LOS ANTIBIOTICOS COMO PROMOTORES DEL CRECIMIENTO EN TERNEROS E IMPLICACIONES DE SU UTILIZACION EN LA SALUD PUBLICA

Teran Somaza, M.T.
Sierra Vega, M.
Garcia Vieitez, J.J.
Diez Liebana, M.J.

Cátedra de Farmacología y Terapéutica de la Universidad de León
Facultad Veterinaria

INTRODUCCION.

Desde que en 1928 Fleming descubriera, de manera casual, que el crecimiento de estafilococos se inhibía como consecuencia de una contaminación del cultivo por el hongo *Penicillium notatum*, comienza una nueva era en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, "la era de los antibióticos".

Podemos afirmar que de todos los fármacos de los que se dispone en la actualidad, para su utilización en Veterinaria, son precisamente los antibióticos el grupo más empleado. La amplitud de su utilización se debe no solo a sus aplicaciones en el tratamiento de enfermedades infecciosas, sino también a que son usados a bajos niveles para prevenir las enfermedades, y con el fin de promover el crecimiento de los animales destinados al consumo humano.

Se calcula que entre el 45 y el 55% de la producción anual de antibióticos en Estados Unidos, se destina a los animales. Por otra parte, aproximadamente el 80% de las aves de corral, el 75% del ganado porcino, el 60% del ganado vacuno adulto, así como el 75% de los terneros, que diariamente se destinan al consumo humano en dicho país, han recibido antibióticos durante algún período de su vida.

El descubrimiento de que los antibióticos, administrados a bajos niveles en el alimento, promovían el crecimiento de los animales sanos tuvo lugar en el año 1949 y se produjo, al igual que el de la penicilina, de una manera casual. Dicho descubrimiento fue propiciado por el incremento en la demanda de carne que se produjo, en la década de los años 40, una vez finalizada la II Guerra Mundial.

Como consecuencia de esta mayor demanda, se desarrolló una intensa investigación acerca de los factores que, suministrados como complemento de los alimentos, pudieran mejorar el crecimiento de los animales. En estas investigaciones se comprobó que los extractos de hígado, la harina de pescado y el estiércol de vaca contenían un factor de crecimiento al que se le dió el nombre de "factor de proteína animal" (FPA). A finales de los años 40 se demostró que la vitamina B₁₂ purificada podía sustituir al FPA, y a partir de ese momento

varios grupos de investigadores iniciaron una búsqueda sistemática de agentes productores de dicha vitamina.

En el año 1949 Juckes y Stocstad comprobaron que al añadir micelio desecado de *Streptomyces aureofaciens* al alimento de pollos, éstos crecían más deprisa que los testigos y también que aquéllos cuya dieta había sido suplementada con vitamina B. La sustancia responsable de este mayor crecimiento resultó ser la clortetraciclina, antibiótico producido por el *S. aureofaciens* que, aunque había sido extraído para ser utilizado como quimioterápico, aún se encontraba en pequeñas cantidades en el medio de cultivo. Poco tiempo después se comprobó que no solo promovía el crecimiento en pollos, sino también en otros animales como terneros, pavos y cerdos, y que otros antibióticos como la penicilina, oxitetraciclina y bacitracina tenían el mismo efecto.

Los primeros trabajos en terneros fueron realizados, en el año 1950, por tres grupos de investigadores, separadamente; sus conclusiones fueron las mismas:

La inclusión de clortetraciclina a bajos niveles en el alimento de los terneros evitaba la aparición de diarreas, por lo que su crecimiento y desarrollo se veían favorecidos. Cuatro años más tarde se comprobó que la adición de este antibiótico al alimento realmente promovía el crecimiento, tanto en las primeras semanas de vida de los terneros, como en las posteriores cuando el rumen comenzaba a ser funcional.

Estos descubrimientos abrieron un nuevo campo para el uso de los antibióticos, y desde los años 50 hasta la fecha actual es una práctica común su inclusión en el alimento de rumiantes, jóvenes y adultos, pollos, pavos, cerdos y animales de peletería.

Los antibióticos que se utilizan como promotores del crecimiento son considerados aditivos, y por lo tanto los piensos que los contienen no están incluidos en la categoría de piensos medicados. La Comunidad Económica Europea define los aditivos como "aquellas sustancias que incorporadas a los alimentos de los animales, en pequeñas dosis y en unas condiciones de empleo reglamentariamente definidas, están desprovistas de cualquier tipo de inconvenientes para la salud humana y para el medio ambiente, y que permiten obtener en los animales unos resultados óptimos".

