

## **Guía para la Industria**

### **Evaluación de la inocuidad de nuevos medicamentos antimicrobianos para animales con respecto a sus efectos microbiológicos en bacterias de importancia en la salud humana**

Este documento discute un enfoque recomendado para evaluar la inocuidad de nuevos medicamentos antimicrobianos para animales con respecto a sus efectos microbiológicos en bacterias de importancia en la salud humana.

Los comentarios o sugerencias respecto a este documento deben enviarse a: División of Dockets Management (HFA 305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Room 1061, Rockville, MD 20852. Todos los comentarios deben ser identificados con el rótulo (Docket) No.98D-1146. Enviar comentarios por vía electrónica a <http://www.regulations.gov/>.

Dirigir las preguntas relacionadas a este documento a Jeffrey M. Gilbert, (HFV-157), Center for Veterinary Medicine, Food and Drug Administration, 7500 Standish Place, Rockville, MD 20855, 240-276-8174, correo electrónico:Jeff.Gilbert@fda.hhs.gov.

Copias adicionales de este documento guía pueden ser solicitadas a Communications Staff (HFV-12), Center for Veterinary Medicine, Food and Drug Administration, 7519 Standish Place, Rockville, MD 20855, y pueden ser vistas en Internet en <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary>.

#### **Declaración de carga pública de acuerdo a la Ley de Simplificación de Procesos Administrativos (Paperwork Reduction Act).**

Conforme a la Ley de Simplificación de Procesos Administrativos de 1995, un conjunto de información debe presentar un número de control OMB válido. El número de control OMB válido para esta recopilación de información es 0910-0522 (vence 30/04/05). El tiempo requerido para completar esta recopilación de información se estima en un promedio de 1.084 horas por respuesta, incluido el tiempo para revisar las instrucciones, buscar en fuentes de datos existentes, recopilar la información necesaria y completar y revisar la recopilación de información.

**Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE.UU.**

**Administración de Medicamentos y Alimentos**

**Centro de Medicina Veterinaria**

**23 de octubre de 2003**

## Tabla de contenidos

I. <u>Introducción</u> .....	2
II. <u>Alcance de la guía</u> .....	3
III. <u>Metodología del análisis del riesgo</u> .....	5
IV. <u>Caracterización del peligro</u> .....	8
V. <u>Análisis cualitativo del riesgo de resistencia antimicrobiana</u> .....	9
A. <u>Análisis de liberación</u> .....	10
B. <u>Análisis de exposición</u> .....	14
C. <u>Análisis de consecuencia</u> .....	20
D. <u>Estimación del riesgo</u> .....	20
VI. <u>Consideraciones para el manejo del riesgo de resistencia antimicrobiana</u> .....	22
VII. <u>Aplicación de estrategias de manejo del riesgo</u> .....	24
VIII. <u>Resumen del proceso de análisis de inocuidad microbiana de los alimentos</u> .....	26
<u>Glosario</u> .....	27
<u>Apéndice A: Clasificación de medicamentos antimicrobianos de acuerdo a su importancia en medicina humana</u> .....	28
<u>Referencias</u> .....	34

## **Evaluación de la inocuidad de nuevos medicamentos antimicrobianos para animales con respecto a sus efectos microbiológicos en bacterias de importancia en la salud humana<sup>1</sup>**

**Esta guía representa la opinión actual de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) sobre este tema. No crea ni confiere ningún derecho para o sobre ninguna persona y no compromete al FDA o al público. Se puede usar un enfoque alternativo si éste cumple los requisitos de las normas y regulaciones correspondientes. Si desea discutir un enfoque alternativo, contacte al personal del FDA responsable por la implementación de esta guía. Si no puede identificar al personal correspondiente, comuníquese al número indicado en la carátula de esta guía.**

### **I. INTRODUCCIÓN**

Antes de aprobar la aplicación de un nuevo medicamento antimicrobiano de uso veterinario, FDA debe determinar si el medicamento es inocuo y efectivo para el uso que se le pretende dar en el animal. La Agencia también debe determinar que el nuevo medicamento antimicrobiano que se pretende administrar a animales productores de alimentos sea seguro con respecto a la salud humana (21 CFR 514.1(b)(8)). FDA considera que un nuevo medicamento antimicrobiano veterinario es “inocuo” si concluye que existe una certeza razonable de que no se causarán daños a la salud humana por el uso propuesto del medicamento en animales productores de alimentos. Este documento ofrece una guía para la industria sobre un posible proceso de evaluación de efectos potenciales del nuevo medicamento antimicrobiano veterinario sobre bacterias que no son el blanco para el medicamento como parte del proceso de aplicación del nuevo medicamento veterinario.

Esta guía delinea un enfoque de evaluación del riesgo para evaluar la inocuidad microbiana de alimentos de los nuevos medicamentos antimicrobianos veterinarios. Dentro del contexto de la evaluación del riesgo, los patrocinadores disponen de muchos mecanismos posibles para abordar el desarrollo de la resistencia antimicrobiana resultante del uso de nuevos medicamentos antimicrobianos veterinarios en animales productores de alimentos. Para caracterizar la inocuidad microbiana en los alimento del medicamento, el

---

<sup>1</sup> Esta guía ha sido preparada por la División de Seguridad Alimentaria Humana, Oficina de Evaluación de Nuevos Medicamentos Veterinarios, Centro de Medicina Veterinaria (CVM) de la Administración de Alimentos y Medicamentos.

patrocinador puede presentar un proceso alternativo que sea más apropiado para las condiciones de uso del medicamento.

Los documentos guía del FDA, incluida esta guía, no establecen responsabilidades jurídicas. En cambio, las guías describen las consideraciones actuales de la Agencia sobre un tema y deben considerarse únicamente como recomendaciones, salvo que se citen requisitos regulatorios o estatutarios específicos. El uso de la palabra “*debería*” en las guías de la Agencia implica una sugerencia o recomendación, no un requisito.

## II. ALCANCE DEL DOCUMENTO GUIA

Como parte del proceso de evaluación de inocuidad previo a la aprobación, FDA intenta considerar el impacto potencial en la salud humana de todos los usos de todas las clases de nuevos medicamentos antimicrobianos de uso veterinario que se pretende usar en animales productores de alimentos. El alcance de este documento es una evaluación del efecto de la transmisión de bacterias de origen alimentario de importancia para la salud humana a través del consumo de productos alimenticios derivados de animales. Aunque el enfoque primordial del FDA será en los patógenos de origen animal, también otras bacterias (entéricas, gastrointestinales) pueden ser consideradas cuando se juzgue necesario.

En la presente guía se ofrece aclaración adicional referente a las consideraciones de inocuidad microbiana de los alimentos que deberían abordarse y los nuevos medicamentos veterinarios en investigación (investigational new animal drugs, INAD) o nuevas aplicaciones de medicamentos veterinarios (new animal drug applications, NADA) descritos por la guía. Este documento se enfoca en la preocupación de que la utilización de nuevos medicamentos antimicrobianos para uso veterinario en animales productores de alimentos resultará en el surgimiento y selección de bacterias con resistencia antimicrobiana de origen alimentario que impacten en la salud humana de manera adversa.

**Nota:** Efectos de residuos de medicamentos en la microflora intestinal humana: Los residuos de medicamentos antimicrobianos presentes en alimentos provenientes de animales productores de alimentos pueden causar efectos adversos en la ecología de la microflora intestinal de los consumidores.<sup>1, 2</sup> Por más información sobre los requisitos relacionados a estos efectos, referirse a la Guía para la Industria del FDA No. 52 titulada “Assessment of the Effects of Antimicrobial Drug Residues from Food of Animal Origin on the Human Intestinal Flora” (Evaluación de los efectos de residuos de medicamentos antimicrobianos en alimentos de origen animal en la flora intestinal humana).

FDA cree que la exposición humana a través de la ingestión de bacterias con resistencia antimicrobiana proveniente de alimentos derivados de animales representa la vía más significativa para la exposición

humana a bacterias que han surgido o han sido seleccionadas como consecuencia de medicamentos antimicrobianos utilizados en animales.

Este enfoque de evaluación de riesgo es recomendado para todos los usos de todos los nuevos medicamentos antimicrobianos veterinarios en animales productores de alimentos; sin embargo, se alienta a los patrocinadores de las aplicaciones descritas a continuación a consultar con FDA para decidir si el enfoque de evaluación de riesgo es recomendado para su aplicación.

1. **Ciertos NADAs suplementarios:** La información de inocuidad microbiana de los alimentos no se requiere generalmente para los NADAs suplementarios de Categoría I (21 CFR 514.106(b)(1)). Estos suplementos en general no requieren una reevaluación de ninguno de los datos de inocuidad o eficacia de la aplicación original. Sin embargo, se podría requerir información para ciertas NADAs suplementarias de Categoría II (21 CFR 514.106(b)(2)). Estos suplementos pueden requerir una reevaluación de determinados datos de inocuidad o eficacia en la aplicación original.
2. **NADAs para combinaciones de medicamentos antimicrobianos:** La información de inocuidad microbiana de los alimentos normalmente no se necesitaría para las combinaciones de medicamentos antimicrobianos según se define en la Sección 512(d) de la Ley (21 U. S. C. 360b (d)), según fuera enmendada por la Ley de Disponibilidad de Medicamentos Veterinarios (Animal Drug Availability Act, ADAA) de 1996. La inocuidad microbiana de los alimentos sería evaluada generalmente como parte de los NADAs para las drogas antimicrobianas individuales que son parte de la combinación. Sin embargo, en ciertas circunstancias puede solicitarse la información para aplicaciones de medicamentos para combinaciones de medicamentos antimicrobianos.
3. **NADAs abreviados (genéricos):** La información de inocuidad microbiana de los alimentos no se necesitaría para nuevas aplicaciones de medicamentos veterinarios abreviados (abbreviated new animal drug applications, ANADA) conforme a la sección 512(b) (2) de la Ley, para copias genéricas de nuevos medicamentos antimicrobianos veterinarios aprobados. La información de inocuidad microbiana de los alimentos sería necesaria para suplementos que agregan condiciones de uso a los ANADAs aprobados.

