

El problema de la resistencia bacteriana a los antibióticos: Un reto para la salud pública y la ganadería de la UE

Jesús M. Lamana. Asesor Veterinario
jesusmlamana@gmail.com



El día 18 de Noviembre se celebró el día europeo "para el uso prudente de los antibióticos". Este año informó el Instituto de Salud Carlos III con motivo de la celebración, que en Europa se producen anualmente unos 400.000 casos de infecciones por bacterias multiresistentes (1), con más de 2.500.000 estancias hospitalarias adicionales, y que fallecen más de 25.000 personas a causa de estas multiresistencias. En España, el Centro Nacional de Microbiología del mismo Instituto ha detectado que un tercio de las septicemias por *E.coli* (la bacteria que produce más infecciones en humanos y animales) son resistentes a la vez a dos de las familias de antibióticos más importantes, las fluoroquinolonas y las cefalosporinas de tercera generación.

En Diciembre de éste año el Parlamento Europeo ha aprobado un informe en el que propone medidas para combatir las bacterias resistentes a los tratamientos antimicrobianos. Los diputados abogan por un uso prudente de este tipo de sustancias, tanto en medicina humana como veterinaria, y piden fomentar la dosificación controlada, así como la investigación de nuevos tratamientos. Los diputados rechazan rotundamente el uso profiláctico y sistemático de antimicrobianos en el sector ganadero y además quieren poner límites en el sector veterinario. Estos piden a la Comisión que presente una propuesta legislativa para limitar el uso de antimicrobianos de tercera y cuarta generación (de importancia crítica para tratar las enfermedades humanas) en el sector veterinario.

La resistencia bacteriana a los antibióticos debido al mal uso o al excesivo uso de éstos está relacionada con la aparición y propagación de microorganismos que son resistentes a ellos, lo que hace ineficaz los tratamientos y representa un gran riesgo para la salud pública, un ejemplo de esto es el *Staphylococcus aureus* resistente a la Metilina (MRSA) (2).

» Plan de acción de la EFSA

Debido a la aparición de este grave problema sanitario y a las dimensiones mun-

Descárgate el artículo leyendo este código en tu teléfono móvil.



PDF



diales que está tomando, la EFSA (Agencia Europea de Seguridad Alimentaria) acaba de presentar un plan integral de acción contra la resistencia bacteriana que incluye doce acciones concretas que se aplicarán en todos los Estados miembros, algunas de éstas afectan a nuestro trabajo como veterinarios clínicos y a la ganadería en general.

El Plan de acción incluye siete medidas prioritarias:

- Asegurarse de que los antimicrobianos se utilizan adecuadamente en medicina y en veterinaria.
- Prevenir las infecciones microbianas y su propagación.
- Diseñar nuevos antimicrobianos eficaces o tratamientos alternativos.
- Cooperar con socios internacionales para reducir los riesgos de resistencia bacteriana.
- Mejorar el seguimiento y la vigilancia en medicina y veterinaria.
- Investigación e innovación.
- Comunicación, educación y formación.

La propuesta también establece doce acciones concretas con los siguientes objetivos:

- Reforzar la sensibilización sobre el uso apropiado de los antimicrobianos.
- Reforzar la legislación de la UE sobre los medicamentos veterinarios y los piensos medicamentosos.
- Efectuar recomendaciones sobre el uso responsable de los antimicrobianos en veterinaria, con inclusión de informes de seguimiento.
- Reforzar la prevención y el control de las infecciones en hospitales, clínicas, etc.
- Introducir nuevos instrumentos jurídicos en la nueva legislación de sanidad animal de la UE a fin de reforzar la prevención y el control de las infecciones de los animales.
- Fomentar una colaboración sin precedentes para que los pacientes dispongan de nuevos antimicrobianos.
- Apoyar los esfuerzos para analizar la necesidad de nuevos antibióticos en veterinaria.
- Establecer o reforzar los compromisos multilaterales y bilaterales por la pre-

vencción y el control de las resistencias bacterianas.

- Reforzar los sistemas de vigilancia de las resistencias bacterianas y del consumo de antimicrobianos en medicina.
- Reforzar los sistemas de vigilancia de las resistencias bacterianas y de la administración de antimicrobianos en veterinaria.
- Reforzar y coordinar la investigación.
- Mejorar la comunicación sobre las resistencias bacterianas dirigida a los ciudadanos.