Los niveles a que se añaden en el alimento con fines promotores son muy bajos, y oscilan entre 1 y 50 ppm. A estos niveles, y en las condiciones establecidas por la legislación vigente, estos compuestos no dejan residuos, dentro de los límites de detección existentes, en los productos obtenidos de los animales que consumen piensos suplementados con antibióticos, aunque su utilización no está exenta de riesgos para la Salud Pública, como comentaremos más adelante.

En la actualidad se dispone de una gran cantidad de antibióticos, pero solamente un número muy pequeño se usa con fines promotores del crecimiento, ya que, para ser utilizados como tales, deben acercarse lo más posible a las condiciones que ha de reunir el "antibiótico promotor ideal", las cuales se recogen en el Cuadro 1.

CUADRO 1

CONDICIONES QUE DEBE CUMPLIR EL "ANTIBIÓTICO PROMOTOR IDEAL"

- 1.- Tener efecto auxínico, es decir que promueva el crecimiento.
- 2.- Ser estable y miscible en los componentes del pienso con el fin de dar mezclas homogéneas, y que mantenga su actividad en el tiempo.
- 3.- Presentar escasa o nula absorción cuando se administra por vía oral.
- 4.- No dejar residuos en la canal o en los alimentos de origen animal.
- 5.- No provocar resistencias en la flora intestinal ni resistencias cruzadas con antibióticos de uso terapéutico importante.
- 6.- Que su uso sea económicamente rentable.

La suplementación de los piensos con antibióticos permite conseguir un incremento de la ganancia de peso y/o de la mejora del índice de conversión de los alimentos, lo que conduce a la obtención de un beneficio económico sustancial.

En cuanto al incremento en la ganancia de peso y/o de la mejora del índice de conversión de los alimentos hay que considerar que depende, entre otros, de tres factores fundamentales: la edad de los animales, las condiciones higiénicas de la explotación y la composición de los alimentos. Se considera que el efecto es máximo durante la fase de mayor desarrollo, así como cuando las condiciones de explotación son desfavorables, y cuando la dieta no está equilibrada.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que el efecto auxínico varía también en las distintas especies animales; así, en los pollos de carne el estímulo del crecimiento oscila entre un 3 y un 4%, mientras que en la especie porcina el incremento en la ganancia de peso está comprendida entre un 4 y un 5%. Los rumiantes responden de forma muy diversa, estado el efecto auxínico íntimamente ligado con la edad; en el caso de animales lactantes, y sobre todo si se trata de lactación artificial, el estímulo conseguido suele ser de alrededor del 10%, pudiendo llegar hasta el 30% cuando se adicionan los antibióticos a piensos de iniciación.

Los antibióticos promotores del crecimiento además de tener un efecto auxínico, también mejoran, por lo general, el índice de conversión de los alimentos,

de tal manera que con una menor ingestión de alimento se consiguen los mismos efectos de crecimiento. El ahorro de pienso puede alcanzar valores de hasta un 10%.

El beneficio económico que se obtiene mediante la suplementación del pienso con los antibióticos promotores deriva de los cuatro aspectos siguientes.

- 1.- Abaratamiento de los costes de producción.
- 2.- Obtención de beneficios suplementarios.
- 3.- Beneficios obtenidos por las industrias farmacéuticas.
- 4.- Beneficios para los consumidores.

En cuanto al primer aspecto, hay que tener en cuenta que la utilización de los antibióticos promotores del crecimiento puede suponer un ahorro en el consumo de pienso de hasta un 10%, y puesto que son precisamente los gastos de alimentación los que constituyen el capítulo más importante, entre un 60 y 70%, del proceso productivo, es evidente la importancia de dicho ahorro. Además se debe considerar que los animales alcanzan el peso de mercado en un período de tiempo más corto.

En el año 1982, en la Comunidad Económica Europea, se estimó que la utilización de antibióticos promotores del crecimiento en la producción de cerdos supondría un ahorro aproximado de 1.250.000 toneladas de pienso, considerando una reducción media del 5%, lo que se traduciría en unos 45.000 millones de pesetas aproximadamente.

Adicionalmente a este abaratamiento en los costes de producción, el ganadero puede obtener beneficios suplementarios debido a las influencias favorables de la utilización de los antibióticos promotores sobre la calidad de los alimentos de origen animal. En diversos trabajos presentados en el último Congreso Mundial de Alimentación, celebrado en París en 1986, se ha demostrado la influencia positiva de un antibiótico promotor del crecimiento, la virginiamicina, sobre la calidad de las cáscaras de huevo y su pigmentación, reduciéndose considerablemente el porcentaje de huevos con cáscara rota y no comercializables. Este aspecto no debe menospreciarse, aún cuando apenas se tienen datos sobre la influencia de las producciones de otras especies animales, ya que son esperables resultados igualmente favorables sobre dichas producciones.