### III. METODOLOGÍA DE ANÁLISIS DE RIESGO

Este documento de orientación delinea un método de análisis de riesgo y describe su aplicación como un proceso para evaluar la inocuidad de alimentos para consumo humano respecto de los efectos microbiológicos potenciales de nuevos medicamentos antimicrobianos de uso veterinario en bacterias de origen alimentario de importancia para la salud humana. El patrocinador de un nuevo medicamento antimicrobiano de uso veterinario puede utilizar esta guía y la metodología descrita en la presente para desarrollar una evaluación de riesgo cualitativa como parte de la evaluación de inocuidad previa a la aprobación de un nuevo medicamento veterinario. Es importante tener en cuenta que el patrocinador tiene la libertad de demostrar la seguridad del producto de medicamento propuesto de otras maneras.

En esta guía se describe el pensamiento actual del FDA con relación al enfoque cualitativo del análisis de riesgo, especialmente cuando puede existir una falta sustancial de información.. FDA no intenta excluir una evaluación de riesgo cuantitativa a favor de un proceso cualitativo. Más aún, FDA alienta a los patrocinadores a buscar datos y modelar enfoques que puedan perfeccionar y mejorar el enfoque y las suposiciones incorporadas en este proceso de evaluación de riesgo.

Si el patrocinador opta por utilizar este proceso o uno similar, FDA recomienda que la evaluación sea enviada al archivo de INAD con datos de respaldo como un componente de la sección técnica de Inocuidad de los Alimentos Humanos, o que se incluya en el NADA como parte de la solicitud del patrocinador conforme a 21 CFR 514.1(b)(8). Los resultados de esta evaluación de riesgo pueden ayudar a estimar el riesgo general, llevando a una decisión informada de manejo de riesgo. La evaluación de toda la información disponible presentada en respaldo al NADA puede resultar en acciones que van desde la aprobación del nuevo medicamento veterinario al rechazo de la solicitud del mismo. El resto del documento proporciona una guía sobre este método de análisis de riesgo.

#### A. Antecedentes:

El proceso de análisis de riesgo descrito en este documento se basa en el proceso descrito por el Grupo Ad Hoc Group sobre la Resistencia a Productos Antimicrobianos de la Office International des Epizooties (OIE).<sup>3</sup> La metodología de análisis de riesgo de la OIE está adecuada para abordar la resistencia a antimicrobianos en animales e incluye la identificación del peligro, el análisis del riesgo, manejo del riesgo y la comunicación del riesgo. Aunque el enfoque de la OIE difiere organizativamente del paradigma de análisis de riesgo descrito por la Academia Nacional de Ciencias / Consejo Nacional de Investigación (Academy of Science/National Research Council, NAS /NRC), el proceso del OIE incluye pasos similares para describir la evaluación de; riesgo<sup>4</sup>

El proceso de evaluación de riesgo descrito en esta guía está compuesto por una caracterización del peligro, un análisis de liberación, un análisis de exposición, un análisis de consecuencias y una

estimación del riesgo (Ver figura 1). La estimación del riesgo integra los componentes de la evaluación en una conclusión global, proporcionando una indicación cualitativa del riesgo potencial a la salud humana del nuevo medicamento antimicrobiano veterinario propuesto. FDA entonces utiliza la clasificación de estimación del riesgo general, junto con otros datos relevantes e información presentada en apoyo a la NADA, para determinar si el medicamento puede ser aprobado bajo condiciones específicas de manejo de riesgo.

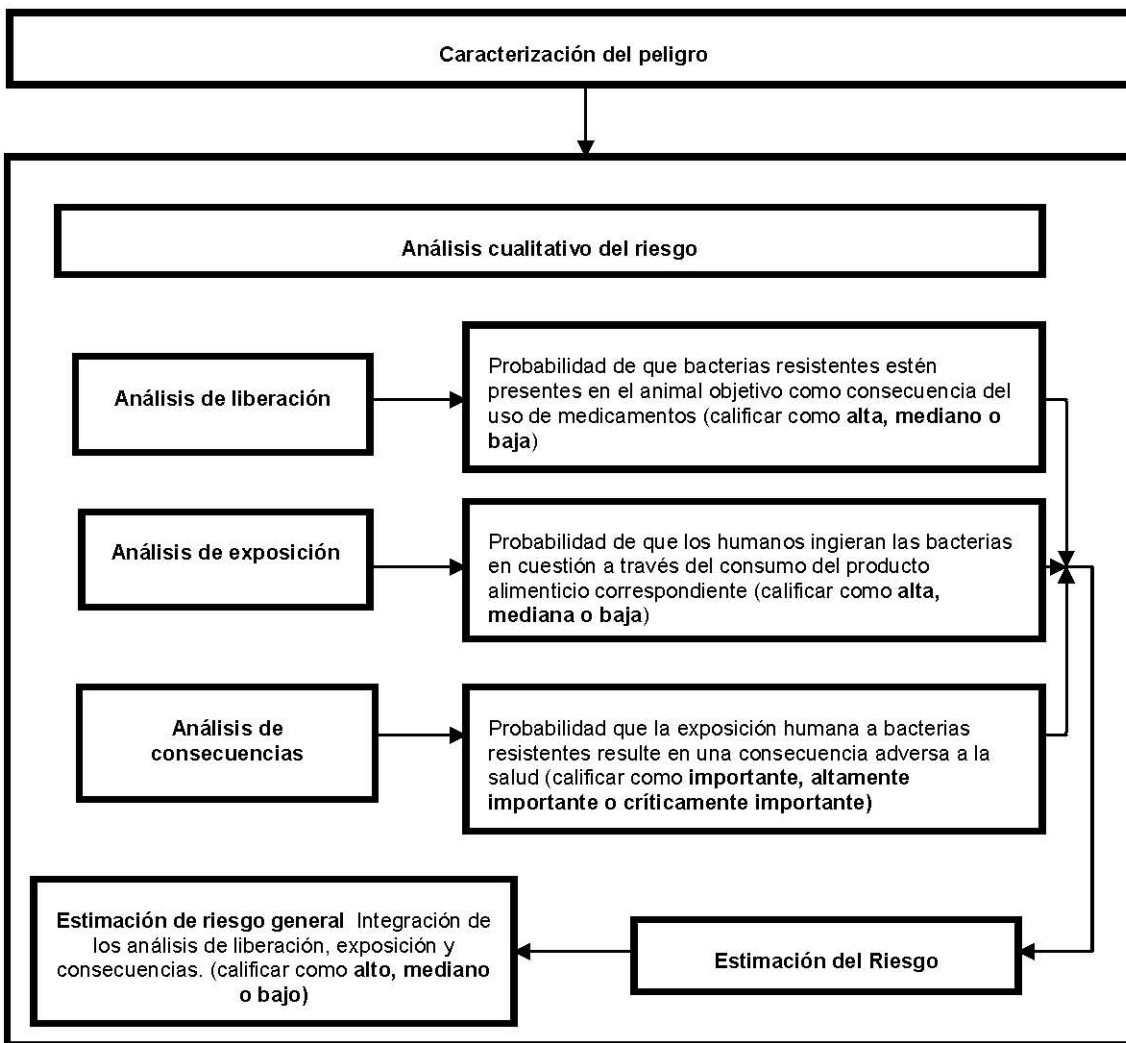


Figura 1: Componentes de una evaluación cualitativa del riesgo de resistencia antimicrobiana

**B. Definiciones:**

1. Peligro: Enfermedad humana provocada por bacterias resistentes a antimicrobianos, atribuible a un alimento de origen animal y tratado con el medicamento antimicrobiano de uso humano de interés.
2. Agente de peligro: Bacterias resistentes productoras de enfermedades transmitidas por los alimentos de importancia para la salud humana, que se encuentra en o sobre de un animal destinado a la producción de alimentos, como consecuencia del uso propuesto de un nuevo medicamento antimicrobiano veterinario.
3. Riesgo: La probabilidad de que una enfermedad humana de origen alimentario sea causada por una bacteria resistente a antimicrobianos, sea atribuible a un producto alimentario de origen animal y sea tratada con el medicamento antimicrobiano de uso humano de interés.

La preocupación fundamental del FDA es la disminución o pérdida de efectividad de medicamentos antimicrobianos en humanos como consecuencia de la exposición humana a bacterias resistentes a través de la ingestión de productos alimenticios derivados de animales. Al FDA le preocupa la gama de efectos perjudiciales que las bacterias resistentes a productos antimicrobianos puedan tener en la salud humana. Estos efectos incluyen, pero no están limitados, a la, duración más prolongada de la enfermedad, fracaso en el tratamiento y la pérdida de opciones terapéuticas. Debido a las dificultades asociadas con la medición de pérdida de efectividad, el proceso de evaluación de riesgo descrito en este documento guía estima la probabilidad de la ocurrencia del peligro.

**C. Fuentes de datos / calidad de datos:**

Puede utilizarse una variedad de materiales para apoyar la evaluación de inocuidad microbiana en alimentos. Estos materiales deben cumplir con los estándares del FDA para datos utilizados para respaldar una aprobación. Los patrocinadores pueden considerar:

1. Generar los datos necesarios a través de la realización de estudios prospectivos. FDA recomienda que los patrocinadores se refieran al 21 CFR Parte 58 para requisitos relativos a las Buenas Prácticas de Laboratorio para la conducción de estudios no clínicos de laboratorio.
2. La presentación de literatura actual y pertinente (incluida literatura publicada y evaluada por expertos). FDA recomienda que los patrocinadores se refieran a la Guía para la Industria No. 106, “The Use of Published Literature in Support of New Animal Drug Approval” (El uso de literatura publicada para respaldar la aprobación de nuevos medicamentos veterinarios) para obtener orientación sobre el uso de la literatura publicada.



#### IV. CARACTERIZACIÓN DEL PELIGRO

**Nota:** Antes de iniciar y presentar la evaluación del riesgo, FDA recomienda que los patrocinadores que opten por utilizar este proceso caractericen el peligro, y las condiciones que tienen influencia en la ocurrencia de dicho peligro. CVM conceptualiza la caracterización del peligro de manera distintiva e independiente de la evaluación cualitativa de riesgo y se recomienda que la caracterización de peligro sea presentada al FDA como un documento independiente. Esta presentación permitirá al patrocinador y al FDA determinar la información que debería incluirse en la evaluación de riesgo. Además, en base a la caracterización del peligro, se podrá determinar en ciertos casos que no es recomendable completar la evaluación de riesgo.

El peligro ha sido definido como enfermedad humana provocada por bacterias resistentes a antimicrobianos, atribuible a un producto alimentario de origen animal y tratado con el medicamento antimicrobiano de uso humano de interés.

