité recomienda que su empleo como estimulante del crecimiento en ganadería se limite a las asociaciones con otros antibióticos.

El Comité considera que para favorecer el crecimiento no es necesario emplear concentraciones superiores a 20 mg/kg de peso en seco en la ración total de los animales. En todos los casos, se empleará de preferencia la dosis mínima eficaz.

El enriquecimiento con antibióticos sólo surte efecto al principio del periodo de crecimiento, por lo que su empleo se limitará a los animales de edades aproximadamente iguales o inferiores a las siguientes:

aves de corral, con excepción de los patos y las ocas	8-10 semanas
cerdos	4-6 meses
terneros	3 meses
bovinos	18 meses
corderos	2 meses
animales de peletería	2-3 meses

Como la cría artificial de terneros y lechones resulta poco práctica en las modernas explotaciones pecuarias a menos que se empleen antibióticos, en ciertos países se añaden antibióticos a las raciones diarias de esos animales, en proporción de 50 a 80 mg para las teneras lechales y de 30 mg para los lechones o los corderos de leche. Aunque las citadas cantidades exceden de la dosis recomendada de 20 mg/kg, el Comité reconoce la necesidad de esta práctica.

Hay otros casos en los que estaría justificado el empleo de antibióticos en los piensos en dosis superiores a 20 mg/kg; conviene advertir, sin embargo, que esas dosis son más útiles para prevenir o tratar las infecciones que para favorecer el crecimiento de los animales; de cualquier modo, las dosis superiores a 100 mg/kg no deben emplearse sin prescripción de un veterinario.

La riqueza en antibióticos de los concentrados de proteínas y sales minerales de uso obligado en ciertos países (por ejemplo en los países donde se emplean las patatas para la alimentación de los cerdos) debe calcularse de manera que la ingestión diaria no exceda de 20 mg por kg de pienso.

En condiciones normales, la venta de concentrados con dosis altas de antibióticos debe estar restringida (véase la sección 4.3), pues esas preparaciones pueden ser ineficaces e incluso peligrosas si no se dispone de los necesarios medios de mezcla (que es lo que suele suceder, excepto en el caso de las explotaciones importantes o en las grandes fábricas de piensos) y permiten además a los agricultores añadir a los piensos las dosis que les parezcan oportunas sin consultar a un veterinario.

4.2.1 *Etiquetado*

El Comité recomienda encarecidamente que en todos los recipientes de piensos enriquecidos con antibióticos se especifiquen: los nombres y cantidades de los antibióticos empleados, el uso que debe hacerse del pienso, las instrucciones para su conservación y administración y, si el antibiótico no es totalmente estable, la fecha límite de empleo.

4.2.2 *Control analítico*

El Comité recomienda encarecidamente que los servicios de inspección practiquen los análisis necesarios para comprobar que los antibióticos añadidos a los piensos están distribuidos de manera homogénea y en las concentraciones adecuadas.

4.2.3 *Residuos*

Las dosis de antibióticos que se recomiendan en este informe como estimulantes del crecimiento no dejan residuos en la carne. Lo mismo

sucede con las dosis más elevadas que se recomiendan para la cría artificial de terneros, corderos y lechones. Sin embargo, si la cantidad de antibióticos en el pienso sobrepasa los 100 mg/kg, la alimentación enriquecida ha de interrumpirse antes del sacrificio, con tiempo suficiente para que el antibiótico quede eliminado de los tejidos que se van a destinar al consumo.

4.2.4 *Resistencia bacteriana*

Véase la sección 3.3.3.

4.3 **Terapéutica veterinaria**

Con frecuencia hay que recurrir a los antibióticos para combatir las enfermedades de los animales. Con este objeto se utiliza una gama de antibióticos más amplia que cuando se trata de enriquecer los piensos o de conservar los alimentos. Además, aunque las dosis pueden variar, son por lo general más elevadas, de forma que pueden apreciarse durante el tratamiento concentraciones altas del antibiótico en los tejidos y en la sangre.

Los antibióticos pueden administrarse a los animales por vía parenteral o por vía bucal, sobre todo incorporándolos a los piensos. No es raro, por tanto, que se empleen piensos con una concentración de 100 a 500 mg de antibióticos por kg. Como se ha indicado en la sección 4.2, los tratamientos de este tipo deben administrarse en todos los casos bajo la vigilancia de un veterinario. El Comité recomienda, en consecuencia, que se reglamente la venta de preparados para uso veterinario en los países donde todavía no se haya hecho.