Por lo que respecta a los beneficios obtenidos por la industria farmacéutica, derivados de la venta de antibióticos con fines promotores de crecimiento, son prácticamente imposibles de conocer, debido a la escasa información que proporcionan en cuanto a sus ventas y cuando la suministran no desglosan los beneficios que obtienen por la venta de antibióticos destinados al tratamiento o prevención de las enfermedades y a la promoción de crecimiento. De todas las maneras, no existe ninguna duda de que los beneficios obtenidos por la industria farmacéutica son elevadísimos.

Finalmente, el consumidor también se beneficia al conseguirse un abaratamiento del coste de producción de los animales de abasto. En este sentido, podemos citar los datos estimativos aportados recientemente en un informe del

Consejo de Ciencia Agrícola y Tecnología de los Estados Unidos, según el cual el uso de antibióticos en la producción animal puede suponer un ahorro, para el consumidor, de 4.500 millones de dólares/año.

Aunque los fines que se persiguen con la adición de los antibióticos a la dieta de los animales son, como hemos comentado anteriormente, la promoción del crecimiento y/o la mejora del índice de conversión de los alimentos, no debemos olvidar que también se consigue una mejora en el estado general de salud de los animales. Efectivamente, en los animales alimentados con piensos suplementados con antibióticos promotores se observa un mejor estado general de salud que en aquéllos que reciben el pienso sin suplementar y además, se consigue un desarrollo más homogéneo de los animales.

II. MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS PROMOTORES DEL CRECIMIENTO.

A pesar de las numerosas investigaciones que se han realizado desde que se comprobó que los antibióticos promovían el crecimiento en los animales, en la actualidad no se conoce con exactitud el mecanismo o mecanismos por los cuales los antibióticos promueven el crecimiento y/o aumentan la eficiencia de utilización de los alimentos.

Se sabe que no todos los antibióticos con reconocida actividad antibacteriana son eficaces para promover el crecimiento de los animales, y que los que poseen esta propiedad presentan un espectro antibacteriano principalmente frente a gram-positivos. No obstante, se ha visto que algunos antibióticos activos frente a gram-negativos, como la estreptomina, también son eficaces.

Por otra parte, el efecto auxínico no es específico y es producido por antibióticos con diferentes estructuras químicas y distintos mecanismos de acción, por lo cual no puede establecerse una correlación entre estructura química y actividad.

Desde los años 50 hasta el momento presente, se han postulado varias teorías para explicar la acción promotora de los antibióticos. Se acepta que la acción promotora del crecimiento es consecuencia, principalmente, de la actividad antibacteriana y en los animales monogástricos, así como en los poligástricos que aún no tienen el rumen funcional o no completamente funcional, como es el caso de los terneros (animales que a partir de ahora serán incluidos como monogástricos en el texto), el incremento del crecimiento se debe fundamentalmente a modificaciones producidas en la microflora intestinal. Existen varios hechos que permiten llegar a esta conclusión.

En primer lugar sabemos, como decíamos anteriormente, que la acción promotora es producida por antibióticos de estructuras químicas diferentes y no se puede, por lo tanto, establecer una correlación entre estructura química y actividad farmacológica. Este hecho conduce a pensar que el efecto se debe a cambios producidos en la flora intestinal, al inhibir los antibióticos microorganismos con acción depresora del crecimiento. A esta misma conclusión se puede llegar a partir del hecho de que los antibióticos no mejoran el crecimen-

to en los animales libres de gérmenes, los cuales, como es sabido, crecen más rápidamente que los criados en condiciones convencionales. En 1963 se demostró que los antibióticos no promovían el crecimiento en los animales libres de gérmenes, al comprobarse que la adición de penicilina al pienso de pollos, criados en dichas condiciones, no afectaba a su crecimiento. Investigaciones posteriores confirmaron estos hallazgos, aceptándose de una manera general que la acción promotora de los antibióticos debía de estar relacionada con la existencia, en el tracto digestivo, de bacterias que influyen de forma adversa al crecimiento.

Existe también otro hecho importante que confirma que el lugar donde actúan los antibióticos promotores en los monogástricos es el intestino. Se ha comprobado que los antibióticos administrados por vía parenteral promueven el crecimiento en la medida en que son excretados al intestino (v.b. clortetraciclina, espiramicina, virginiamicina). Por otra parte, los antibióticos cuya absorción por vía oral es muy escasa, como la bacitracina, son efectivos cuando se administran por esta vía y, sin embargo, no lo son cuando se administran por vía parenteral, al no ser excretados por vía biliar.

Por último, debemos tener en cuenta que los antibióticos son tanto más efectivos cuanto menos favorables son las condiciones higiénicas de la explotación. Este hecho reafirma la hipótesis que relaciona la acción promotora del crecimiento de los antibióticos con su actividad antibacteriana.