FDA recomienda que los patrocinadores aborden la etapa de caracterización de peligro de la evaluación de riesgo presentando información referente a las propiedades químicas, bioquímicas, microbiológicas y físicas del nuevo medicamento antimicrobiano veterinario que trata los efectos desencadenantes del medicamento. Esta información puede incluir, pero no debe limitarse a lo siguiente:

##### A. Información específica del medicamento:

Nombre químico y estructura

1. Clase de medicamento antimicrobiano (ej: macrólido)
2. Mecanismo (ej: inhibidor de síntesis de proteínas) y tipo de acción (ej: bactericida vs. bacteriostático)
3. Espectro de actividad (ej: gram-positivo, gram-negativo, amplio espectro o espectro reducido, etc.)
4. La metodología estándar de los estudios de susceptibilidad antimicrobiana y los datos específicos de susceptibilidad (ej.: datos de concentración inhibitoria mínima (MIC) y concentración bactericida mínima (MBC) pertinente a las bacterias apropiadas de importancia en la salud humana). FDA recomienda que si el patrocinador no usa métodos estandarizados de prueba de susceptibilidad, debería incluir una descripción detallada del o de los métodos de prueba de susceptibilidad antimicrobiana utilizados para determinar la susceptibilidad de aislamientos bacterianos de importancia y el o los motivos por el cambio necesario. Los métodos deberían incluir organismo(s) de control de calidad, el esquema de dilución utilizado y la fuente del criterio de interpretación para

aislamientos humanos o veterinarios. Los métodos pueden incluir citas, cuando existan, de estándares de laboratorio pertinentes tales como del Comité Nacional de Normas Clínicas de Laboratorio (National Committee on Clinical Laboratory Standards, NCCLS). Se podrán obtener directrices sobre las pruebas de susceptibilidad de fuentes reconocidas tales como los documentos del NCCLS.

5. La importancia relativa del medicamento en la medicina humana (ver Apéndice A).

B. Información sobre la resistencia bacteriana:

Teniendo en cuenta las especies animales blanco a ser tratadas con el medicamento, las condiciones del uso veterinario que se pretende dar al medicamento y las propiedades antimicrobianas del medicamento en cuestión, FDA recomienda que el patrocinador identifique:

1. Especies y cepas bacterianas para las que la adquisición de resistencia pueda tener consecuencias potenciales en la salud humana.
2. Determinantes de resistencia conocidos o mecanismos asociados con el o los medicamentos de interés. FDA recomienda que se identifique la información que describe las similitudes de fenotipo y genotipo con los determinantes de resistencia en otras bacterias de origen alimentario de importancia para la salud humana.

C. Falta de información y ciencia emergente: El patrocinador o FDA pueden identificar falta de información y áreas de ciencia emergente que pueden ser relevantes a la evaluación de inocuidad microbiana de los alimentos para las condiciones de uso propuestas.

## V. ANALISIS CUALITATIVO DE RIESGO

**Nota:** Después de presentar y analizar la caracterización del peligro, y antes de completar la evaluación de riesgo, el patrocinador puede consultar con FDA sobre las recomendaciones de información adicional para completar la evaluación de riesgo.

El método de la OIE se describe a continuación en formato simplificado. El enfoque de evaluación de riesgo está compuesto por un análisis de liberación, un análisis de exposición, un análisis de consecuencia y una estimación del riesgo (referirse a la Figura 1).

FDA recomienda que los patrocinadores adapten y expandan su evaluación de riesgo para ajustarse a las relaciones exclusivas que puedan existir entre un nuevo medicamento antimicrobiano veterinario, el o los microbios afectados, la o las condiciones de uso y otros parámetros que puedan afectar potencialmente la

salud humana. El proceso de evaluación que se describe a continuación resultará en una estimación general del nivel de preocupación (estimación de riesgo) asociada con la emergencia o la selección de bacterias resistentes como consecuencia del uso propuesto de medicamentos en animales. Este proceso puede ayudar a guiar la selección apropiada de los pasos de manejo del riesgo.

**Nota:** FDA pretende determinar las condiciones de uso apropiadas u otros pasos de gestión de riesgo en base a sus propios análisis y consideraciones de la aplicación del nuevo medicamento de uso veterinario en su totalidad, incluida cualquier evaluación de riesgo presentada por el patrocinador como parte de la aplicación.

#### A. Análisis de liberación

El análisis de liberación estima la probabilidad de que el uso propuesto del nuevo medicamento antimicrobiano de uso veterinario en animales productores de alimentos resulte en la emergencia o selección de bacterias resistentes en el animal.

##### 1. Definición de los márgenes del análisis de liberación:

Los márgenes del análisis de liberación se extienden desde el punto en que se administra el nuevo medicamento antimicrobiano veterinario al animal productor de alimentos, hasta el punto en que el animal es llevado a faenar o se recoge el alimento de origen animal.

Para el propósito de esta guía, FDA se enfoca en el animal productor de alimentos como la fuente de exposición humana al agente de peligro. La exposición humana al agente de peligro debe considerarse en el análisis de exposición.

##### 2. Los factores que pueden considerarse en el análisis de liberación son los siguientes:

Se sugiere considerar un número relevante de factores al completar el análisis de liberación. Estos factores incluyen factores que también se consideran como parte de la etapa de caracterización del peligro que se describió anteriormente.

**Nota:** Después de presentar la caracterización del peligro, el patrocinador puede consultar al FDA para determinar los factores específicos más relevantes a las condiciones propuestas de uso del nuevo medicamento antimicrobiano de uso veterinario en cuestión.

Para poder evaluar las consideraciones específicas pertinentes al medicamento y sus condiciones de uso propuestas, el patrocinador o FDA pueden considerar factores que no se indican a continuación. La significancia relativa a cualquier factor en particular puede variar dependiendo de la aplicación específica del nuevo medicamento antimicrobiano de uso veterinario en consideración. Por lo tanto, al determinar la

clasificación final de análisis de liberación, algunos factores pueden portar mayor peso que otros. FDA recomienda que los factores considerados en el análisis de liberación incluyan los listados a continuación. Sin embargo, otros factores también pueden ser de importancia. FDA recomienda que éstos estén claramente definidos y respaldados.

a. Descripción del producto:

- Formulación del producto (ingredientes activos e inactivos)
- Información sobre las condiciones de uso propuestas, incluyendo:
  - Vía de administración (ej.: inyectable, agua, alimento)
  - Régimen de dosis
  - Indicación de producto propuesta
  - Especies animales que configuran el objetivo propuesto
  - Período de resguardo propuesto

b. Descripción de la droga del medicamento:

- Clase de medicamento antimicrobiano (ej.: macrólido)
- Nombre químico, número de CAS y estructura

c. Mecanismo y tipo de acción antimicrobiana:

- Información específica referente a los mecanismos antimicrobianos (ej.: inhibidor de síntesis de proteínas)
- Tipo de acción (ej.: acción bactericida vs. bacteriostática)

d. Espectro de actividad:

- Información general (ej.: activo contra gram-positivo, gram-negativo, amplio espectro o espectro reducido, etc.)
- Datos específicos de susceptibilidad (ej.: información de concentración mínima inhibitoria (MIC) y concentración mínima bactericida (MBC, por sus siglas en inglés) relativa a las bacterias de origen alimentario de importancia para la salud humana)

e. Farmacocinética/farmacodinamia del medicamento:

- Absorción, distribución, metabolismo y eliminación del medicamento en el animal objetivo
- Datos o estimación del medicamento antimicrobiano activo en el contenido colónico

- Efectos adicionales tales como efectos de primera exposición, efectos post-antibióticos, efectos sub-MIC, etc.
  - Farmacodinamia, tales como la concentración y/o efectos dependientes del tiempo, etc.
- f. Mecanismos de resistencia y genética: FDA recomienda que el patrocinador proporcione información sobre el o los mecanismos y las bases genéticas de desarrollo de resistencia incluyendo:
- Mecanismo(s) conocido(s) de resistencias en patógenos animales y humanos (ej.: inactivación antimicrobiana, alteración del blanco del medicamento, ingreso reducido, eflujo del medicamento antimicrobiano, etc.)
  - Ubicación de determinantes de resistencia (ej.: mediados por plásmidos vs. cromosomales, presentes en transposones, integrones o fagos).
- g. Ocurrencia y velocidad de transferencia de determinantes de resistencia: FDA recomienda que el patrocinador proporcione información referente a si los determinantes de resistencia son transferibles, y de ser así, a qué velocidad. Las preguntas relevantes pueden incluir, sin limitarse, a las siguientes:
- ¿Pueden transferirse los determinantes de resistencia entre bacterias por transformación, transducción, conjugación o transposición? De ser así, ¿a qué velocidad?
  - Si ocurre la resistencia por mutación puntual, ¿a qué velocidad ocurre la mutación puntual?
- h. Presión de selección de resistencia: FDA recomienda que el patrocinador proporcione información que ayude a caracterizar la magnitud relativa de la presión de selección de resistencia que pueda existir para un uso en particular del medicamento en cuestión. La información pertinente puede incluir:
- Información sobre otros productos antimicrobianos que puedan causar una co-selección de resistencia
  - Información sobre resistencia cruzada a otros medicamentos antimicrobianos aprobados en la medicina veterinaria y humana
  - Consideración del alcance de uso del producto propuesto (ej.: duración de la administración, individuales vs. grupos pequeños vs. rebaños/manadas)
- i. Línea basal de prevalencia de resistencia: FDA recomienda que el patrocinador proporcione información epidemiológica disponible que describa la prevalencia existente de la resistencia al medicamento y/o medicamentos relacionados en patógenos específicos y la flora intestinal comensal. Esto puede obtenerse de datos recién generados o fuentes de información existentes como los datos del Sistema Nacional de Resistencia Antimicrobiana (Antimicrobial Resistance Monitoring System, NARMS), literatura actual u otras fuentes de vigilancia confiables. Si no existe una línea basal de resistencia para el medicamento

antimicrobiano propuesto, los patrocinadores pueden consultar al FDA sobre la recolección o generación de dicha información.

j. Otra información relevante al análisis de liberación:

- Información relevante relativa a la velocidad del desarrollo de resistencia y su reducción después del tratamiento.
- Información o estudios para caracterizar la velocidad de desarrollo de resistencia en bacterias de origen alimentario de importancia para la salud humana después del uso del medicamento bajo las condiciones de uso propuestas.
- Información o estudios para caracterizar la reducción de la resistencia en bacteria de origen alimentario de importancia para la salud humana después de finalizar el tratamiento. Es de particular interés la información relativa del intervalo de tiempo que transcurre después de la administración de la droga hasta el tiempo más cercano (administración post-medicamento) en el que el animal es llevado a faenar.