Los resultados de numerosos análisis, confirmados por la experiencia clínica, demuestran que los antibióticos administrados a los animales se eliminan rápidamente de los tejidos y no tienen tendencia a acumularse. Aun así, el Comité recomienda para mayor seguridad que se deje un intervalo suficiente entre la fecha del último tratamiento y la del sacrificio. La mayor parte de las veces bastará con que ese intervalo sea de 48 horas, pero acaso no pueda extenderse la regla a todas las preparaciones, y es indispensable que los fabricantes del medicamento especifiquen en las etiquetas el intervalo necesario en cada caso.

4.3.1 *Sacrificio de urgencia*

Puede ser necesario sacrificar a un animal sometido a tratamiento con antibióticos. El Comité recomienda que en los países donde se autoriza el consumo de esas reses, después del oportuno examen bacteriológico, el veterinario encargado del tratamiento detalle en un certificado todos los pormenores de éste, sin perjuicio de que los servicios de inspección se cercioren de que la carne es apta para el consumo.

En determinadas circunstancias se considera que los pequeños residuos de ciertos antibióticos son inofensivos. Las cantidades de antibióticos que se consideran aceptables varían según los casos y, en particular, según las operaciones y tratamientos a que se someten las canales; en los Estados Unidos de América, por ejemplo, se pueden encontrar hasta 4 mg/kg de clorotetraciclina en la carne de cerdo o de ave destinada a la cocción.

4.3.2 *Huevos de aves tratadas con antibióticos*

El Comité recomienda que los huevos de aves tratadas con antibióticos no se utilicen para el consumo humano.

4.3.3 *Antibióticos en la leche de vacas sometidas a tratamiento contra la mastitis*

Habrà que procurar que no se ponga en venta ningún tipo de leche contaminada con antibióticos. La leche de vacas tratadas con penicilina no se destinarà al consumo humano mientras no haya transcurrido, desde la terminación del último tratamiento, un plazo mayor o menor según la preparación de penicilina que se haya empleado; y, a ser posible, de 72 horas como mínimo. Cuando se haya hecho uso de preparaciones de acción prolongada — que se reservarán de preferencia para el tratamiento de las vacas « secas » — ese plazo deberá ser más largo y su duración se hará constar en la etiqueta de los envases. Sería muy conveniente que los veterinarios hicieran comprender a los agricultores la necesidad de esta precaución. El único medio eficaz para conseguir la observancia de esos plazos parece ser la imposición de sanciones a los ganaderos que vendan leche con residuos apreciables de antibióticos. El empleo de « marcadores » para descubrir inmediatamente los casos de tratamiento intramamario reciente no ha resultado viable hasta la fecha.

Para los antibióticos distintos de la penicilina, se recomienda una vigilancia análoga; en lo que se refiere al cloramfenicol, su empleo puede presentar tales riesgos que, en opinión del Comité, conviene desaconsejarlo enérgicamente para el tratamiento de la mastitis bovina.

4.4 **Conservación de alimentos**

Hasta la fecha los antibióticos que se han empleado comercialmente para retrasar la alteración de los alimentos frescos son la clorotetraciclina y la oxitetraciclina, cuya acción se completa, por lo general, con la conservación en frigoríficos.

A temperaturas superiores a 5 °C la eficacia de esos antibióticos puede disminuir por la aparición de microorganismos resistentes, especialmente

salmonelas y clostridios, con la consiguiente amenaza para la salud pública. El empleo del mismo antibiótico para la conservación de los alimentos y para el enriquecimiento de los piensos aumenta las probabilidades de aparición de variedades resistentes y, en consecuencia, agrava el riesgo para la salud. Se recomienda, por tanto, que los antibióticos empleados para conservar la carne a la temperatura ambiente sean distintos de los utilizados en vida de los animales para enriquecer los piensos y acelerar el crecimiento.