Se han realizado numerosos trabajos de investigación con el fin de establecer los cambios cuantitativos que se producen en la microflora intestinal y con la intención de relacionar la acción promotora del crecimiento de los antibióticos con una inhibición de bacterias patógenas facultativas como *Streptococcus faecalis* y *Clostridium* spp. Los resultados obtenidos son muy variables, y hasta el momento no se ha podido establecer una correlación estadísticamente significativa entre el efecto auxínico y los cambios cuantitativos de éstos u otros microorganismos intestinales.

CUADRO 2

TEORIAS SOBRE EL MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTIBIOTICOS PROMOTORES DEL CRECIMIENTO EN ANIMALES MONOGASTRICOS
1.- Supresión de microorganismos patógenos responsables de infecciones subclínicas.
2.- Reducción, en el intestino, de la producción bacteriana de toxinas que deprimen el crecimiento.
3.- Ahorro de nutrientes.
4.- Adelgazamiento de la pared intestinal.

Los mecanismos propuestos por diversos autores para explicar la acción promotora del crecimiento de los antibióticos en animales monogástricos, se encuentran recogidos en el Cuadro 2.

En cuanto al primer mecanismo se cree que los antibióticos a los niveles utilizados para promover el crecimiento, ejercen un control sobre ciertos microorganismos patógenos capaces de producir infecciones subclínicas que, la mayoría de las veces, tienen repercusiones negativas sobre el crecimiento. A esta conclusión se llega a partir de las investigaciones realizadas en animales criados libres de gérmenes patógenos, que demuestran que éstos crecen más deprisa que los criados en condiciones convencionales. También apoya esta teoría el hecho de que el efecto auxínico de los antibióticos es mayor en los animales criados en condiciones higiénicas no demasiado favorables.

Por lo que se refiere a la disminución de la producción de toxinas bacterianas que deprimen el crecimiento, se ha podido comprobar que al administrar antibióticos con el alimento hay una reducción de la concentración, en el contenido intestinal de sustancias potencialmente nocivas, que derivan de la degradación bacteriana de compuestos nitrogenados. Efectivamente, se produce una disminución del desdoblamiento de aminoácidos en amoníaco, trimetilaminas, indol y otras toxinas.

La disminución en la producción de amoníaco se ha asociado con el efecto promotor del crecimiento debido a que el amoníaco daña la mucosa intestinal y disminuye la absorción de nutrientes. Además, el amoníaco se puede absorber, y puede alterar los tejidos e incrementar la posibilidad de infecciones.

La degradación bacteriana de tirosina y triptófano en el intestino produce varios metabolitos aromáticos y fenólicos volátiles como son el fenol, el cresol, el indol... etc, que se encuentran en concentraciones variables en las heces de la mayoría de los animales. Aunque dichos metabolitos pueden tener efectos tóxicos, se opina que son producidos en cantidades demasiado pequeñas para manifestar efectos negativos apreciables.

No obstante, en un estudio reciente realizado en cerdos, se ha comprobado que el p-cresol tiene un efecto depresor del crecimiento de éstos tras el destete, y que los antibióticos en la dieta podrían promover el crecimiento al inhibir la producción bacteriana de p-cresol. Es de suponer que esta acción puede extrapolarse a los demás animales monogástricos, aunque deberán realizarse los estudios que confirmen esta hipótesis. Por otra parte, al descender la producción bacteriana de p-cresol en el intestino por acción de los antibióticos se produce un ahorro de glucosa y ATP, que son necesarios para su detoxicación, y que estarían en mayor cantidad para el hospedador. Independientemente de la posible acción depresora del crecimiento de los metabolitos mencionados, no existe la menor duda de que una disminución en la degradación bacteriana de aminoácidos siempre resultará beneficiosa, ya que éstos se encuentran disponibles en mayor cantidad para su absorción.

En cuanto a la tercera teoría, se ha comprobado que los antibióticos promotores del crecimiento influyen en el metabolismo de la flora entérica

produciendo un ahorro de nutrientes, efecto que se ha establecido para dietas bien equilibradas. En el caso de dietas incompletas o no equilibradas, se ha demostrado que pueden paliar diversas deficiencias nutricionales.