3. Resumen del análisis de liberación:

FDA recomienda que el patrocinador caracterice de manera cualitativa todos los factores relevantes al análisis de liberación en base a la información de respaldo. Recomendamos que esta caracterización incluya una estimación de si cada factor tendría una probabilidad alta, mediana o baja de favorecer emergencia de resistencia. Por ejemplo, el espectro de actividad del medicamento puede clasificarse como alto por favorecer una emergencia de resistencia o selección si el nuevo medicamento veterinario en cuestión selecciona fácilmente mutaciones que confieren resistencia; por el contrario, la farmacodinamia puede clasificarse como baja con respecto al impacto en la resistencia si el medicamento no ingresa en el tracto intestinal del animal blanco a concentraciones que muestren tener un efecto en el desarrollo de resistencia, etc. Estas clasificaciones entonces serían integradas en una clasificación general del análisis de liberación alta, mediana o baja. FDA recomienda que el patrocinador proporcione un análisis detallado de las conclusiones y que presente las conclusiones en formato de resumen (ver Tabla 1).

**Nota:** Si no se dispone de información suficiente sobre un factor, o la misma no ha sido generada para la evaluación, se asumirá la estimación más conservadora (alta) del factor específico.

**Tabla 1: Tabla de ejemplo para compaginar y resumir la interpretación de factores relevantes considerados al completar el análisis de liberación**

<b>Parámetros relevantes</b>	<b>Medida en la que los factores relevantes favorecen la emergencia de resistencia</b>	<b>Liberación<sup>2</sup> alta (A), mediana (M), baja (B)</b>
	<b>Comentarios/conclusiones acerca de los factores</b>	
<b>Mecanismo de actividad</b>		
<b>Espectro de actividad</b>		
<b>Farmacocinética</b>		
<b>Farmacodinamia</b>		
<b>Mecanismo(s) de resistencia</b>		
<b>Transferencia de resistencia</b>		
<b>Presión de selección</b>		
<b>Otros factores<sup>1</sup></b>		

<sup>1</sup>Se pueden identificar otros factores que se consideren importantes para la evaluación. Después de presentar la caracterización del peligro, el patrocinador puede consultar con FDA acerca de los factores adicionales antes de completar la evaluación.

<sup>2</sup>Posibilidad de favorecer la liberación de bacterias resistentes.

#### 4. Conclusión del análisis de liberación:

El resultado del análisis de liberación tiene la intención de estimar la probabilidad de que surja o se seleccionen bacterias resistentes como consecuencia del uso del medicamento propuesto en animales. FDA recomienda que el patrocinador utilice las conclusiones obtenidas de evaluar todos los factores pertinentes para deducir una clasificación general cualitativa para el análisis de liberación. Esta conclusión general puede expresarse en términos de probabilidad alta, mediana o baja de que surjan bacterias resistentes de origen alimentario en animales como consecuencia del uso propuesto del medicamento.

#### B. Análisis de exposición:

El análisis de exposición describe la probabilidad de exposición humana a bacterias de origen alimenticio de importancia para la salud humana a través de vías de exposición específicas, en este caso productos

alimentarios derivados de animales. El análisis de exposición debe proporcionar una estimación cualitativa de la probabilidad de que esta exposición ocurra.

El dividir el análisis cualitativo de riesgo en componentes de “liberación” y “exposición” ubica naturalmente y eficazmente al animal y al tratamiento en el “componente de análisis de liberación”, y la cadena alimenticia y factores humanos dentro del “componente de análisis de exposición”. FDA reconoce que pueden existir muchos factores que afecten las bacterias de interés entre el momento en que los animales se llevan a la faena (o se recolecta el alimento derivado de animales) y el momento en que se consume el producto alimenticio final.

**Nota:** Para los fines de este análisis cualitativo de riesgo, FDA asume que la probabilidad de que las bacterias en o sobre el animal durante la faena puedan utilizarse como una estimación de la probabilidad de exposición humana a dicha especie de bacteria en el producto alimenticio derivado de dicho animal.

FDA reconoce que la exposición humana a bacterias resistentes a antimicrobianos de origen alimentario es compleja y muchas veces involucra las contribuciones de otras fuentes de exposición (ej.: contacto directo entre animales y humanos, introducción de bacterias y determinantes resistentes al medio ambiente). Sin embargo, FDA considera que evaluar la seguridad de un nuevo medicamento antimicrobiano de uso veterinario en cuanto a la vía de exposición más significativa (ej.: a través de alimentos) es la mejor manera de evaluar cualitativamente el riesgo del uso del medicamento antimicrobiano en animales productores de alimentos. Las incertidumbres referentes a la contribución de otras vías de exposición pueden ser consideradas durante el desarrollo de las estrategias apropiadas de manejo del riesgo.

#### 1. Factores a considerar en el análisis de exposición:

La evaluación de exposición es independiente del uso del medicamento antimicrobiano a analizarse y puede ser estimada considerando la cantidad relativa de contaminación bacteriana pertinente del producto alimenticio y la cantidad relativa del producto alimenticio consumido por humanos. Aunque se reconoce que otros factores tales como las prácticas de preparación de alimentos pueden afectar la exposición, las dos consideraciones previas tienen la intención de brindar una indicación cualitativa de la probabilidad de exposición humana a bacterias de origen animal de importancia para la salud humana. Se pueden presentar datos de investigación actuales apropiados tanto para la contaminación del producto alimenticio como del consumo para respaldar una clasificación cualitativa de la probabilidad de exposición humana a las bacterias específicas a través de un producto alimenticio en particular.

FDA recomienda que el patrocinador deduzca la clasificación del análisis de exposición mediante la integración de la clasificación de la probabilidad de la exposición humana (a través del alimento) a las bacterias en cuestión con la clasificación de consumo del producto alimenticio derivado de animales. La



probabilidad cualitativa debe expresarse en términos de alta, mediana o baja, según se analiza a continuación.

2. Ejemplo de proceso para estimar la exposición de un agente peligroso:

**Nota:** La información específica proporcionada en las tablas de esta sección es solo para propósitos ilustrativos. Los patrocinadores pueden hacer referencia a una variedad de fuentes de información que caractericen mejor la exposición humana a bacterias de importancia para la salud humana a través de alimentos derivados de animales. FDA recomienda que los patrocinadores hagan referencia a los datos disponibles más confiables y actuales al momento en que se lleva a cabo la evaluación para su producto.

FDA considera que el concepto de clasificación cualitativa de contaminación bacteriana de la manera descrita es consistente con el proceso general delineado de análisis de riesgo. Además, FDA cree que la incidencia de contaminación de carcasas es un factor relevante en la estimación de la probabilidad de exposición de humanos a bacterias de origen alimentario. Para el fin de este análisis de riesgo, FDA asume que una alta incidencia de contaminación de carcasas es más probablemente que lleve exposición humana a través de los alimentos que una baja incidencia de contaminación de carcasas. Con base a esta suposición, FDA considera que es apropiado clasificar la contaminación cualitativamente como alta, mediana o baja.

**Consumo de productos alimenticios:** Como un ejemplo de datos de consumo de productos alimenticios, se ofrece la información de consumo de carne per capita en la Tabla 2. Los datos presentados corresponden al año 2001 y fueron publicados por USDA Economic Research Service (Servicio de Investigación Económica del Departamento de Agricultura de los EE.UU.). FDA recomienda que el patrocinador haga referencia a este tipo de información cuando complete el análisis de riesgo para su producto. Se deberá usar la información disponible más reciente para la evaluación. Las clasificaciones cualitativas provistas en la Tabla 2 son ilustrativas y representan la clasificación relativa de consumo de los productos indicados para el año 2001.

**Tabla 2: Datos de consumo per cápita para carnes rojas, aves, pescados y mariscos para el año 2001.**

Producto	Consumo per cápita* (libras per cápita por año)	Clasificación cualitativa**
Bovinos	62.9	Alta
Pollo	53.9	Alta
Cerdo	46.7	Alta
Pescado y mariscos	15.2	Mediana
Pavo	13.7	Mediana
Ovinos	0.8	Baja
Ternera	0.5	Baja
Total carnes	193.7	

\*Del Servicio de Investigación Económica del Departamento de Agricultura de EE.UU. (USDA Economic Research Service)<sup>5</sup>; peso sin hueso, recortado (comestible).

\*\*Clasificación cualitativa basada en la proporción relativa del consumo total per cápita de carne que es atribuible a cada producto cárnico individual.

**Contaminación de productos alimenticios:** FDA recomienda que el patrocinador haga referencia a los datos de contaminación de productos alimenticios cuando complete el análisis de riesgo para su producto. Se deberá usar la información más reciente para la evaluación. La clasificación cualitativa relativa del nivel de contaminación entre varios productos alimenticios Alta (> 25%), Mediana (5–25%), Baja (< 5%), es una clasificación general propuesta aquí solamente con fines ilustrativos y puede estar sujeta a modificación para reflejar apropiadamente la información más actual.

Para fines ilustrativos, las Tablas 3 y 4 presentan los índices de contaminación por *Salmonella* y *Campylobacter* en varios productos alimenticios derivados de animales.

**Tabla 3. Prevalencia de la contaminación por *Salmonella* de varios productos alimenticios derivados de animales y las clasificaciones cualitativas de contaminación.**

Producto	Línea basal de prevalencia (%) <sup>1</sup>	Prevalencia en el año calendario 2001 (%) <sup>1,2</sup>	Clasificación cualitativa <sup>3</sup>
Pavo molido	49.9	26.2	Alta
Pollo molido	44.6	19.5	Mediana
Pollo	20.0	11.9	Mediana
Cerdo	8.7	3.8	Baja
Bovino molido	7.5	2.8	Baja
Vacas/toros	2.7	2.4	Baja
Novillo/ternero	1.0	0.6	Baja

<sup>1</sup>Según se informa en USDA/FSIS *Progress Report on Salmonella Testing of Raw Meat and Poultry Products, 1998-2001*<sup>6</sup> (Informe de progreso sobre pruebas de *Salmonella* en carnes crudas, y productos avícolas 1998-2001).

<sup>2</sup>Datos de prevalencia para el año calendario 2001 para los establecimientos de faena de todos los tamaños y establecimientos que producen productos molidos crudos.

<sup>3</sup>La clasificación cualitativa relativa del nivel de contaminación entre varios productos alimenticios Baja (< 5%), Mediana (5–25%), Alta (> 25%), es una clasificación general propuesta aquí solamente con fines ilustrativos y puede estar sujeta a modificación para reflejar apropiadamente la información más actual.