► Papel de la ganadería en la resistencia a los antibióticos

Se estima que más del 75% del volumen de antibióticos que se utilizan en veterinaria en los EEUU son para la alimentación del ganado como promotores de crecimiento antibiótico (PCA), es decir utilización en ausencia de enfermedad. En ese país hay varias asociaciones sanitarias como la Asociación Médica Estadounidense (AMA), y la Asociación Estadounidense de Microbiología (ASM) que quiere evitar el uso de los antibióticos como PCA e incluyendo la supresión de todos los usos no terapéuticos. Hay dos leyes federales encaminadas a la eliminación de los usos no terapéuticos de los antibióticos en la alimentación animal, estas leyes están respaldadas por la mayoría de las organizaciones médicas y de salud pública como la Asociación Estadounidense de Salud Pública (APHA), la Asociación Americana de Pediatría (AAP), etc. En la Unión Europea los PCA en alimentación animal fueron suprimidos en el año 2006, pero la utilización de antibióticos como promotores de crecimiento se ha desviado hacia una profilaxis siendo utilizados por largos períodos, sobre todo en ciertas especies como en los lechones destetados donde se utilizan sistemáticamente, eso sí, bajo continua receta veterinaria.

El 6 de Noviembre se debatió en el Parlamento Europeo el uso de antimicrobianos en la producción animal, según los eurodiputados la ganadería debe centrarse en la prevención de las enfermedades más que en el uso sistemático de los antimicrobianos. Concluyeron que la legislación sobre medicamentos veterinarios debería de ser analizada.

En los últimos años en varios países con gran producción de ganado porcino

se han tomado medidas para llevar a cabo una política de una menor utilización de antibióticos en la producción y la modificación de las leyes del medicamento. Estas políticas han sido consensuadas entre los ganaderos y los Estados, dando unos resultados satisfactorios.

En septiembre de este año en Alemania, el Gobierno Federal aprobó una modificación de la Ley alemana del Medicamento con medidas para minimizar el uso de los antibióticos y promover una vigilancia para evaluar la frecuencia de tratamientos antibióticos en granjas y poder hacer comparaciones entre granjas.

Hace unos 5 años los ganaderos y veterinarios de porcino de Holanda se comprometieron con el Estado a la disminución del uso de los antibióticos en sus granjas y lo han conseguido utilizando otros tipos de moléculas antimicrobianas (3) que se han mostrado tan efectivas como los antibióticos en el control de las patologías que afectan al porcino. En Holanda la cantidad de sustancias activas utilizadas en tres años para combatir las enfermedades animales ha pasado de 495 Tm en 2009 a 244 en el 2012, la mayor parte de las reducciones se han detectado en la ganadería industrial, cerdos y pollos broilers.

La UE ha cuantificado el uso de antibióticos por los días de dosificación, número de días al año durante los cuales se ha administrado antibiótico a un animal. Las diferencias por explotaciones son muy altas y a las que tengan grandes consumos se les pedirá planes de mejora.

En agosto del 2012 el gobierno danés publicó los datos del Departamento de Alimentación en los que manifestaba que desde principios del año 2012 el uso de antibióticos en la producción porcina danesa se redujo significativamente aunque en el período 2011/12 se detectó un ligero aumento en el consumo. Dinamarca ha instaurado el sistema de la "yellow card" (tarjeta amarilla) como en el fútbol, envía una tarjeta amarilla a los ganaderos cuyo consumo medio de antibióticos en su granja está por encima de la media, además consulta al veterinario de la explotación para encontrar la explicación a ese consumo alto y corregirlo.

En el mes de Mayo del 2011, el Parlamento Europeo aprobó una resolución en la que solicitaba a los Estados Miembros que llevaran a cabo una supervisión y un control sistemático de las resistencias anti-



microbianas tanto en animales de granja como de compañía.

» Alternativas a los antibióticos

Las alternativas a los antibióticos como antimicrobianos no son de reciente aparición, en el 2001 pronuncié una conferencia (4) ante una sala con mayoría de médicos del Sistema de Salud Vasco, sobre la utilización de los antibióticos en medicina veterinaria, los avances hechos en las últimas décadas alrededor del manejo, instalaciones ganaderas, bioseguridad y formación, acabando con las alternativas ya disponibles a los antibióticos y la investigación que se estaba haciendo para sustituirlos. En referencia a los productos alternativos a los antibióticos en primer lugar citar el gran esfuerzo de investigación y desarrollo que ha hecho la industria farmacéutica mundial en referencia a la producción de un gran número de vacunas de nueva generación que han cubierto tanto los problemas de tipo respiratorio como los entéricos, vacunas combinadas de más de un antígeno que facilitan el manejo sanitario en las explotaciones, etc.