La suplementación de la dieta con antibióticos produce:

- a) Un ahorro de glucosa, debido a que hay un descenso en la producción de ácidos orgánicos en el intestino, y de esta forma hay más energía neta disponible para el crecimiento.
- b) Un posible ahorro en el requerimiento de proteínas. Este hecho no ha sido confirmado, pues los resultados obtenidos en distintos trabajos de investigación no son coincidentes. Algunos autores señalan que se puede conseguir el máximo crecimiento con bajos niveles de proteínas en la dieta, mientras que otros indican que ésto no es cierto.
- c) Una reducción en el requerimiento de vitaminas. Se ha comprobado que mediante la suplementación con antibióticos se consigue un ahorro de tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, vitamina B₆, ácido pantoténico, ácido fólico, biotina, vitamina B₁₂ y vitamina K. Este ahorro se piensa que puede ser debido a una mejora de la absorción de vitaminas, a una menor degradación bacteriana de las mismas y/o a que los antibióticos favorezcan el crecimiento de algunas especies bacterianas, como *Escherichia coli* y *Aerobacter aerogenes*, que sintetizan vitaminas.

Por lo que se refiere al adelgazamiento de la pared intestinal, el hecho conocido de que los animales libres de gérmenes presentan cambios en la morfología del epitelio intestinal, indujo a pensar que los antibióticos podrían promover el crecimiento, produciendo modificaciones similares.

Los primeros trabajos realizados para confirmar dicha teoría se hicieron en pollos y posteriormente, a la vista de los resultados positivos obtenidos, en otras especies. En 1954 se comprobó que los antibióticos promotores del crecimiento disminuían el peso del intestino delgado de los terneros. En trabajos posteriores se confirmó que también producían un adelgazamiento de la pared intestinal, y que las microvellosidades eran más largas y se encontraban menos distorsionadas.

Teniendo en cuenta las modificaciones observadas en la pared intestinal se piensa que los antibióticos podrían producir:

- a) Un aumento de la absorción de los nutrientes procedentes de la dieta. Hoy, se sabe que esto es cierto para los aminoácidos.
- b) Un ahorro de energía metabolizable, debido a que se produce una disminución de la actividad enzimática y de la microflora en el epitelio del intestino delgado, que se manifiesta por un aumento de la actividad de enzimas intestinales tales como maltasa, sacarasa, lactasa... etc., lo que produciría un aumento de la digestibilidad de los nutrientes.

Esta acción de los antibióticos sobre la morfología, estructura y dinámica del epitelio intestinal, se considera como la principal responsable de la promoción del crecimiento en animales monogástricos.

III. ANTIBIÓTICOS PROMOTORES DEL CRECIMIENTO USADOS EN TERNEROS.

La legislación española sobre el uso de los antibióticos como promotores del crecimiento en los animales se modificó en 1986 por la O.M. de 26 de marzo (B.O.E. de 14 de abril), del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

Esta modificación se produjo como consecuencia de la incorporación de nuestro país a la Comunidad Económica Europea y ante la necesidad de adaptar nuestra legislación a la del resto de los países comunitarios. En estos países, en la década de los 70, se prohibió el uso, como promotores del crecimiento en animales, de antibióticos de amplia utilización terapéutica, como son la penicilina, tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina y eritromicina, debido a los riesgos que supone su utilización como tales, fundamentalmente la posible creación de resistencias lo que los inutilizaría como agentes quimioterapéuticos.

Estas modificaciones en la legislación española no afectaron cualitativamente al uso de los antibióticos promotores del crecimiento en terneros, aunque sí de manera cuantitativa.

En el cuadro nº 3 se recogen los antibióticos permitidos para promover el crecimiento en terneros, después de las modificaciones de 1986 en la legislación española, así como la evolución de dicha legislación desde 1976.

CUADRO 3

EVOLUCION DE LA LEGISLACION ESPAÑOLA SOBRE LA UTILIZACION DE ANTIBIOTICOS PROMOTORES DEL CRECIMIENTO EN TERNEROS				
Legislación	Antibiótico	Período de utilización	Dosis mínima (ppm)	Dosis máxima (ppm)
O.M. 23/6/76 (BOE 6/9/76)	Bacitracina de Zn	Uso continuado*	5	80
	Bacitracina metil-salicilato	Uso continuado*	5	80
	Espiramicina	Uso continuado*	5	80
	Virginiamicina	Uso continuado*	5	80
	Flavofosfosipol	Uso continuado*	6	16
O.M. 31/10/77 (BOE 30/11/77)	Virginiamicina	Hasta el 6º mes	5	50
		Uso continuado*	5	80
O.M. 10/3/79	Bacitracina de Zn	Hasta las 16 semanas	5	50
		Hasta el 6º mes	5	20

(BOE 26/4/79)	Virginiamicina	Hasta el 4º mes Hasta el 6º mes Uso continuado*	5 5 5	50 20 80
O.M. 30/11/80 (BOE 3/1/81)	Bacitracina de Zn	Desde la 17 semana al final del cebo	5	20
O.M. 11/4/84 (BOE 4/5/84)	Avoparcina	Uso continuado*	20	60
	Bacitracina de Zn	Hasta las 16 semanas	5	50
		Hasta el 6º mes	5	20
	Espiramicina	Hasta el 6º mes*	5	80
		Hasta las 16 semanas	5	50
		Hasta el 6º mes	5	20
		Hasta el 6º mes*	5	80
O.M. 26/3/86 (BOE 14/4/86)	Virginiamicina	Hasta las 16 semanas	5	50
		Hasta el 6º mes	5	20
		Hasta el 6º mes*	5	80
	Flavofosfosipol	Hasta el 6º mes	6	16
		Hasta el 6º mes*	8	16
	Avoparcina	Hasta el 6º mes	15	40
(*) Solo en lactorreemplazantes.				