**Tabla 4. Prevalencia de la contaminación por *Campylobacter* de varios productos alimenticios derivados de animales y las clasificaciones cualitativas provisionales de contaminación.**

Producto	Prevalencia (%) <sup>1</sup>	Clasificación cualitativa <sup>2</sup>
Pavo	90	Alta
Pollo	88	Alta
Pollo molido	60	Alta
Cerdo	32	Alta
Pavo molido	25	Mediana
Novillo/ternero	4	Baja
Vacas/Toros	1	Baja
Bovino molido	0	Baja

<sup>1</sup>Datos de investigaciones realizadas entre 1992 – 1997.<sup>7-14</sup>

<sup>2</sup>La clasificación cualitativa relativa del nivel de contaminación entre varios productos alimenticios Baja (< 5%), Mediana (5–25%), Alta (> 25%) es una clasificación general propuesta aquí solamente con fines ilustrativos y puede estar sujeta a modificación para reflejar apropiadamente la información más actual.

FDA reconoce que los datos de contaminación del año calendario 2001 indicados en la Tabla 3 indican que todos los productos alimenticios se encuentran por debajo de los estándares respectivos de *Salmonella* (es decir, prevalencia de línea basal). Para el propósito del análisis descripto en la presente, FDA ha decidido basar el criterio de contaminación “alta” en el nivel de contaminación más alto informado para *Salmonella* en 2001. Por lo tanto, para el año 2001, una prevalencia de contaminación mayor a 25 por ciento se considera un nivel "alto" de contaminación. Las clasificaciones mediana y baja de contaminación se sitúan en 5 a 25 por ciento y menos de 5 por ciento respectivamente. A efecto de mantener la consistencia, según se describe en la Tabla 4, se puede aplicar la misma clasificación a otras bacterias tales como *Campylobacter*. Los patrocinadores pueden proponer criterios y clasificaciones alternativas, si disponen de datos que respalden su posición.

3. Resumen del análisis de exposición: Clasificar la exposición humana a bacterias de origen animal.

La Tabla 5 describe un posible proceso para estimar la probabilidad de la exposición humana al agente de riesgo mediante el consumo de productos alimenticios derivados de animales.

**Tabla 5: Procesos posibles para la clasificación cualitativa de probabilidades de la exposición humana a bacterias específicas en un producto alimenticio dado.**

	<b>Probabilidad de exposición a bacterias específicas</b>		
	Cantidad de producto alimenticio consumido		
Cantidad de contaminación de producto alimenticio	<b>Alta</b>	<b>Mediana</b>	<b>Baja</b>
<b>Alta</b>	A	A	M
<b>Mediana</b>	A	M	B
<b>Baja</b>	M	B	B

4. Conclusión del análisis de exposición

El resultado del análisis de exposición intenta estimar la probabilidad de que los humanos estén expuestos a agentes de peligro a través del consumo de productos alimenticios derivados de animales. FDA recomienda que el patrocinador use el resultado del proceso de integración descripto en la Tabla 5 para alcanzar una clasificación cualitativa general de una probabilidad alta, mediana o baja de exposición humana al agente de peligro.

## C. Análisis de consecuencia

FDA considera que las consecuencias potenciales de la exposición al agente de peligro definido pueden estimarse cualitativamente considerando la importancia médica humana del medicamento antimicrobiano en cuestión.

Mientras que los agentes antimicrobianos son importantes para el tratamiento de enfermedades infecciosas en humanos, se cree que determinados agentes antimicrobianos son más importantes para el tratamiento de enfermedades infecciosas en humanos que otros. Por lo tanto se asume que las consecuencias para la salud humana asociadas a bacterias que son resistentes a medicamentos de mayor importancia son más significativas que las consecuencias asociadas a bacterias que son resistentes a medicamentos de menor importancia.

FDA recomienda que el patrocinador se refiera al Apéndice A de este documento para evaluar la importancia del medicamento o de la clase antimicrobiana en cuestión para la medicina humana. FDA recomienda que el patrocinador base la conclusión del análisis de consecuencia en la clasificación de importancia para la medicina humana y se exprese como críticamente importante, muy importante o importante. La clasificación se integrará a los resultados de los análisis de liberación y exposición para derivar una estimación del riesgo general según se describe a continuación.

## D. Estimación del Riesgo:

La estimación del riesgo integra los resultados de los análisis de liberación, exposición y consecuencia a una estimación general de riesgo asociada con las condiciones de uso propuestas del medicamento. FDA recomienda que la estimación de riesgo clasifique los medicamentos como de riesgo alto, mediano y bajo. La clasificación de riesgo representa el potencial de impacto adverso en la salud humana debido a la selección o el surgimiento de bacterias de origen alimentario, resistentes a productos antimicrobianos, asociado al uso del medicamento en animales productores de alimentos.

La Tabla 6 ofrece un posible método de integración de los resultados de los análisis de liberación, exposición y consecuencia a una única clasificación de estimación de riesgo. La distribución de las clasificaciones de estimación de riesgo detallada en la Tabla 6 brinda una indicación inicial en cuanto a la integración de las clasificaciones. El perfeccionamiento de la clasificación de estimación del riesgo puede ser apropiado para casos específicos en base a la información disponible.

**Tabla 6.** Posibles resultados de estimación de riesgo con base en la integración de las clasificaciones de los análisis de liberación, exposición y consecuencia

<b>Liberación</b>	<b>Exposición</b>	<b>Consecuencia</b>	<b>Estimación del riesgo</b>
Bajo	Bajo	importante	bajo
Bajo	mediano	importante	bajo
mediano	Bajo	importante	bajo
Bajo	Bajo	altamente importante	bajo
Bajo	Alto	importante	mediano
Alto	Bajo	importante	mediano
mediano	mediano	importante	mediano
mediano	Alto	importante	mediano
Alto	mediano	importante	mediano
Alto	Alto	importante	mediano
Bajo	mediano	altamente importante	mediano
Bajo	Alto	altamente importante	mediano
mediano	mediano	altamente importante	mediano
mediano	Bajo	altamente importante	mediano
mediano	Alto	altamente importante	mediano
Alto	Bajo	altamente importante	mediano
Alto	mediano	altamente importante	mediano
Bajo	Bajo	críticamente importante	Alto
Alto	Alto	altamente importante	Alto
Bajo	mediano	críticamente importante	Alto
mediano	Bajo	críticamente importante	Alto
Bajo	Alto	críticamente importante	Alto
Alto	Bajo	críticamente importante	Alto
mediano	mediano	críticamente importante	Alto
mediano	Alto	críticamente importante	Alto
Alto	mediano	críticamente importante	Alto
Alto	Alto	críticamente importante	Alto

## VI. CONSIDERACIONES DE MANEJO DE RIESGO

Los pasos posibles para el manejo de riesgo abarcan desde negar la aprobación de una solicitud de medicamento (es decir, el medicamento no es seguro o no se demuestra que es seguro) hasta aprobar la solicitud bajo diversas condiciones de uso que aseguren el uso inocuo del producto.

A. Negar la aprobación de una solicitud de medicamento: La Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FFDCA), Sec. 512(d) y las regulaciones promulgadas de acuerdo con la misma (ver 21 CFR 514.111), ofrecen posibles bases para negar la aprobación de la solicitud de un nuevo medicamento veterinario. Las bases estatutarias para negar la aprobación incluyen los resultados de pruebas que demuestran que el medicamento no es inocuo o la determinación de que la información, con respecto a si el medicamento es inocuo, es insuficiente. Por lo tanto, negar la aprobación de solicitud de un medicamento antimicrobiano es un resultado posible de una evaluación integral de inocuidad que puede incluir el proceso de análisis cualitativo de riesgo de resistencia antimicrobiana descrito anteriormente.

B. Aprobación de medicamentos en condiciones de uso inocuo: La aprobación del uso del medicamento bajo aquellas condiciones para las cuales la inocuidad y efectividad ha sido demostrada es otro resultado posible de una evaluación integral de inocuidad que podría incluir el proceso de análisis cualitativo de riesgo de resistencia antimicrobiana descrito anteriormente.

Los medicamentos considerados de alta importancia (con relación al impacto potencial en la salud humana) normalmente estarían asociados a condiciones de uso más restringidas. Los medicamentos considerados de menor importancia normalmente estarían asociados a condiciones de uso menos restringidas en animales productores de alimentos.

C. Los siguientes representan pasos relevantes de manejo del riesgo o condiciones que pueden ser apropiadas en base a los resultados del proceso del análisis cualitativo del riesgo de resistencia antimicrobiana.

1. Limitaciones de estatus de comercialización: Los medicamentos antimicrobianos aprobados para uso veterinario pueden ser comercializados como productos con prescripción (Rx), de venta libre (OTC) o con indicación de uso en alimentos para animales...FDA considera que para ciertos medicamentos antimicrobianos la supervisión veterinaria es crucial para garantizar el uso prudente e inocuo del medicamento antimicrobiano. Por lo tanto, tales medicamentos pueden ser aprobados para uso limitado por, o bajo, la supervisión de un veterinario. Para otros medicamentos antimicrobianos, el requisito para este nivel de supervisión veterinaria puede no estar justificado.
2. Prohibición de uso extra etiqueta: Según lo establecido en 21 CFR 530.21(a)(2), FDA puede prohibir

el uso extra etiqueta en animales productores de alimentos, de un nuevo medicamento o clase de medicamentos veterinarios, si FDA determina que “el uso extra etiqueta del medicamento o la clase de medicamentos presenta un riesgo para la salud pública”. Si existen preocupaciones significativas en cuanto a garantizar la inocuidad del medicamento a la luz del potencial uso extra etiqueta, el mismo puede ser prohibido de acuerdo con los procedimientos descritos en 21 CFR 530.

- Limitaciones del grado de uso: FDA considera que el “grado de uso” es un factor importante a tener en cuenta cuando se determinan las condiciones inocuas de uso para un nuevo medicamento antimicrobiano veterinario. La Tabla 7 presenta un proceso posible para integrar la administración y duración de la administración de un medicamento antimicrobiano en una clasificación cualitativa para el “grado de uso”.