4.4.1 *Pescado*

Desde hace varios años las tetraciclinas se emplean con buenos resultados en numerosos países, para la conservación del pescado. Las concentraciones empleadas son de 5 mg/kg aproximadamente en hielo triturado y de 10 mg/kg en solución, según que se trate de conservar pescados enteros en los barcos de pesca o filetes de pescado. A juzgar por los datos disponibles hasta la fecha, estas prácticas no son perjudiciales para el consumidor, pero no se sabe hasta qué punto resultarían eficaces las tetraciclinas en otras regiones donde los tipos de pescado y los contaminantes acaso sean distintos; no conviene por tanto extender su empleo sin practicar de antemano ensayos detenidos.

4.4.2 *Aves de corral*

Para la conservación de las aves de corral previamente evisceradas se añade al hielo triturado clorotetraciclina u oxitetraciclina en la proporción de 10 mg/kg. Ese tratamiento da buenos resultados en los países donde se dispone de instalaciones frigoríficas, lo mismo en los establecimientos de preparación y distribución que en el domicilio de los consumidores; hasta la fecha no se ha señalado ningún caso de efectos desfavorables sobre la salud humana. Cuando los pollos sacrificados se han almacenado en locales de temperatura igual o superior a 15 °C pueden aparecer variedades resistentes de salmonelas, y antes de recomendar el tratamiento con antibióticos es necesario practicar ciertos análisis complementarios.

4.4.3 *Carne*

El empleo de las tetraciclinas en la preparación de las carnes está menos generalizado, aunque se sabe que a la temperatura de las cámaras frigoríficas esos antibióticos retrasan considerablemente las alteraciones superficiales, sobre todo si se los combina con un micostático como la nistatina.

En las canales de buey conservadas a la temperatura ambiente se pueden retrasar las alteraciones internas mediante la inyección de clorotetraciclina o de oxitetraciclina inmediatamente antes del sacrificio y en

dosis suficiente para obtener una concentración general de 1 a 2 mg/kg en los tejidos. Para evitar las alteraciones superficiales en esas mismas condiciones se practican pulverizaciones del antibiótico. Aun reconociendo que el medio más eficaz de conservación es el empleo de instalaciones frigoríficas adecuadas, el Comité señala a la atención de los interesados la posibilidad de emplear ese método de tratamiento, sobre todo en los lugares donde no se disponga de las citadas instalaciones, pero recomienda que se hagan ensayos prácticos para determinar si los microorganismos patógenos presentes en los tejidos superficiales o profundos de algunas canales pueden representar un peligro para la salud.

5. INVESTIGACIONES QUE SE RECOMIENDAN

Convendría, en opinión del Comité, estudiar más a fondo las cuestiones siguientes:

5.1 Mecanismo de acción de las pequeñas dosis de antibióticos añadidas a los piensos

Dada la gran importancia económica del enriquecimiento de los piensos con pequeñas dosis de antibióticos que estimulan el crecimiento de los animales y mejoran su alimentación, es sorprendente que se conozca tan mal el mecanismo de acción de esos productos a pesar de los numerosos estudios efectuados desde hace 12 años por lo menos. Para esclarecer definitivamente la cuestión habrá que tener en cuenta que los dos antibióticos de uso más general — la penicilina y las tetraciclinas — tienen espectros antimicrobianos distintos y propiedades diferentes en lo que respecta a la absorción y la difusión. Parece ser, además, que otros muchos antibióticos surten también un efecto estimulante del crecimiento. Si ese efecto resulta de la acción del antibiótico sobre la flora intestinal, la complejidad de ésta y las enormes dificultades que presenta su estudio cuantitativo podrían explicar la persistencia del problema. En el estado actual de los conocimientos, puede considerarse que el enriquecimiento de los piensos con pequeñas dosis de antibióticos apenas ha pasado la fase empírica. Si fuera posible dar a este tratamiento una base científica más precisa, cabría orientarlo mejor y se obtendrían resultados posiblemente mejores con menores gastos.

5.2 Acción de los antibióticos sobre la flora intestinal de los animales

Además de su posible utilidad para esclarecer el mecanismo de acción de las pequeñas dosis de antibióticos añadidas a los piensos, el estudio de las modificaciones provocadas en la flora intestinal de los animales

por esos productos tiene otro objeto: disipar los temores motivados por las consecuencias eventuales de una administración prolongada de agentes antibacterianos tan activos, incluso en cantidades mínimas. No se puede descartar, en efecto, la posibilidad de modificaciones permanentes en la flora intestinal de los animales ni, en particular, la de un aumento del número de portadores de salmonelas intestinales.