IV. IMPLICACIONES DEL USO DE LOS ANTIBIOTICOS PROMOTORES DEL CRECIMIENTO EN LA SALUD PUBLICA.

Como ya hemos comentado anteriormente, está fuera de toda duda la clara ventaja económica que supone la utilización de los antibióticos promotores del crecimiento en la alimentación animal, pero lo que no está tan claro es si su uso carece de inconvenientes, pues su utilización se considera que puede plantear problemas para la salud de los animales y del hombre.

En primer lugar, hay que tener en cuenta que microorganismos patógenos, como *Salmonella* spp., de localización en el tracto gastrointestinal de los animales pueden hacerse resistentes a los antibióticos cuando se utilizan a niveles de promoción del crecimiento y pasar al medio ambiente y/o a los alimentos destinados al consumo humano. Estos microorganismos resistentes pueden producir infecciones clínicas en el hombre y en los animales,

siendo dichos antibióticos ineficaces para su tratamiento, como ya hemos mencionado.

En segundo lugar, los antibióticos utilizados como aditivos inducen resistencias en bacterias saprofitas, como *Escherichia coli* hecho que se ha comprobado, entre otros animales, en los terneros. Las resistencias que desarrollan estas bacterias saprófitas pueden ser transferidas a bacterias patógenas de los animales o de la especie humana, las cuales causarían infecciones, rebeldes al tratamiento con estos antibióticos.

Por otra parte, ambas situaciones se agravan cuando se dan resistencias cruzadas con antibióticos de amplio uso terapéutico.

La problemática sobre los riesgos de la utilización de los antibióticos como promotores del crecimiento saltó a primera plana en el año 1965, en Inglaterra, donde se produjo una epidemia en terneros originada por *Salmonella typhimurium* que se transmitió al hombre. Dicha epidemia, que duró varios años, costó la vida de cientos de animales así como de siete personas. Al identificarse la cepa causante se comprobó que era resistente a las tetraciclinas y, en el curso del tratamiento, se hizo resistente a otros antibióticos. En los estudios epidemiológicos realizados se llegó a la conclusión de que la causa del desarrollo de las resistencias en *S. typhimurium* había sido la utilización de antibióticos en los terneros.

Ante la magnitud del problema, el Gobierno inglés encargó a un Comité de expertos, la elaboración de un informe acerca del uso presente y futuro de los antibióticos en los animales, y sus repercusiones en la salud de éstos y del hombre. El informe del Comité Swan se publicó en 1969 y tuvo gran repercusión mundial, siendo aún hoy de referencia obligada para todos los investigadores del tema. Las conclusiones más importantes a las que llegó dicho Comité son las siguientes:

1.- La administración de antibióticos a los animales productores de carne, especialmente a niveles subterapéuticos, implica una serie de riesgos para la salud humana y de los animales, que pueden ser evitados.

2.- El uso de antibióticos en los animales de abasto produce un aumento en el número de cepas bacterianas entéricas resistentes.

3.- Dichas bacterias pueden producir enfermedades tanto en los animales como en el hombre.

4.- Las cepas de bacterias entéricas no patógenas pueden transferir su resistencia a otras patógenas en el intestino humano, lo que supone un peligro potencial e indeseable.

5.- Los residuos de los antibióticos en los alimentos derivados de los animales no suponen riesgos para el consumidor, siempre que se establezcan plazos de espera, pero es deseable su vigilancia.

6.- La utilización de antibióticos de amplio uso terapéutico como la penicilina, la clortetraciclina y la oxitetraciclina, en la promoción del crecimiento ha jugado un papel fundamental en el desarrollo de resistencias en las bacterias entéricas. Se podrían conseguir los mismos efectos para promover el creci-

miento con otros antibióticos, que tengan poca o nula aplicación terapéutica en el hombre y que no determinen resistencias cruzadas con antibióticos de uso en Medicina humana.