**Tabla 7: Proceso posible para la clasificación (Alto, Mediano, Bajo) del grado de uso de un medicamento antimicrobiano veterinario, en base a la duración y el método de administración.**

Duración de uso	Intención de administración para:		
	Animales individuales	grupos o corrales seleccionados de animales	manadas o rebaños de animales
<b>Corto</b> (<6 días)	<b>B<sup>1</sup></b>	<b>M<sup>2</sup></b>	<b>A<sup>3</sup></b>
<b>Mediano</b> (6-21 días)	<b>B</b>	<b>M</b>	<b>A</b>
<b>Largo</b> (>21 días)	<b>M</b>	<b>A</b>	<b>A</b>

Alcance de uso <sup>1</sup>Bajo, <sup>2</sup>Mediano y <sup>3</sup>Alto

En general, la administración a grupos o corrales de animales se define como administración a un grupo separado de animales dentro de un establo, gallinero/criadero de aves o corral/feedlot, mientras que administración a manadas o rebaños se define como administración a todos los animales dentro de un establo, gallinero/criadero de aves o corral/feedlot. El patrocinador puede usar otra definición de estos términos que refleje mejor las prácticas relevantes, vigentes para la cría de ganado.

D. Los siguientes son ejemplos de pasos adicionales para el manejo del riesgo que pueden estar relacionados con la aprobación de nuevos medicamentos antimicrobianos veterinarios para animales productores de alimentos.



1. Monitoreo post-aprobación: Los nuevos medicamentos antimicrobianos que se intentan usar en animales productores de alimentos pueden estar sujetos a monitoreo a través de un proceso post-aprobación, como por ejemplo, el Sistema Nacional de Monitoreo de Resistencia Antimicrobiana (NARMS, *National Antimicrobial Resistance Monitoring System*).
2. Revisión por un Comité Asesor: Al tomar una decisión de aprobación con relación a medicamentos de la Categoría 1 o Categoría 2 selecta, FDA puede optar por convocar un comité asesor para discutir la solicitud.

FDA entiende que un medicamento antimicrobiano clasificado como de **alto** riesgo puede ser aprobado si, después de evaluar toda la información de respaldo, FDA puede concluir que existe certeza razonable de que no hay daño a la salud humana cuando el medicamento es aprobado bajo restricciones de uso específicas. Tal determinación se realizaría caso a caso y en base a una revisión de la totalidad de la solicitud. Las preocupaciones del FDA relacionadas con medicamentos que se estima pueden plantear alto riesgo, pueden ser mitigadas a través de la introducción de pasos de manejo del riesgo que minimizan el surgimiento o selección de resistencia asociada a cualquier impacto en la salud humana.

FDA entiende que los medicamentos antimicrobianos clasificados como de riesgo **mediano** pueden ser aprobados si, después de evaluar toda la información de respaldo, FDA puede concluir que existe certeza razonable de que no hay daño a la salud humana cuando el medicamento es aprobado bajo específicas restricciones de uso. Interpretar la categoría de los medicamentos de riesgo mediano es más complejo que otras categorías, dado que las conclusiones para los diversos componentes del análisis de riesgo son potencialmente más dispares (es decir, abarcan desde bajo hasta alto). Sin embargo, FDA considera que es apropiado concluir que los medicamentos en esta categoría están relacionados con el nivel de riesgo que es intermedio entre los medicamentos de categoría de riesgo alto y riesgo bajo. Por lo tanto, es consecuente concluir que es posible encontrar una certeza razonable de que tales medicamentos pueden no ser perjudiciales cuando las condiciones de uso son de restricción intermedia. Tal determinación se realiza caso a caso y basándose en una revisión de la totalidad de la solicitud.

FDA cree que puede considerarse la aprobación de un medicamento antimicrobiano catalogado como de **bajo** riesgo si, después de evaluar toda la información de respaldo, FDA puede concluir que existe certeza razonable de que no hay daño a la salud humana cuando el medicamento es aprobado con restricciones específicas de uso. Tal determinación se realizaría caso a caso y basándose en una revisión de la totalidad de la solicitud. Para que un medicamento sea catalogado como de bajo riesgo general, dos de tres componentes principales de evaluación de riesgo deberían clasificarse de riesgo bajo y el tercer componente como moderado. FDA cree que una única clasificación mediana cuando los otros dos componentes de evaluación de riesgo están clasificados bajos no debería incrementar sustancialmente el nivel general de riesgo. Por lo tanto,

combinaciones que involucran dos rangos bajos y uno mediano son consistentes con una estimación de riesgo general bajo.

**VII. Aplicación de Estrategias de Manejo del Riesgo:**

El proceso de integración detallado arriba (Tabla 6) resulta en una estimación de riesgo de que el uso de un nuevo medicamento antimicrobiano veterinario impacte negativamente en la salud humana. El resultado de esta estimación de riesgo (alto, mediano o bajo) puede ser utilizado para ayudar a identificar pasos necesarios para manejar los riesgos asociados con las condiciones de uso propuestas para un nuevo medicamento antimicrobiano veterinario.

A continuación se describen ejemplos de pasos de manejo del riesgo y cómo aplicar los mismos a la gestión del nivel de riesgo estimado. La Tabla 8 contiene tres categorías (1, 2 y 3) que vinculan la estimación general de riesgo del medicamento (es decir, riesgo alto, mediano o bajo) con un conjunto de posibles estrategias de manejo del riesgo. En general, la Categoría 1 incluye aquellos medicamentos clasificados como “alto” en la estimación de riesgo, la Categoría 2 incluye aquellos clasificados como “mediano” y la Categoría 3 incluye aquellos clasificados como “bajo”. Sin embargo, ciertos casos pueden justificar una clasificación alternativa.

**Tabla 8. Ejemplos de pasos de manejo del riesgo potencial relacionados con la aprobación de nuevos medicamentos antimicrobianos veterinarios para animales productores de alimentos basados en el nivel de riesgo (alto, mediano o bajo).**

Condiciones de aprobación:	Categoría 1 (Alto)	Categoría 2 (Mediano)	Categoría 3 (Bajo)
Estatus de comercialización <sup>1</sup>	Rx	Rx/VFD	Rx/VFD/OTC
Uso extra-etiqueta (ELU)	Restricciones ELU	Restringido en algunos casos <sup>3</sup>	ELU permitido
Alcance de uso <sup>2</sup>	Bajo	Bajo, mediano	Bajo, mediano, alto
Monitoreo pos-aprobación (ej.: NARMS)	Si	Si	En ciertos casos
Consideración de revisión por comité asesor	Si	En ciertos casos <sup>3</sup>	No

<sup>1</sup>Receta (Rx), Indicación de Uso en Alimento Veterinario (VFD), Venta Libre (OTC)

<sup>2</sup>Vea la caracterización del alcance de uso en la Tabla 7

<sup>3</sup>Estos pasos de manejo del riesgo pueden ser apropiados para ciertos medicamentos de la Categoría 2 que fueron clasificados como críticamente importantes para el análisis de consecuencias y clasificados como “alto” para el análisis de liberación o de exposición.

Como se presenta en la Tabla 8, los medicamentos en la Categoría 1 están asociados a una clasificación de riesgo alto y normalmente deberían estar sujetos a las condiciones de uso más restrictivas. Los medicamentos de la Categoría 3 tienen la clasificación de riesgo más baja y normalmente deberían estar sujetos a las limitaciones mínimas. Los medicamentos de la Categoría 2, de clasificación intermedia de riesgo para la salud humana, normalmente estarían sujetos a limitaciones intermedias entre las Categorías 1 y 3. Los medicamentos de Categoría 2 (según descripción en la Tabla 8) incluyen varias condiciones de aprobación que pueden o no aplicarse a todos los medicamentos en la categoría. Por ejemplo, la tabla indica que las restricciones que limitan el uso extra etiqueta pueden considerarse para ciertos medicamentos de la Categoría 2.

Las condiciones detalladas para una determinada categoría en la Tabla 8 tienen la intención de dar un ejemplo de las condiciones de uso o limitaciones que FDA puede esperar que estén asociadas a un medicamento en esa categoría. Sin embargo, la resolución final sobre la posibilidad de aprobación de un nuevo medicamento antimicrobiano veterinario dependerá de la consideración de toda la información disponible para la solicitud de aprobación del medicamento en cuestión. FDA puede determinar que un medicamento propuesto puede ser aprobado bajo condiciones de uso/limitaciones alternativas propuestas por el patrocinador, si éste aporta la información adecuada para respaldar la inocuidad del medicamento en tales condiciones.

### **VIII. Resumen del proceso de evaluación de la inocuidad microbiana de alimentos**

FDA recomienda que el patrocinador opte por el uso de este proceso:

- Preparar una caracterización del peligro (descrito en las páginas 7 y 8) y presentar la caracterización al FDA para su revisión.
- Después de la revisión de la caracterización del peligro, FDA y el patrocinador pueden discutir si es necesario completar un análisis del riesgo y si es así, que información se recomienda para completar el análisis del riesgo.
- Preparar el análisis de riesgo y presentarlo al FDA para su revisión.
- Después de la revisión del paquete de inocuidad en su totalidad, incluyendo el análisis del riesgo, FDA determinará la estimación del riesgo y los pasos del manejo del riesgo asociados aplicables a las condiciones de uso propuestas para el nuevo medicamento antimicrobiano veterinario.

## Glosario

**Análisis de consecuencias:** El análisis de consecuencias describe la relación entre exposiciones específicas a un agente biológico (agente peligroso) y las consecuencias de tales exposiciones. Para los propósitos de este análisis de riesgo, FDA ha decidido que las consecuencias potenciales de la exposición al agente definido como peligroso para la salud humana pueden estimarse cualitativamente considerando la importancia médica humana del medicamento antimicrobiano en cuestión.

**Análisis de exposición:** El análisis de exposición describe la probabilidad de exposición humana al agente peligroso a través de fuentes de origen alimentario. El análisis de exposición debería estimar cualitativamente la probabilidad de esta exposición a bacterias de importancia para la salud humana por fuentes relacionadas con los alimentos.

**Peligro:** Enfermedad humana provocada por una bacteria resistente a productos antimicrobianos, atribuible a un producto alimentario básico de origen animal y tratado con el medicamento antimicrobiano de uso humano de interés.

**Agente peligroso:** Bacteria de origen alimentario resistente a productos antimicrobianos de importancia para la salud humana, que se encuentran en o sobre un animal destinado a la producción de alimentos, como consecuencia del uso propuesto de un nuevo medicamento antimicrobiano veterinario.

**Caracterización del peligro:** Es el proceso mediante el cual se puede identificar el peligro y las condiciones que influyen en la ocurrencia de ese peligro. Esto está basado en información específica sobre el medicamento, información determinante sobre la bacteria/resistencia y la metodología para la determinación de la bacteria “resistente” o “sensible”.