La primera de éstas fue hace unos 20 años. La nueva generación de vacunas marcadas contra la *Enfermedad de Aujeszky* que nos han permitido erradicar la enfermedad sin tener que sacrificar sistemáticamente todos los animales infectados con el virus, la más actual es la que nos ha permitido controlar el *virus PCV-2* en el ganado porcino (circovirus porcino). La vacuna contra *Mycoplasma hyopneumoniae* ha sido un hito en la medicina veterinaria y ha permitido a los productores controlar una de las mayores patologías respiratorias y que más pérdidas económicas ha producido en los cebos de ganado porcino.

Otras alternativas a los antibióticos desarrolladas en los últimos años han

sido las siguientes: acificantes orgánicos, enzimas, aditivos fitogénicos, aceites esenciales vegetales, probióticos, prebióticos, simbióticos, oligosacáridos, minerales en diversas presentaciones, nuevos sistemas de vacunación oral vía huevo hiperinmune. Como vemos, tenemos productos que solos o en combinación son capaces de dar una nueva alternativa a los antibióticos como profilácticos en medicina veterinaria. El precio de éstos productos, importante en veterinaria, puede que sea algo más alto, ya que la producción china de antibióticos los ha abaratado considerablemente, pero también hay que decir que las vacunas contra la *Enfermedad de Aujeszky* de hace 20 años tenían un coste de 0,15 por cabeza y hoy las vacunas contra circovirus están sobre 1,00 por lechón y de más de 4 en cerdas madres y se están utilizando masivamente. El retorno a la inversión las hace rentables, por lo que el precio no será un freno al desarrollo e implantación de estas nuevas alternativas a los antibióticos en las producciones ganaderas.

» Breve historia de la resistencia bacteriana los antibióticos

La resistencia bacteriana a los antibióticos no es un fenómeno biológico actual, ya el propio descubridor de éstos, el Dr. Fleming comprobó en su laboratorio el desarrollo de resistencias de ciertos microorganismos a los antibióticos y el riesgo potencial que esto entrañaba en la microbiología y en la utilización clínica de éstos. En 1947 ya se detectan resistencias a la estreptomycin entre los pacientes tuberculosos del Reino Unido.

En la década de los 80 los *Enterococos* adquirieron resistencia a los antibióticos aminoglucósidos que parecían ser el freno al fenómeno de las resistencias y sin embargo se encontraron con la resistencia a antibióticos de última generación como la vancomicina, el más potente antibiótico intravenoso contra los *Enterococos* y solamente utilizado en medicina hospitalaria. Durante esta década se dan también las resistencias al Cloranfenicol, que se dejó de utilizar al ocasionar ciertas reacciones anafilácticas graves, con la muerte de varios pacientes en Estados Unidos se cree que sensibilizados por el consumo de carne con este antibiótico, pero ya se habían detectado diez cepas bacterianas altamente resistentes a este antibiótico. No hace mucho se ha identificado el gen que neutraliza a este antibiótico. Por desgracia, el Cloranfenicol aún se vende en los países del tercer mundo sin ningún tipo de control médico-farmacéutico.

Una de las causas de la aparición de las resistencias es la mala utilización por parte de los pacientes y a veces por los propios médicos debido a prescripciones erróneas; en el año 2000 reconocía la JAMA (Asociación Médica Americana) que el 90 % de los resfriados, faringitis, son de origen vírico y por lo tanto no responden a los antibióticos que son únicamente antibacterianos. Calcularon que en un 60% de estas patologías los médicos prescribieron a personas adultas antibióticos contra estos procesos respiratorios y más de un 20% eran prescripciones erróneas. En una reciente encuesta realizada por la UE se advirtió que la mitad de los europeos cree que los antibióticos son efectivos contra los virus. Una de las alertas saltó en el caso de las tuberculosis debidas a *Mycobacterium tuberculosis* multiresistentes a los antibióticos tanto en USA como en Europa. El Centro de Control de enfermedades de Atlanta se encuentra cada vez con más casos de pacientes con tuberculosis pulmonar resistente a los antibióticos, ésta es una enfermedad emergente y una gran pandemia mundial, hay miles de millones de personas infectadas. En Francia, la Academia de Medicina cree que el aumento de la tuberculosis está ligado al desarrollo de gérmenes que se han vuelto resistentes a los antibióticos.