Es necesario asimismo determinar los efectos del enriquecimiento con antibióticos sobre la receptividad de los animales para las infecciones intestinales intercurrentes. Conviene tener presente a este respecto, que la ingestión de antibióticos en los alimentos puede provocar un adelgazamiento de la pared intestinal que, si va acompañado de un aumento de permeabilidad, puede favorecer la diseminación de las bacterias patógenas por el organismo.

5.3 Ocultación de las infecciones en los mataderos

Cuando se han administrado a un animal dosis terapéuticas de antibióticos poco antes de sacrificarlo, es posible que se retrase la reproducción en cultivo de ciertas bacterias patógenas, como el *B. anthracis* y las salmonelas. Esta posibilidad debe estudiarse con más detenimiento.

5.4 Transmisión de bacterias resistentes de los animales al hombre

Es sabido que el tratamiento de la mastitis bovina con antibióticos y la adición de dosis grandes (y quizá incluso pequeñas) de antibióticos a los piensos dan lugar a la aparición de cepas resistentes de estafilococos y de enterobacteriáceas, algunas de ellas patógenas, como la *Salmonella*. Se ignora en cambio hasta qué punto esos microorganismos resistentes plantean problemas de terapéutica en las infecciones del hombre. Conviene, pues, investigar a fondo cualquier posible indicación de un aumento de los casos de transmisión al hombre como consecuencia de una frecuencia mayor de las salmonelosis porcinas y bovinas o simplemente de una proporción más elevada de animales portadores de *Salmonella*.

5.5 Conservación de la carne en los países cálidos

Se ha hecho ya alusión a la necesidad de investigar las posibilidades de conservación de la carne a una temperatura ambiente elevada mediante la administración de un antibiótico antes del sacrificio de las reses o después (perfusión). Habrá que determinar el tiempo de conservación que permite este método y, en los casos de alteración, cuáles son las bacterias causantes. Importa en particular averiguar si las variaciones de la microflora intestinal de los animales en distintos países pueden influir en la rapidez de la des-

composición y si las concentraciones de antibióticos obtenidas por ese tratamiento pueden considerarse enteramente eficaces para la inhibición de *Cl. botulinum*.

En ciertos países cálidos la carne se conserva por desecación acompañada o no de trituración. Sería asimismo interesante saber qué residuos de antibióticos quedan cuando se emplean esos procedimientos.

5.6 Conservación del pescado

Es sabido que la flora de la putrefacción del pescado no es la misma en las aguas tropicales que en las latitudes septentrionales. Convendría, por tanto, determinar la eficacia de las tetraciclinas en los climas cálidos para averiguar a qué tipos de pescado conviene más el tratamiento y cuáles son los mejores métodos de aplicación.

A veces se recurre a la salazón o a otros tratamientos para impedir que el pescado se descomponga y permitir su consumo sin cocción previa. Sería interesante determinar las concentraciones residuales del antibiótico empleado para la conservación en el pescado sometido a esos tratamientos.

5.7 Ventajas de las asociaciones de antibióticos

Son muchos los datos disponibles sobre la acción de las asociaciones de antibióticos empleadas en medicina; ello no obstante las concentraciones empleadas para la conservación de alimentos son relativamente altas y sería aventurado considerar los citados datos valederos para la solución de este problema. Así pues, será conveniente determinar la eficacia de las asociaciones de antibióticos 1) para retrasar la aparición de resistencia en las bacterias contaminantes, y 2) para aumentar el efecto general de conservación.

5.8 Residuos de antibióticos en las conservas de alimentos

La adición de nisina a los alimentos en conserva está autorizada en ciertos países y se ha propuesto el empleo de la tilosina con ese mismo objeto. Sería de desear, por tanto, que se estudiara más a fondo el problema general de la conveniencia de emplear antibióticos (de preferencia los que no tienen aplicación en medicina) en la industria conservera y, particularmente, la posibilidad de efectos perjudiciales consecutivos a la absorción de pequeñas cantidades de esos antibióticos, de los que forzosamente han de quedar residuos en los alimentos. No parece probable que el consumo de conservas tratadas con esos productos provoque modificaciones de la flora, pero esa posibilidad deberá estudiarse, en unión de

otras. Es de señalar a este respecto que para los citados estudios la experimentación sobre el hombre es indispensable y parece enteramente justificada ya que los riesgos son prácticamente nulos.