**Análisis de liberación:** El análisis de liberación debería describir aquellos factores relacionados con el nuevo medicamento antimicrobiano animal y su uso en animales que contribuyen al surgimiento de bacterias resistentes o determinantes para la resistencia (es decir, liberación del agente de peligro) en el animal. El análisis de liberación también debería estimar cualitativamente la probabilidad de que la liberación del agente de peligro ocurra. A efectos de este proceso de evaluación, los márgenes de la liberación se extienden desde el punto en que se administra el nuevo medicamento antimicrobiano animal al animal destinado a la producción de alimentos, hasta el punto en que el animal es llevado a faenar o se recoge el alimento de origen animal.

**Riesgo:** La probabilidad de que una enfermedad humana de origen alimentario sea causada por una bacteria específica resistente a productos antimicrobianos, sea atribuible a un producto alimenticio básico de origen animal y sea tratada con el medicamento antimicrobiano de uso humano de interés.

**Estimación del Riesgo:** La estimación general del riesgo asociada al uso propuesto del medicamento en los animales productores de alimentos en cuestión, siguiendo la integración del análisis de liberación, exposición y consecuencias. La clasificación de riesgo representa el potencial relativo de impacto adverso en la salud humana debido al surgimiento de resistencia antimicrobiana asociada a un patógeno de origen alimentario debido al uso del medicamento en animales utilizados para consumo humano.

## Apéndice A

### **Clasificación de medicamentos antimicrobianos de acuerdo a su importancia para la medicina humana**

**Objetivo:** Este apéndice describe un proceso para clasificar medicamentos antimicrobianos con relación a su importancia relativa en la medicina humana. FDA recomienda que esta clasificación sea considerada al completar las secciones de *identificación del peligro* y análisis de consecuencia de la evaluación cualitativa de riesgo delineada en este documento guía. Se detallan los criterios generales para clasificar la importancia y se proporciona un listado preliminar para diversos medicamentos antimicrobianos y las categorías asignadas.

**Proceso de Clasificación:** Considerando los factores descritos a continuación, medicamentos antimicrobianos específicos o clases de antimicrobianos deberían ser clasificados de acuerdo a su importancia crítica, altamente importante, o importante, para la terapia médica humana. La clasificación de un antimicrobiano o clase de antimicrobianos determinado depende del grado en el cual uno o mas factores descritos a continuación son aplicables al medicamento en cuestión. La Tabla A1 presenta una clasificación basada en los factores descritos a continuación.

Las posibles clasificaciones de acuerdo a la importancia se definen a continuación:

**Críticamente Importante:** Medicamentos antimicrobianos que cumplen AMBOS criterios, 1 y

2. **Altamente Importante:** Medicamentos antimicrobianos que cumplen con CUALQUIERA de los criterios 1 o 2. **Importante:** Medicamentos antimicrobianos que cumplen

CUALQUIERA de los criterios 3 y/o 4 y/o 5.

**Nota:** La Tabla A1 no necesariamente incluye todos los medicamentos o clases de medicamentos antimicrobianos. El desarrollo de nuevos antimicrobianos para terapia humana, la emergencia de enfermedades en humanos o los cambios en las prácticas de prescripción, etc., son algunos de los factores que pueden provocar cambios en las clasificaciones. En consecuencia, es la intención de la Agencia reevaluar periódicamente las clasificaciones proporcionadas en la Tabla A1 para confirmar que las mismas sean consistentes con las circunstancias vigentes. Las clasificaciones de medicamentos en el Apéndice A pueden estar sujetas a cambios en cualquier momento cuando surja información que podría afectarlas. El patrocinador puede consultar al FDA sobre la clasificación correspondiente del medicamento propuesto en el momento de realizar la evaluación.

**Factores Considerados en el Proceso de Clasificación:** En la clasificación de medicamentos antimicrobianos con relación a su importancia para la medicina humana, FDA ha considerado amplios temas asociados con la eficacia de los medicamentos en la medicina humana y factores que influyen en el desarrollo de resistencia

antimicrobiana. Entre los factores específicos se incluyen la utilidad del medicamento en infecciones de origen alimentario, los tipos de infecciones tratadas, la disponibilidad de terapias alternativas, la exclusividad del mecanismo de acción y la facilidad con la cual se desarrolla resistencia y se transfiere entre organismos. Se tiene que considerar que algunos productos pueden tener múltiples factores, demostrando su considerable importancia para la medicina humana. Recomendamos que los patrocinadores de medicamentos apliquen los siguientes criterios para clasificar la importancia del medicamento en medicina humana. Los criterios se clasifican de mayor a menor importancia, es decir, el número 1 es el más importante.

**1. Medicamentos antimicrobianos utilizados para tratar agentes patógenos entéricos que provocan enfermedades de origen alimentario.**

Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, *Infectious Disease Society of America*) sobre el tratamiento de la diarrea y otras fuentes tales como la Guía Sanford presentan los medicamentos utilizados normalmente en el tratamiento de enfermedades de origen alimentario.

**2. Terapia exclusiva o una de las pocas alternativas para tratar una enfermedad humana grave, o el medicamento es un componente esencial entre muchos productos antimicrobianos en el tratamiento de enfermedades humanas.**

- A. Incluye productos antimicrobianos como vancomicina y linezolid para infecciones MRSA. Si bien no son la “única” terapia, son una de pocas alternativas.
- B. Esto también incluiría un medicamento como polimixina que es una de las pocas alternativas contra infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente.
- C. La Rifampina no es solamente un medicamento utilizado para tratar TB, sino que también es parte esencial del régimen de tratamiento, dado que el índice de cura es inferior sin ella.
- D. Las enfermedades graves se definen como aquellas con mayor morbilidad o mortalidad sin tratamiento adecuado independientemente de la relación de transmisión de animales a humanos. Por ejemplo, la rifampina es un medicamento esencial para el tratamiento de enfermedades provocadas por *Mycobacterium tuberculosis* (alta morbilidad y mortalidad si no es tratada) incluso a pesar de que este es un agente patógeno humano. La gonorrea se presenta solamente en humanos y no es letal pero puede resultar en esterilidad si no se trata (alta morbilidad)

**3. Medicamentos antimicrobianos utilizados para tratar agentes patógenos entéricos en enfermedades que no son de origen alimentario**

Los agentes patógenos entéricos pueden provocar otras enfermedades que no son de origen alimentario. Por ejemplo, *E. coli*, causa enfermedades de origen alimentario, es también capaz de provocar enfermedades tan diversas como las infecciones de las vías urinarias y la meningitis neonatal.

**4. *Inexistencia de resistencia cruzada entre clases de medicamentos y ausencia de resistencia vinculada a otras clases de medicamentos***

- A. La ausencia de resistencia relacionada a otros productos antimicrobianos hace más valiosos los productos antimicrobianos. Un ejemplo, es la resistencia del neumococo a la quinolona, la cual normalmente no aparece vinculada a la resistencia a la penicilina. Por otra parte, la resistencia del neumococo a la penicilina parece estar vinculada a la resistencia a los macrólidos, tetraciclina y trimetoprima-sulfametoxazol
- B. La resistencia cruzada entre clases de productos antimicrobianos y la ausencia de resistencia vinculada pueden cambiar con el tiempo y requerirán actualización periódica.
- C. En este contexto, “la resistencia cruzada” se refiere a la transmisión de factores determinantes de resistencia entre especies y géneros de bacterias y no hace referencia a la transmisión de organismos resistentes entre animales y humanos. Esto se considera en la parte de análisis de liberación de la guía.

**5. *Dificultad para transmitir elementos de resistencia dentro o entre géneros y especies de organismos***

- A. Los antimicrobianos a los cuales los organismos tienen resistencia cromosómica serían los más valiosos comparados con aquellos antimicrobianos cuyos mecanismo de resistencia está presentes en plásmidos y transposones.
- B. Esto no se refiere a la “facilidad de transmisión” del agente patógeno resistente de animales a humanos, esto se trata en el análisis de liberación en otra sección de la guía.



**Tabla A1: Clasificación potencial de medicamentos/clases de medicamentos antimicrobianos con base en los factores relevantes identificados. C- Críticamente Importante; H- Altamente Importante; I – Importante.**

		1) Agente patógeno entérico causante de enfermedades de origen alimentario	2) Terapia única/limitada o terapia esencial para enfermedades graves (Ver ejemplos en "Comentarios")	3) Utilizados para tratar agentes patógenos entéricos en enfermedades que no son de origen alimentario	4) Inexistencia de resistencia cruzada dentro de la clase/ausencia de resistencia cruzada con otras clases	5) Riesgo limitado de transmisión de elementos de resistencia dentro/entre especies de organismos	Comentarios
<b>Penicilinas naturales</b>	A		X				Neurosífilis: Infección grave por estreptococo Grupo A
Pen G Benzatina							
Penicilina G							
Penicilina V							
<b>Penicilinas resistentes a la penicilinasa</b>	A		X				Infecciones graves por <i>Staphylococcus aureus</i>
Cloxacilina							
Dicloxacilina							
Nafcilina							
Oxacilina							
<b>Penicilina antipseudomona</b>	A		X	X			Infecciones graves por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Mezlocilina							
Pipercilina							
Pipercilina/tazo							
Ticarcilina							
Ticarcilina /Clav							
Carbenicilina							
<b>Aminopenicilinas</b>	A		X	X			Infecciones por <i>Listeria monocytogenes</i>
Amoxicilina							
Ampicilina							
Ampicilina/Sulbactam							
<b>Cefalosporinas 1a. Gen.</b>	I			X			
Cefazolina							
Cafadroxil							
Cefalexina							
Cefradina							
<b>Cefalosporinas 2a. Gen.</b>	I			X			

		1) Agente patógeno entérico causante de enfermedades de origen alimentario	2) Terapia única/limitada o terapia esencial para enfermedades graves (Ver ejemplos en "Comentarios")	3) Utilizados para tratar agentes patógenos entéricos en enfermedades que no son de origen alimentario	4) Inexistencia de resistencia cruzada dentro de la clase/ausencia de resistencia cruzada con otras clases	5) Riesgo limitado de transmisión de elementos de resistencia dentro/entre especies de organismos	Comentarios
Cefaclor							
Cefaclor-CD							
Cefamandole							
Cefonacid							
Cefprozil							
Cefuroxima							
Lorcacarbef							