» Antibióticos en ganadería industrial

Desde el fin de la Segunda Guerra Mundial se han utilizado los antibióticos en la alimentación animal no solo como agentes terapéuticos sino también como promotores de crecimiento (PCA). En su forma premix (polvo premezcla para el pienso) cada vez se utilizan menos ya que se ha impuesto la forma en polvo soluble oral para el agua de bebida, el animal enfermo normalmente tiene fiebre, por lo que bebe pero disminuye su consumo de pienso. La vía inyectable, a pesar del costoso manejo, se mantiene como la más eficaz con diferencia en el tratamiento de los grandes animales y sobre todo después de la aparición de los antibióticos con un corto período de retirada antemortem y los LA. (Long Action). La vía oral en el pienso ha sido fundamentalmente utilizada como PCA, en lechones como potenciadores oréxicos y antimicrobianos, y también a nivel de crecimiento y cebo, en ganado porcino y en avicultura de carne.

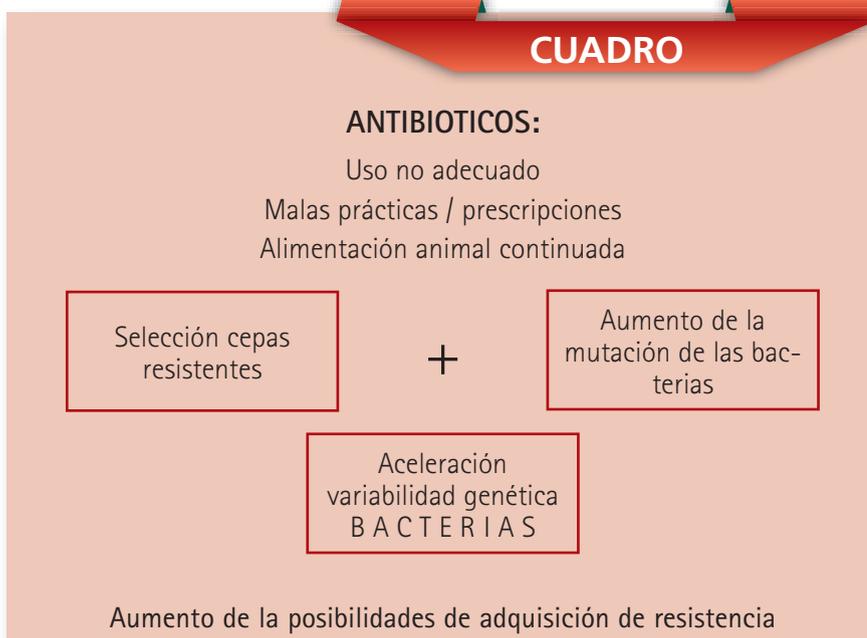
Otro de los problemas derivados de la utilización de los antibióticos en las mezclas de piensos en fábrica es la posibilidad (8), posibilidad real por experiencia

personal, de que queden restos o se den equivocaciones y vayan a parar medicaciones antibióticas a piensos de rumiantes ocasionando una parálisis de panza con la consiguiente muerte de los animales. En las fábricas de piensos que fabriquen multiespecies la legislación va a exigir el tener dos líneas separadas de fabricación, una para medicados y otra sin medicar. Actualmente la UE baraja la posibilidad, no a corto plazo, de la prohibición de medicación en las fábricas de los piensos para la ganadería, dejando los solubles y los inyectables para medicar en granja.

En general, la utilización de los antibióticos como preventivos está también en el candelero de la UE y en las acciones a realizar para disminuir las resistencias bacterianas a los antibióticos ya que se aboga por la no utilización en los piensos. Actualmente los antibióticos utilizados (5) en la UE y en el mundo en la producción de piensos para animales destinados al consumo humano es enorme, no hay manera de justificarlo ante la opinión pública y médico-sanitaria.