5.9 Empleo de nuevos antibióticos para la conservación de alimentos

Convendría, en opinión del Comité, orientar las investigaciones a la obtención de nuevos antibióticos desprovistos de utilidad terapéutica pero adecuados para la conservación de alimentos.

5.10 Conservación de frutas y verduras

Cualquier extensión del empleo de los antibióticos con fines de fitoterapia requiere un estudio previo de los siguientes extremos: 1) efectos que puede tener el contacto con el antibiótico en los operarios encargados de su aplicación, y 2) existencia de residuos en los productos que salen al mercado.

5.11 Técnicas de ensayo

Aunque se conocen ya métodos adecuados para determinar las concentraciones de antibióticos en los alimentos, en los tejidos animales, etc., convendría simplificarlos y aumentar su precisión. Los métodos empleados para la investigación de los productos de descomposición de los antibióticos son menos satisfactorios y deben ser objeto de nuevos estudios.

6. NECESIDADES ESPECIALES DE LOS PAISES TROPICALES EN VIAS DE DESARROLLO

En los países cálidos donde no existen los adecuados medios de refrigeración, los productos perecederos se alteran rápidamente; en este caso están sobre todo tres alimentos importantes y ricos en proteínas: la leche, el pescado y la carne.

Leche. La adición de un antibiótico permitiría sin duda conservar la leche fresca durante más tiempo, mientras se transporta de la granja a la lechería, pero no parece conveniente emplear ese método mientras no se conozcan sus posibles consecuencias a largo plazo. En el segundo informe del Comité mixto FAO/OMS de Expertos en Higiene de la Leche¹ se trata este problema con más detenimiento.

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1960, 197.

Pescado. La conservación del pescado en hielo con clorotetraciclina u oxitetraciclina está especialmente indicada en los climas cálidos, pero presenta ciertas dificultades que se indican en la sección 5.6 del presente informe.

Carne. El empleo de antibióticos permitiría tal vez evitar la alteración rápida de la carne en los climas cálidos y ofrecería la posibilidad de sacrificar las reses en las cercanías de las explotaciones pecuarias, evitando al ganado el largo recorrido de los pastos al matadero, y la consiguiente merma importante de peso. El antibiótico de elección sería una tetraciclina para inyección intravenosa a las reses antes del sacrificio o para perfusión de las canales. No se conocen con precisión las ventajas que reportaría ese método, pues se ignora cuánto tiempo se conservaría la carne en buen estado a una temperatura determinada y qué forma de alteración sobrevendría transcurrido ese tiempo. Ambas cuestiones deben estudiarse más a fondo. La concentración máxima de tetraciclina que se ha encontrado en las canales de animales tratados con 10 mg/kg por vía intravenosa antes del sacrificio es de 7 mg/kg. Cuando esa concentración se observe en toda la masa de la carne convendrá, en principio, desaconsejar la venta de ésta, aun cuando una cocción suficiente bastaría para inactivar la mayor parte del antibiótico. Ninguno de los datos disponibles permite suponer que las concentraciones residuales superiores a las admisibles que se indican en otro lugar del presente informe (véase la sección 4.4.3) tengan efectos muy graves; por eso habrá que sopesar los inconvenientes teóricos del empleo de las tetraciclinas en la conservación de los alimentos y sus considerables ventajas desde el punto de vista de la nutrición.

El Comité hace hincapié:

1. En la necesidad de estudiar más a fondo los métodos expuestos en el presente informe para tener la seguridad de que su empleo dará resultados satisfactorios.
2. En la conveniencia de considerar el empleo de esos métodos como un expediente transitorio mientras no se disponga de instalaciones frigoríficas adecuadas.

7. RECOMENDACIONES

1. El Comité recomienda que la OMS y la FAO fomenten las actividades de investigación y de enseñanza necesarias para que las aplicaciones extramédicas de los antibióticos en los países en vías de desarrollo no pongan en peligro la salud pública. Naturalmente, habrá que comenzar por emprender encuestas, estudios sobre el terreno e investigaciones microbiológicas para evaluar las posibles aplicaciones de esa naturaleza en los citados países y para determinar los posibles riesgos desde el punto de vista de la salud.