A la vista de estas conclusiones el Comité Swan recomendó utilizar como antibióticos promotores del crecimiento aquellos que reunieran las siguientes condiciones:

- a) que tuvieran poca o nula aplicación terapéutica en el hombre y los animales.
- b) que no anularan, a través del desarrollo de resistencias, la eficacia de los antibióticos utilizados en terapéutica.
- c) que no supusieran un peligro para la salud humana debido a su persistencia en los tejidos animales.
- d) que su utilización fuera rentable.

El comité Swan recomendó utilizar los siguientes antibióticos: bacitracina de zinc, virginiamicina y flavofosfopól; asimismo, recomendó que estos antibióticos tuvieran venta libre, mientras que los usados en la profilaxis y tratamiento de las enfermedades se utilizaran solamente bajo prescripción veterinaria. Estas normas se implantaron en Inglaterra en el año 1971 y 5 años después en otros países europeos. Además de los antibióticos mencionados, actualmente, como se indica en el cuadro nº 3, está autorizado el uso de otros antibióticos para promover el crecimiento de los terneros.

En contraste con las restricciones impuestas por la C.E.E. en cuanto al uso de los antibióticos como aditivos, nos encontramos con que en Estados Unidos están permitidos como promotores en terneros, antibióticos de amplia utilización terapéutica como la oxitetraciclina y la clortetraciclina aunque en dicho país también se establecieron diversos programas para examinar la seguridad y efectividad de los antibióticos en la alimentación animal.

Así, en el año 1970, la Food Drug Administration (FDA) propuso un estudio sobre este tema; dos años más tarde, se hicieron públicas las conclusiones obtenidas que coincidían con las elaboradas, en 1969, por el Comité Swan. No obstante, al contrario de lo que ocurrió en Inglaterra, en Estados Unidos no se pusieron en práctica.

Los expertos que defienden el uso de los mismos antibióticos como curativos, preventivos y promotores, como sucede en Estados Unidos, se basan, entre otras razones, en el hecho de que en Inglaterra, a pesar de hacer ya 15 años que se restringió su uso, no ha mejorado el problema de las resistencias; esta circunstancia puede deberse al importante uso terapéutico de los antibióticos, pero también puede tener su origen en que los ganaderos hayan encontrado la forma de burlar la legislación.

Posteriormente han seguido creándose Comités de expertos, encargados de evaluar los riesgos de la utilización de los antibióticos como aditivos, pero ninguno de ellos ha llegado a demostrar fehacientemente su peligrosidad. No se cuestiona, a nivel mundial, que estos antibióticos desarrollen resistencias, ni

que éstas sean transmisibles. Tampoco se cuestiona que este tema de las resistencias se haya convertido en un serio problema en Medicina humana. Sin embargo, lo que no está tan claro es en que medida ha contribuido el uso de antibióticos como aditivos en los piensos de los animales al problema de la Salud Pública. Es decir, se ha identificado pero no cuantificado el riesgo.

A la vista de todo lo expuesto está claro que la autorización o prohibición de la utilización de los antibióticos como promotores del crecimiento es una decisión beneficio *versus* riesgo.

AGRADECIMIENTOS. Agradecemos a D. Alberto Garrido Clavería, Director Técnico de Laboratorios SYVA, S.A., la colaboración prestada en la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- ARMSTRONG, D.G. (1986). Gut-active growth promoters. In *Control and Manipulation of Animal Growth*. Buttery et al. (eds.). Butterworths, London, 21-37.
- BRAUDE, R. (1978). Antibiotics in animal feeds in Great Britain. *J. Anim. Sci.*, 46(5): 1425-1436.
- CRAWFORD, L.M. (1985). El impacto de los residuos en los productos alimenticios de origen animal y en la salud humana. *Rev. Sci. Tech. off. int. Epiz.* 4 (4): 705-723.
- DEVRIESE, L.A. (1980). Sensitivity of staphylococci from farm animals to antibacterial agents used for growth promotion and therapy a ten years study. *An. Rech. Vet.*, 11 (4): 399-408.
- DUTTA, G.N. and DEVRIESE, L.A. (1982). Susceptibility of fecal Streptococci of poultry origin to nine growth-promoting agents. *Appl. Environ. Microbiol.* 44 (4): 832-837.
- DUTTA, G. N. et al (1983). Susceptibility of clostridia from farm animal to 21 antimicrobial agents including some used for growth promotion. *J. Antibiot. Chemother.* 12 (4): 347-356.
- DUTTA, G.N. and DEVRIESE, L.A. (1984). Observations on the "in vitro" sensitivity and resistance of Gram positive intestinal bacteria of farms animals to growth promoting antimicrobial agents. *J. Appl. Bacteriol.* 56 (1): 117-123.
- FRAPPAOLO, Ph. J. (1986). Risks to human health from the use of antibiotics in animal feeds. In *Agricultural uses of antibiotics*. Moats, W.A. (Ed.). American Chemical Society, Washington, 100-111.
- GUSTAFSON, R.H. (1986). Antibiotics use in agriculture: and overview. In *Agricultural uses of antibiotics*. Moats, W.A. (Ed.) American Chemical Society, Washington, 1-6.
- HAYS, V.W. (1986). Benefits and risks of antibiotics use in Agriculture. In *Agricultural uses of antibiotics*. Moats, W.A. (Edited by). American Chemical Society, Washington, 74-87.