Cada año se comercializan millones de Tm de carne en el mundo, las bacterias farmacoresistentes y otros microorganismos son transmitidos a través de la cadena alimentaria al consumidor, lo cual provoca un riesgo de transferir la resistencia a los agentes patógenos humanos ocasionando una alteración de la microbiota intestinal humana (7). En animales tratados continuamente se producen problemas de disbiosis entérica por alteración de su microbiota intestinal, así como problemas tecnológicos en la elaboración de derivados cárnicos como los embutidos.

En el medio donde criamos los animales al estar en contacto con las heces puede fácilmente circular este tipo de bacterias entre ellos y pasarlas a través de la cadena alimenticia de la carne a los consumidores, muchas de estas bacterias resisten a los antibióticos utilizados por el hombre. La mayoría de estas bacterias son responsables de las infecciones alimentarias que se dan en las colectividades. La OMS ha señalado en el año 2004 un alarmante incremento de la incidencia de cepas de *Salmonella* resistentes a los antibióticos acusando a la utilización de éstos en la ganadería intensiva. En el informe de la reunión 2005 de Berlín en su resumen la OMS dice: "La utilización excesiva de los antibióticos en la producción animal ganadera tiene como consecuencia en la salud pública la aparición de agentes patógenos resistentes susceptibles de ser transmitidos al hombre por la cadena alimenticia. La administración de antibióticos a animales para estimular



su crecimiento tiene como contrapartida la aparición en el animal de agentes portadores de enfermedades y resistentes a los antibióticos. Estas cepas resistentes de *Salmonella*, *Campylobacter*, *Enterococcus* y *E. coli* son susceptibles de contaminar al hombre cuando consume la carne infectada".

Esta resistencia amenaza la eficacia de los antibióticos utilizados para luchar contra las infecciones en el hombre, aunque un tratamiento antibiótico sea necesario para solamente una pequeña proporción de las personas infectadas, la resistencia limita mucho la eficacia terapéutica para estos enfermos. La fuente habitual de contaminación humana es de origen animal y los animales constituyen el principal reservorio de *Salmonella* que permite su diseminación asegurando su perennidad. Hay una relación entre las resistencias de las cepas aisladas en la ganadería y aquellas aisladas en medicina humana.

Trabajos recientes (6) han demostrado la posibilidad de colonización del tubo digestivo del hombre por bacterias de origen animal y la transferencia de genes de resistencia a los antibióticos desde estos microorganismos hasta las bacterias de la Microbiota Intestinal del hombre.