2. Teniendo en cuenta las investigaciones en curso y en proyecto, el Comité recomienda que a su debido tiempo se convoquen una o varias reuniones para examinar la marcha de esos trabajos.

3. El Comité pide a los gobiernos que tengan presentes las recomendaciones formuladas en el presente informe y que, en caso necesario, promulguen disposiciones legislativas para reglamentar los usos extramédicos de los antibióticos.

Anexo I

**LOS ANTIBIOTICOS EN LOS PIENSOS :
SINOPSIS DE LA SITUACION EN ALGUNOS PAISES ***

Pais	Antibióticos autorizados	Dosis autorizadas (peso en seco en la ración diaria)	Animales
Alemania	Penicilina Oxitetraciclina Clorotetraciclina Bacitracina Oleandomicina	10-20 mg/kg Hasta 100 mg/kg	Aves de corral, cerdos, terneros Lechones, pollos, terneros
Argentina	Penicilina Oxitetraciclina Clorotetraciclina Tetraciclina	Pequeñas dosis para estimular el crecimiento (penicilina 5 mg/kg, tetraciclina 10 mg/kg) Con fines terapéuticos se administran dosis de 10 a 15 veces mayores	Aves de corral, cerdos
Australia	Penicilina Oxitetraciclina Clorotetraciclina	Pequeñas dosis para estimular el crecimiento	Cerdos, aves de corral
Austria	Penicilina Oxitetraciclina Clorotetraciclina Oxitetraciclina Clorotetraciclina	10-20 mg/kg 30 mg/kg 60 mg/kg	Cerdos adultos, aves de corral Lechones hasta las 8 ó 10 semanas Terneros
Bélgica	Penicilina Oxitetraciclina Clorotetraciclina Bacitracina	20-50 mg/kg	Cerdos, aves de corral, terneros
Canadá	Penicilina Estreptomina Oxitetraciclina Clorotetraciclina	2-50 mg/kg en los alimentos enriquecidos con pequeñas dosis; 100-400 mg/kg como dosis profilácticas	Aves de corral, cerdos, terneros, bovinos, animales de interés en peletería
Dinamarca	Penicilina Oxitetraciclina Clorotetraciclina	10-20 mg/kg 100 mg/kg	Cerdos, aves de corral, bovinos Lechones, terneros
España	Penicilina Oxitetraciclina Clorotetraciclina Bacitracina	4-10 mg/kg 7-50 mg/kg 10-50 mg/kg 5-10 mg/kg	Aves de corral, cerdos, terneros

* Los datos del presente cuadro se refieren a la situación existente a fines de 1961.

Anexo 1 (continuación)

País	Antibióticos autorizados	Dosis autorizadas (peso en seco en la ración diaria)	Animales
Estados Unidos de América	Penicilina Estreptomina Dihidroestreptomina Clorotetraciclina Bacitracina Oleandomicina Eritromicina Tilosina	Para estimular el crecimiento : hasta 50 mg/kg Dosis profilácticas : 100-2000 mg/kg	Aves de corral, cerdos, terneros, bovinos
Francia	Penicilina Oxitetraciclina Clorotetraciclina Bacitracina	Hasta 50 mg/kg para estimular el crecimiento	Aves de corral (excepto los patos y las ocas), cerdos, terneros, animales de peletería
	Oleandomicina ^a Neomicina ^a Eritromicina ^a Espitromicina ^a Higromicina ^a	50 mg/kg (cuando se reemplaza la leche materna) Hasta 20 mg/kg	Terneros, lechones
Gran Bretaña	Penicilina Oxitetraciclina Clorotetraciclina	Hasta 100 mg/kg	Únicamente los cerdos y las aves de corral en periodo de crecimiento
Hungría	Oxitetraciclina	10-15 mg/kg	Pollos, lechones
Irlanda	La adición de antibióticos al pienso no es objeto de ninguna restricción		
Israel	Penicilina Oxitetraciclina Clorotetraciclina Bacitracina	4-10 mg/kg	Aves de corral
	Oxitetraciclina Clorotetraciclina	50-80 mg/kg	Terneros
Italia	Penicilina Estreptomina Oxitetraciclina Clorotetraciclina Bacitracina	No hay restricciones	Aves de corral, cerdos, terneros
Japón	Penicilina Estreptomina Oxitetraciclina Clorotetraciclina Bacitracina	No hay restricciones	Aves de corral, cerdos, terneros
Kenia	Oxitetraciclina Clorotetraciclina	7,5 mg/kg 10 mg/kg 75 mg/kg	Aves de corral Cerdos Terneros

^a Autorización provisional, válida por un año y renovable por periodos de igual duración.