- HEITZMAN, R.J. (1986). Safety aspects of growth manipulation in animals. In *Control and Manipulation of Animal Growth*. Buttery et al. (eds). Butterworths, London, 21-37.
- HUDD, D.L. (1986). La adición de antibióticos a los piensos. En *Bases farmacológicas de la Medicina en grandes animales*. Bogan et al (Editado por). Científica, S.A. México, 104-136.
- JUKES, Th. H. (1977). The history of the "antibiotic growth effect". *Fed. Proc.* 37 (11): 2514-2518.
- JUKES, Th. H. (1984). The antibiotic growth effect. In *Antibiotics, Sulfonamides and Public Health*, Vol. I. Jukes et al. (eds.). CRC. Press. Inc. Boca Ratón, Florida, 59-73.
- KISER, J.S. (1984). Subtherapeutic uses of antibiotics and sulfonamides in animal agriculture. In *Agricultural uses of antibiotics*. Moats, W.A. (Ed.). American Chemical Society, Washington, 81-107.
- LEV, M. and FORBES, M. (1959). Growth response to dietary penicillin of germ-free chicks and of chicks with a defined intestinal flora. *Br. J. Nutr.* 13: 78-84.
- LINTON, A.H. et al (1974). Epidemiology of salmonella infection in calves: Its relation to their husbandry and management. *Vet. Rec.* 94: 581-585.
- LINTON, A.H. et al (1975). The effect of feeding tetracycline, nitrovin and quindoxin on the drug-resistance of coli-aerogens bacteria in calves and pigs. *J. Appl. Bacteriol.* 38: 225.
- LINTON, A.H. et al (1985). Monitoring for antibiotic resistance in enterococci consequent upon feeding growth promoters active against Gram-positive bacteria. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 8: 62-70.
- LUCAS, I.A.M. (1972). The use of antibiotics as feed additives for farm. animals. *Proc. Nutr. Soc.*, 31: 1-8.
- NAZER, A.H.K. (1980). Transmissible drug resistance in *E. coli* isolated from poultry and their carcasses in Iran. *Cornell. Vet.* 70: 365-371.
- ROSEN, G.D. (1970). Observations on the Swann Report and its consequences. *Feedstuffs*, 42 (51): 57.
- RUCKEBUSCH, Y. et al (Ed.) (1983). *Veterinary Pharmacology and Toxicology*, MTP Press Limited, Lancaster.
- RUSOFF, L.L. et al (1954). Effect of aureomycin on certain blood constituents, body temperature, weights of organs and tissues and thickness of small intestines. *J. Dairy Sci.*, 37: 654-657.
- SHAHANI, K.M. and WHALEN, P.J. (1986). Significance of antibiotics in foods and feeds. In *Agricultural uses of antibiotics*. Moats, W.A. (Ed.). American Chemical Society Washington, 88-89.
- SIEGEL, D. et al (1974). Continuous non-therapeutic use of antibacterial drugs in feed and drug resistance of the Gram-negative enteric flora of food-producing animals. *Antimicrob. Chemother.* 6: 697-701.
- SALOMONS, J.A. (1978). Antibiotics in animal feeds. Human and safety issues. *J. Anim. Sci.*, 46 (5), 1360-1368.

- STOKSTAD, E.L.R. (1954). Antibiotics in animal nutrition. *Physiol. Rev.* 34, 25-51.
- TOKOYAMA, M. T. et al (1982). The effects of antibiotics in the weanling pig diet on growth and the excretion of volatile phenolic and aromatic bacterial metabolites. *Am. J. Clin. Nutr.* 35: 1417-1424.
- TORTUERO, F. y TREVIÑO, J. (1970). *Aditivos en alimentación animal*. Paraninfo, Madrid.
- TROLLDENIER, H. (1980). *Antibióticos en Medicina Veterinaria*. Acribia, Zaragoza.
- VAN HOUWELING, C.D. and GAINER, J.H. (1978). Public health concerns relative to the use of subtherapeutic levels of antibiotics in animal feeds. *J. Am. Sci.* 46 (5) 1413-1423.
- VISEK, W.J. (1978). The mode of growth promotion by antibiotics *J. Anim. Sci.*, 46 (5): 1446-1469.