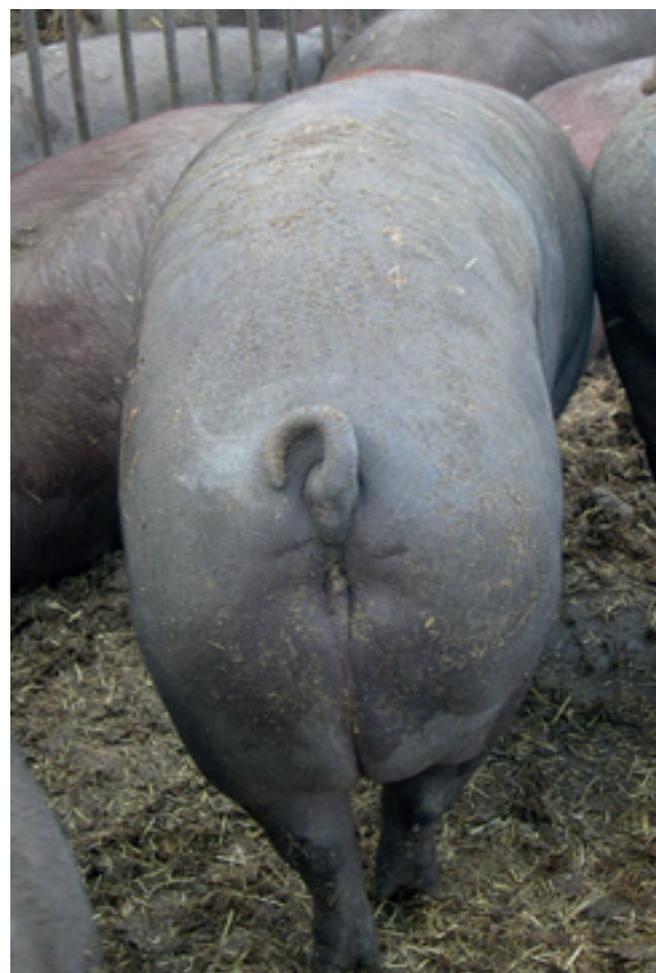
» Mecanismos de resistencia

El hombre, a pesar de su gran desarrollo tecnológico y su avanzada evolución, ha sido incapaz de eliminar ninguna de las bacterias que nos infectan. Somos demasiado prepotentes y no calculamos con el tiempo geológico ya que las bacterias están en la Tierra desde hace miles de millones de años antes que nosotros. Las bacterias se han ido haciendo resistentes, este

éxito se debe a las barreras que les hemos ido poniendo para su supervivencia, en concreto los antibióticos, por dos causas preferentes:

- La variabilidad genética.
- Selección de variantes microbianas resistentes a los antibióticos.

A través de un proceso de tipo evolutivo las bacterias consiguen una adaptación rápida, tienen una ventaja capital sobre los hombres o animales superiores, su número



y la forma de multiplicación que es asexual, en una placa de Petri puede haber perfectamente más bacterias que habitantes en el mundo.

Las bacterias que son sometidas a estrés responden con diferentes mecanismos de adaptación:

1. Mecanismos de respuesta inmediata.
2. Cambios genéticos por mutación.
3. Adquisición horizontal de nuevos genes.

En lo que se refiere a la adquisición de nuevos genes de forma horizontal, éstos provienen de otros microorganismos y por los cambios genéticos debidos a mutación. Esta adquisición de genes permite una rápida adaptación al ambiente donde se producen esos cambios bruscos. El contacto con las heces en los animales dentro de las naves y corrales proporcionan una alta posibilidad de intercambio genético, los microorganismos tienden a adquirir genes que les permiten adaptarse al nuevo entorno. Cuando no hay posibilidad de adquirir genes por las condiciones del medio el recurso es la mutación genética. La enorme presión de selección debido a la utilización masiva de antibióticos en medicina humana, veterinaria y agricultura ha conllevado a la selección de poblaciones bacterianas resistentes.

Hay que unir esto a la poca investigación que el sector farmacéutico internacional está dedicando a la búsqueda de nuevos antibióticos ya que no son rentables financieramente. Me pregunto para que sirven los cientos de Facultades de Farmacia, Medicina, Veterinaria, Biología, etc., la mayor parte de ellas públicas, que deberían investigar entre éstas nuevas moléculas antibióticas, aquí no hay criterios económicos las pagamos con dinero público de nuestros impuestos. ¿No podrían investigar nuevos antibióticos y no solo hacerlo el sector privado?.

Las bacterias pueden hacerse resistentes a los antibióticos mediante **MUTACIONES**. Las mutaciones en los genes codifican la síntesis de proteínas, unas implicadas en el transporte hacia el interior celular y otras como activación de la síntesis de proteínas, lo que hace es que la concentración del fármaco en la célula baje y no pueda matar a las bacterias. Otras veces codifican la síntesis de las dianas de los antibióticos y cambian la estructura del efector, otras codifican mecanismos de detoxificación.

En condiciones normales las bacterias mantienen en suspenso la expresión de los genes que codifican la síntesis de los mecanismos implicados en la detoxificación, la resistencia aquí es baja pero debido a mutaciones el nivel de resistencia de ésta se eleva y las bacterias ofrecen un grado importante de resistencia ante el tratamiento antibiótico. Hoy en día, la salida al mercado de un nuevo antibiótico conlleva irremediablemente el comienzo de las resistencias bacterianas al fármaco y con el tiempo éstas irán aumentando.

Entre las poblaciones bacterianas se generan subpoblaciones con tasas de mutación muy superiores a las habituales, son las hipermutadoras. Los biólogos moleculares han demostrado que debido a selección natural evolutiva por una parte se han seleccionado y favorecido ciertas mutaciones en la forma de errores útiles a los microorganismos como estrategia de la evolución y por otra parte esta selección ha influido en la capacidad de evolucionar de los organismos para conseguir una adaptación a diversos ecosistemas y adquirir una capacidad para generar nuevos mutantes en nuevos ecosistemas que pueden influir en sus capacidades para evolucionar.

