

Anexo de las orientaciones para completar el modelo de colecta de datos de los agentes antimicrobianos destinados a ser utilizados en los animales

Consideraciones para convertir el contenido de los ingredientes activos de antimicrobianos de los medicamentos veterinarios en kilogramos

Calcular las cantidades para notificarlas en kilogramos (kg)

Los datos sobre los agentes antimicrobianos destinados a utilizarse en los animales se expresan de diferentes formas. El modelo de formulario de la OIE para la colecta de datos sobre los agentes antimicrobianos utilizados en los animales (modelo de formulario de la OIE) ha sido diseñado con el fin de reunir datos sobre las cantidades de compuestos químicos indicados en la etiqueta del producto. La presentación de la información puede variar: cantidades a granel de agentes antimicrobianos al número de cajas de producto médico veterinario. Si bien el contenido de agentes antimicrobianos en tales productos se puede establecer de diversas maneras, será necesario calcular los datos requeridos para completar el formulario de la OIE.

Con el fin de armonizar algunos aspectos de la notificación de datos se deberán tener en cuenta las siguientes instrucciones detalladas.

- **Sección 1:** Transformación de cantidades a granel. Utilice esta sección para convertir las cantidades de materia prima, por ej.: de datos de importación al formato requerido.
- **Sección 2:** Datos sobre los productos médicos veterinarios, incluyendo la conversión de las Unidades Internacionales (UI) a kg. (sección 2. (ii)).
- **Sección 3:** Las recomendaciones para realizar conversiones adicionales buscan una mejor notificación de los fragmentos activos, que es la información que finalmente se desea conseguir. Si se hacen esos cálculos, se han de reportar en el formulario en la zona de texto en blanco de las opciones de notificación 1, 2 y 3. Se emplearán los siguientes símbolos y abreviaciones.

Símbolo/abreviación	Explicación
Concentración	Cantidad de agente antimicrobiano por unidad de producto veterinario
% p/v	porcentaje peso por volumen
mg	Miligramo
g	Gramo
kg	kilogramo
t	tonelada (métrica)
ml	mililitro
l	Litro

1. Conversiones de las cantidades a granel

Esta información suele provenir de los datos de aduanas, importaciones o de otro comercio mayorista. Es posible que el peso se presente en diferentes unidades (por ej.: toneladas métricas) de compuesto químico que entonces se tienen que convertir en kg. Cuando se deba hacer la conversión a kg siga los siguientes pasos. Si se requieren factores adicionales de conversión, por favor contacte con la OIE en: antimicrobialuse@oie.int.

Paso 1: multiplique la cantidad del agente antimicrobiano, es decir del compuesto químico declarado en la etiqueta del producto, por el factor de conversión adecuado indicado en el cuadro 1 a continuación.

$$\text{Agente antimicrobiano (kg)} = \text{Agente antimicrobiano (unidad Z)} \times \text{factor de conversión}$$

Cuadro 1: convertir unidades de peso en kg

Unidad notificada (unidad Z)	Factor de conversión a kg (para la multiplicación)
Tonelada métrica	1000
Tonelada larga (imperial)	1016
Tonelada corta (imperial)	907.18
Stone (Imperial)	6.35
Libra Imperial	0.4536
Onza	0.0283

2. Conversión de los datos de los productos veterinarios

Para los productos médicos veterinarios conteniendo agentes antimicrobianos, es posible que existan datos con las cantidades vendidas como números de envases de los productos comercializados; cada envase contiene una cantidad de producto, con una cantidad especificada de agente antimicrobiano. En estos casos, se deberá calcular primero la cantidad de agente antimicrobiano (compuesto químico declarado en la etiqueta) por caja y el resultado se multiplicará por el número de envases de la presentación vendidos para obtener la cantidad total de agente antimicrobiano, que deberá indicarse en kg.

Las formas más usuales para expresar el contenido de agente antimicrobiano en un producto médico veterinario son:

- (i) Concentración en mg o g del ingrediente activo por volumen o peso u otra unidad (por ejemplo: ml, l; kg; tableta),
- (ii) Concentración en el Sistema internacional de unidades internacionales (UI) / por peso, volumen u otra unidad,
- (iii) Concentración en porcentaje (%) peso por peso (p/p) o peso por volumen (p/v)

Cada situación exige una conversión matemática diferente.

2. (i) – contenido de ingrediente antimicrobiano activo (agente antimicrobiano) expresado en miligramo por volumen o en peso o en otra unidad (por ejemplo: mililitro, litro, kilogramo, comprimido) o contenido

Paso 1: calcular el contenido de agente antimicrobiano por envase

Multiplicar la cantidad de agente antimicrobiano (compuesto químico indicado en la etiqueta del producto) por unidad de contenido, es decir, la concentración del producto, con el número total de unidades contenidas en el envase.