		1) Agente patógeno intestinal causante de enfermedades de origen alimentario	2) Terapia única/limitada o terapia esencial para enfermedades graves (Ver ejemplos en "Comentarios")	3) Utilizados para tratar agentes patógenos entéricos en enfermedades que no son de origen alimentario	4) Inexistencia de resistencia cruzada dentro de la clase/ausencia de resistencia cruzada con otras clases	5) Riesgo limitado de transmisión de elementos de resistencia dentro/entre especies de organismos	Comentarios
<b>Cefalosporinas 3a. Gen.</b>	C	X	X	X			Meningitis: Enterocolitis necrosante
Cefdinir							
Cefixima							
Cefoperazona							
Cefotaxima							
Cefpodoxima							
Ceftazidima							
Ceftibuten							
Ceftizoxme							
Ceftriaxona							
<b>Cefalosporinas 4a. Gen.</b>	A		X	X			Agente exclusivo aprobado para uso como único tratamiento empírico para fiebre neutropénica
Cefepima							
<b>Cefamicinas</b>	I			X			
Cefotetán							
Cefoxitina							
<b>Carbapenems</b>	A		X	X			Infecciones por cocobacilos gram-negativas resistentes a múltiples drogas
Imipenem							
Meropenem							
Ertapenem							
<b>Monobactamicos</b>	I			X			
Aztreonam							
<b>Quinolonas</b>	I				X	X	
Ácido Nalidíxico							
Cinoxacina							
Ácido Oxolínico							
Ácido Pipemídico							

		1) Agente patógeno intestinal causante de enfermedades de origen alimentario	2) Terapia única/limitada o terapia esencial para enfermedades graves (Ver ejemplos en "Comentarios")	3) Utilizados para tratar agentes patógenos entéricos en enfermedades que no son de origen alimentario	4) Inexistencia de resistencia cruzada dentro de la clase/ausencia de resistencia cruzada con otras clases	5) Riesgo limitado de transmisión de elementos de resistencia dentro/entre especies de organismos	Comentarios
<b>Fluoroquinolonas</b>	C	X	X	X	X	X	Infecciones por cocobacilos gram-negativas resistentes a múltiples drogas
Norfloxacin							
Ciprofloxacina							
Ofloxacina							
Enoxacina							
Levofloxacina							
Lomefloxacina							
Sparfloxacina							
Grepafloxacina							
Gatifloxacina							
Moxifloxacina							

		1) Agente patógeno entérico causante de enfermedades de origen alimentario	2) Terapia única/limitada o terapia esencial para enfermedades graves (Ver ejemplos en "Comentarios")	3) Utilizados para tratar agentes patógenos entéricos en enfermedades que no son de origen alimentario	4) Inexistencia de resistencia cruzada dentro de la clase/ausencia de resistencia cruzada con otras clases	5) Riesgo limitado de transmisión de elementos de resistencia dentro/entre especies de organismos	Comentarios
<b>Aminoglucósidos</b>	A		X	X			
Amikacina							
Gentamicina							Endocarditis enterocócica
Tobramicina							Antimicrobiano exclusivo aprobado para terapia aerosólica en fibrosis cística
Kanamicina							
Estreptomicina							Infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Neomicina							
Netilmicina							
Espectinomina							Infección por <i>Neisseria gonorrhoeae</i> durante el embarazo
<b>Macrólidos</b>	C	X	X				Legionelosis: MAC/MAI profilaxis y terapia
Eritromicina							
Azitromicina							
Claritromicina							
<b>Clindamicina</b>	A		X				Infecciones graves por estreptococo Grupo A: Terapia alternativa de infecciones por <i>Staphylococcus aureus</i> en pacientes con alergia severa a beta-lactámicos
<b>Tetraciclinas</b>	A		X				Enfermedades por Rickettsias. Tratamiento/profilaxis contra Antrax
Tetraciclina							
Clortetraciclina							
Demeclociclina							
Doxiciclina							
Minociclina							

		1) Agente patógeno entérico causante de enfermedades de origen alimentario	2) Terapia única/limitada o terapia esencial para enfermedades graves (Ver ejemplos en "Comentarios")	3) Utilizados para tratar agentes patógenos entéricos en enfermedades que no son de origen alimentario	4) Inexistencia de resistencia cruzada dentro de la clase/ausencia de resistencia cruzada con otras clases	5) Riesgo limitado de transmisión de elementos de resistencia dentro/entre especies de organismos	Comentarios
<b>Glicopéptidos</b>	A		X				Infección por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la metacilina
Vancomicina							
<b>Estreptograminas</b>	A		X				Infección por <i>Enterococcus faecium</i> resistente a la vancomicina
Dalfopristina/quinupristina							

		) Agente patógeno entérico causante de enfermedades de origen alimentario	) Terapia única/limitada o terapia esencial para enfermedades graves (Ver ejemplos en "Comentarios")	3) Utilizados para tratar agentes patógenos entéricos en enfermedades que no son de origen alimentario	4) Inexistencia de resistencia cruzada dentro de la clase/ausencia de resistencia cruzada con otras clases	5) Riesgo limitado de transmisión de elementos de resistencia dentro/entre especies de organismos.	Comentarios
<b>Oxazolidonas</b>	A		X		X		Infección por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la metacilina y <i>Enterococcus</i> resistente a la vancomicina
Linezolid							
<b>Pirazinamida</b>	A		X				
<b>Isoniazida</b>	A		X				
<b>Rifamicinas</b>	A		X				
Rifampina							
Rifabutina							
<b>Cloranfenicol</b>	A	X		X			
<b>Metronidazol</b>	A		X				Infección por <i>Clostridium difficile</i>
<b>Trimetoprim/Sulfametazina</b>	C	X	X	X			Infección por <i>Pneumocystis carinii</i>
<b>Polimixina B</b>	A		X	X			Infecciones por coccobacilos gram-negativas resistentes a múltiples drogas

## Referencias

1. Woodward. K.N. 1998. *The use of microbiological end-points in the safety evaluation and elaboration of maximum residue limits for veterinary drugs intended for use in food producing animals.* (El uso de extremos microbiológicos en la evaluación de seguridad y la elaboración de límites máximos de residuos para medicamentos veterinarios para uso en animales para producción de alimentos) J. Vet. Pharmacol. Ther. 21:47-53.
2. Paige, J.C., L. Tollefson, M.A. Miller. 1999. *Health implications of residues of veterinary drugs and chemicals in animal tissues.* (Consecuencias sanitarias de residuos de medicamentos veterinarios y productos químicos en tejidos animales) Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract. 15:31-43.
3. Vose, et al. *Antimicrobial resistance: risk analysis methodology for the potential impact on public health of antimicrobial resistant bacteria of animal origin.* (Resistencia Antimicrobiana: Metodología de análisis de riesgo para el impacto potencial en la salud pública de bacterias de resistencia antimicrobiana de origen animal). En: Review of Science and Technology. Vol. 20(3), 811-827. Office of International Epizootics. Paris, 2001
4. Committee on the Institutional Means for Assessment of Risks to Public Health, Commission on Life Sciences, and National Research Council. 1983. *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process.* (Evaluación de Riesgo en el Gobierno Federal: Proceso de Gestión) National Academy Press, Washington, D.C.
5. United States Department of Agriculture, Economic Research Service, Food Consumption Data System, Veá: <http://www.ers.usda.gov/data/foodconsumption/>
6. United States Department of Agriculture, Food Safety and Inspection Service, *Progress Report on Salmonella Testing of Raw Meat and Poultry Products* (Informe de Progreso sobre Pruebas de Salmonella en carnes y productos avícolas crudos), 1998-2001. [disponible en <http://www.fsis.usda.gov/OPHS/haccp/salm4year.htm>].
7. United States Department of Agriculture, Food Safety and Inspection Service, Science and Technology Microbiology Division, febrero 1996, *Nationwide Beef Microbiological Baseline Data Collection Program: Cows and Bulls* (Programa de Recolección de Datos de Referencia Microbiológica a Nivel Nacional: Vacas y Toros), diciembre 1993-noviembre 1994. [disponible en <http://www.fsis.usda.gov/OPHS/baseline/contents.htm>].
8. United States Department of Agriculture, Food Safety and Inspection Service, Science and Technology Microbiology Division, enero 1994, *Nationwide Beef Microbiological Baseline Data Collection Program:*



*Steers and Heifers* (Programa de Recolección de Datos de Referencia Microbiológica a Nivel Nacional: Bueyes y Novillos), octubre 1992-septiembre 1993. [disponible en <http://www.fsis.usda.gov/OPHS/baseline/contents.htm>].

9. United States Department of Agriculture Food Safety and Inspection Service, Science and Technology, Microbiology Division, abril 1996, *Nationwide Federal Plant Raw Ground Beef Microbiological Survey* (Investigación Microbiológica Federal de Plantas de Carne Vacuna Cruda Picada a Nivel Nacional), agosto 1993- marzo 1994. [disponible en <http://www.fsis.usda.gov/OPHS/baseline/contents.htm>].

10. United States Department of Agriculture, Food Safety and Inspection Service, Science and Technology Microbiology Division, junio 1996, *Nationwide Pork Microbiological Baseline Data Collection Program: Market Hogs*, (Programa de Recolección de Datos de Referencia Microbiológica a Nivel Nacional: Cerdos), abril 1995-marzo1996. [disponible en <http://www.fsis.usda.gov/OPHS/baseline/contents.htm>].

11. United States Department of Agriculture, Food Safety and Inspection Service, Science and Technology Microbiology Division, mayo 1996 *Nationwide Raw Ground Chicken Microbiological Survey* (Investigación Microbiológica de Carne de Pollo Cruda Picada a Nivel Nacional) .

12. United States Department of Agriculture, Food Safety and Inspection Service, Science and Technology Microbiology Division, mayo 1996 *Nationwide Raw Ground Turkey Microbiological Survey* (Investigación Microbiológica de Carne de Pavo Cruda Picada a Nivel Nacional). [disponible en <http://www.fsis.usda.gov/OPHS/baseline/contents.htm>].

13. United States Department of Agriculture, Food Safety and Inspection Service, Science and Technology, Office of Public Health and Science, Microbiology Division, agosto 1998, *Nationwide Young Turkey Microbiological Baseline Data Collection Program* (Programa de Recolección de Datos de Referencia Microbiológica a Nivel Nacional: Pavos Jóvenes), agosto 1996-julio 1997, [disponible en <http://www.fsis.usda.gov/OPHS/baseline/contents.htm>].

14. United States Department of Agriculture- National Agricultural Statistics Service, Agricultural Statistics Board. Información sobre faena avícola. Información no publicada. Comunicación personal; J. Lange.