Las bacterias también pueden adquirir de otras bacterias genes capaces de inactivar a los antimicrobianos, estos genes se sabe hoy en día que proceden de los que poseen los microorganismos productores de los antibióticos (hongos) los cuales transmiten a todo tipo de bacterias.

» Antibióticos inductores de mutaciones

Los antibióticos actúan como seleccionadores de cepas bacterianas resistentes, eliminan a las bacterias sensibles y sobrevivirán las que hayan tenido mutaciones adquiridas, siguiendo un camino que al final será una población exclusiva de bacterias resistentes. El panorama se hace más complejo cuando en la selección de bacterias resistentes a los antibióticos no solo se seleccionan las resistentes a éstos sino también hay una segunda selección de orden en la que se prima a los individuos mutadores, más aptos para la adquisición de resistencia a ciertos antibióticos.

Las mutaciones son frecuentes en el ámbito bacteriano ya que las bacterias tienen una merma en la capacidad de corregir los errores del ADN. Algunas clases de antibióticos seleccionan cepas resistentes y pueden también aumentar transitoriamente el número de mutaciones en las células

bacterianas lo cual hace que aumente el número de individuos resistentes a una clase determinada de antibióticos.

En el caso de las quinolonas que paralizan la replicación del ADN bacteriano, el ADN girasa, esto provoca que la bacteria desarrolle un sistema de "SOS bacteriano", por la que éstas sintetizan unas enzimas denominadas "mutasas", las cuales multiplican el número de mutaciones y las posibilidades de adquirir resistencias por mutación contra la diana del antibiótico (ADN girasa).

Los antibióticos aminoglucósidos aumentan el número de mutaciones por mecanismos distintos y los beta-lactámicos por medio de otra enzima que es la "polimerasa".

Termino como al principio, aparte de las pérdidas humanas irreparables, los costes sociales debidos a las resistencias bacterianas a los antibióticos se estiman en la UE en alrededor de 1,5 billones de euros al año, tirando a la baja. Creo que merece la pena ponerse manos a la obra y asumir cada sector sanitario lo que le compete para solucionar este grave problema mundial de salud pública.

» Bibliografía

1. COMISIÓN EUROPEA. PLAN DE ACCIÓN CONTRA LA AMENAZA CRECIENTE DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS. COMISION EUROPEA. BRUSELAS 15.11. 2011.
2. J.M.LAMANA. EL MRSA (S. AUREUS RESISTENTE A LA METICILINA), UNA AMENAZA PARA LA SALUD PÚBLICA Y LA PRODUCCIÓN PORCINA. CRIA Y SALUD Nº 37, 2011.
3. J.M. LAMANA. EL BIOFILM BACTERIANO Y SU CONTROL POR LOS EXTRACTOS DE A. SATIVUM. CRIA Y SALUD Nº 43, 2012.
4. J.M. LAMANA. ESTADO ACTUAL DEL USO DE ANTIMICROBIANOS COMO TERAPÉUTICOS EN EL GANADO PORCINO. JORNADAS DE SALUD PUBLICA BIZKAIA, BILBAO 2001.
5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY: SALES OF VETERINARY ANTIMICROBIAL AGENTS IN 19 EU/EEA COUNTRIES IN 2012.
6. R. PASTOR SANCHEZ. ALTERACIONES DEL NICHOS ECOLÓGICO: RESISTENCIAS BACTERIANAS A LOS ANTIBIÓTICOS. RED DE ATENCION PRIMARIA, 2006.
7. H.WAYS Y COLS. THE TRANSFER OF ANTIBIOTIC RESISTANCE FROM FOOD TO HUMANS: FACTS, IMPLICATIONS AND FUTURE DIRECTIONS. OIE, 2012.
8. F.J.BLANCO Y P.MEDEL. RESIDUOS DE SUSTANCIAS MEDICAMENTOSAS EN PRODUCTOS DE ORIGEN ANIMAL: CONTROL DE LOS PROCESOS DE CONTAMINACIÓN CRUZADA EN LA FABRICACIÓN DEL PIENSO. CRIA Y SALUD Nº 27, 2005.
9. CRIA Y SALUD. RESISTENCIA BACTERIANA. Nº 31, 2010.
10. CRIA Y SALUD. STREPTOCOCCUS AUREUS RESISTENTE A LA METICILINA, UN AGENTE ZONÓTICO EN EXPANSIÓN. Nº 28, 2009.