Anexo 1 (continuación)

País	Antibióticos autorizados	Dosis autorizadas (peso en seco en la ración diaria)	Animales
Noruega	Penicilina Oxitetraciclina Clorotetraciclina Bacitracina	15 mg/kg 50 mg/kg	Aves de corral, cerdos, terneros, animales de interés en peletería Terneros, lechones
Nueva Zelanda	Penicilina Oxitetraciclina Clorotetraciclina	Sólo se pueden conseguir preparaciones matrices ya mezcladas (5 g por libra de cereales). Empleo limitado al enriquecimiento con pequeñas dosis	
Países Bajos	Penicilina Oxitetraciclina Clorotetraciclina Bacitracina	10 mg/kg Hasta 100 mg/kg	Aves de corral Terneros
	Penicilina Oxitetraciclina Clorotetraciclina	10 mg/kg Hasta 50 mg/kg	Cerdos Lechones
Sudafrica	Penicilina Estreptomina Oxitetraciclina Clorotetraciclina	10-15 mg/kg	Aves de corral, cerdos
	Con prescripción del veterinario se pueden obtener alimentos enriquecidos con dosis muy superiores		
Suecia	Penicilina Oxitetraciclina Clorotetraciclina	No hay restricciones	Aves de corral, cerdos, terneros
Suiza	Penicilina	5-10 mg/kg	Aves de corral, cerdos, terneros
	Oxitetraciclina Clorotetraciclina	10-20 mg/kg	
URSS	Penicilina Oxitetraciclina Clorotetraciclina	15-20 mg/kg	Aves de corral, cerdos, terneros ^a , animales de interés en peletería

^a Utilización limitada.

Anexo 2

**LOS ANTIBIOTICOS EN LA CONSERVACION
DE LOS ALIMENTOS :
SINOPSIS DE LA SITUACION EN ALGUNOS PAISES ***

País	Antibióticos autorizados	Dosis permitidas	Aplicaciones
Argentina	Clorotetraciclina } Oxitetraciclina	5-10 mg/kg	Carne, aves de corral, pescado
Canadá	Clorotetraciclina } Oxitetraciclina	7 mg/kg	Aves de corral
		5 mg/kg	Conservación del pescado en hielo
		10 mg/kg	Filetes de pescado fresco (en soluciones conservadoras)
Estados Unidos de América	Clorotetraciclina } Oxitetraciclina	5 mg/kg	Conservación del pescado en hielo; conservación de ciertos mariscos
	Clorotetraciclina } Oxitetraciclina	7 mg/kg	Conservación de aves de corral en recipientes de hielo triturado
Gran Bretaña	Clorotetraciclina ^a } Oxitetraciclina ^a	5 mg/kg	Pescado crudo
	Nisina ^a	Ilimitada	Queso y ciertos alimentos en conserva
	Nistatina	Sobre la piel pero no en la pulpa	Plátanos
Japón	Clorotetraciclina } Oxitetraciclina	5 mg/kg	Conservación del pescado en hielo; pescados para pasta de pescado; salmón para conservas en lata
Noruega	Clorotetraciclina } Oxitetraciclina	250 mg/kg	Despojos destinados a la alimentación de los visones, en tiempo caluroso
URSS	Clorotetraciclina ^b	5 mg/kg	Conservación del bacalao fresco en hielo durante el transporte

* Los datos del presente cuadro se refieren a la situación existente a fines de 1961.

^a El empleo de estos antibióticos con los fines y en las dosis que se indican ha sido propuesto por la Comisión de Antibióticos del Ministerio de Sanidad, pero no está autorizado todavía.

^b Autorización provisional por un periodo de dos años a partir de 1960.