Contenido de agente antimicrobiano por paquete

= *Concentración (cantidad de agente antimicrobiano por unidad) x número de unidades por paquete*

Ejemplo A:

Premezcla de tiamulina 100 g/kg para complemento alimenticio en piensos tratados con medicamentos; tamaño de los envases: (a) 1 kg, (b) 5 kg y (c) 20 kg

Calcular el contenido de agente antimicrobiano, en este caso, tiamulina, por caja:

(a) *Contenido del envase = 100 g/kg x 1 kg = 100 g*

(b) *Contenido del envase = 100 g/kg x 5 kg = 500 g*

(c) *Contenido del envase = 100 g/kg x 20 kg = 2000 g*

Ejemplo B:

Tableta de tetraciclina intrauterina con 2000 mg de clorhidrato de tetraciclina por comprimido; tamaños de la caja: (a) caja con 1 blíster de 5 tabletas intrauterinas, (b) caja con 4 blísters con 5 tabletas intrauterinas cada una (20 tabletas), (c) caja con 20 blísters de 5 tabletas intrauterinas cada una (100 tabletas).

Cálculo del contenido del agente antimicrobiano, tetraciclina, por caja:

(a) *Contenido de la caja = 2000 mg x 5 = 2 g x 5 = 10 g*

$$(b) \text{ Contenido de la caja} = 2000 \text{ mg} \times 20 = 2 \text{ g} \times 20 = 40 \text{ g}$$

$$(c) \text{ Contenido de la caja} = 2000 \text{ mg} \times 100 = 2 \text{ g} \times 100 = 200 \text{ g}$$

Ejemplo C:

Solución para inyectar de 300 mg/ml de tilmicosina para ganado bovino; tamaños de los envases: recipientes de 100 ml y 250 ml; cajas de (a) 6, (b) 10 y (c) 12 unidades de 100 ml y 250 ml.

Cálculo del contenido del agente antimicrobiano, tilmicosina, por caja:

$$(a) \text{ Contenido del recipiente} = 300 \text{ mg/ml} \times 100 \text{ ml} = 30000 \text{ mg} = 30 \text{ g}$$

Contenido de la caja:

$$(a) 6 \times 30 \text{ g} = 180 \text{ g}$$

$$(b) 10 \times 30 \text{ g} = 300 \text{ g}$$

$$(c) 12 \times 30 \text{ g} = 360 \text{ g}$$

$$(b) \text{ Contenido del envase} = 300 \text{ mg/ml} \times 250 \text{ ml} = 75000 \text{ mg} = 75 \text{ g}$$

Contenido de la caja:

$$(a) 6 \times 75 \text{ g} = 450 \text{ g}$$

$$(b) 10 \times 75 \text{ g} = 750 \text{ g}$$

$$(c) 12 \times 75 \text{ g} = 900 \text{ g}$$

Paso 2: Sumar el agente antimicrobiano contenido en todas las presentaciones y cajas vendidas

Convertir todos los contenidos de agente antimicrobiano efectuando el cálculo indicado en el paso 1 a la misma unidad de peso y añadir el total.

Paso 3: Si es necesario: convertir a kg el total de agente antimicrobiano contenido en todas las cajas de todas las presentaciones vendidas

Multiplicar el resultado del paso 2 con el factor de conversión apropiado para alcanzar el resultado en kg

2. (ii) – contenido de agente antimicrobiano (compuesto químico declarado en la etiqueta del producto) según la UI por peso, volumen u otra unidad de contenido (por ejemplo, mililitro, litro, kilogramo o comprimido)

Cuando la concentración del agente antimicrobiano en el producto médico veterinario se indica según la UI por unidad de producto terminado, se necesita un paso de conversión adicional para obtener resultados en mg, g, o kg. El cuadro 2 se utiliza para convertir en mg el contenido de agentes antimicrobianos declarados en las UI en la etiqueta del producto, para su notificación a la OIE: ya sea que se divida el total de UI de agente antimicrobiano por el valor en la columna 'Unidades UI por mg para este agente en el cuadro 2, o, si se prefiere la multiplicación, se multiplica el total de unidades SI por el factor de conversión enumerado para el agente. Para convertir valores en mg en kg, por favor, multiplique el resultado de la conversión por 1×10^{-6} , equivalente a 0.000001.

En el caso de algunos agentes antimicrobianos contenidos en los productos médicos veterinarios, el contenido en UI o la concentración puede indicarse con respecto al fragmento activo en lugar del compuesto químico actualmente incluido; por ejemplo: un producto puede contener iohidrato de penetamato, o bencilpenicilina procaínica, pero la concentración indicada en UI se refiere a la bencilpenicilina (producto X que contiene penetamato iohidrato equivalente a xx SI de bencilpenicilina, o, producto Y que contiene bencilpenicilina procaínica, equivalente a yy SI de bencilpenicilina). En tales casos, utilice el factor de conversión para el fragmento activo pertinente enumerado en el cuadro 2 (en los ejemplos utilizados: bencilpenicilina). Para convertir en kg valores en mg, por favor, multiplicar el resultado de la conversión por 1×10^{-6} , equivalente a 0.000001.

Si se requieren factores adicionales de conversión, por favor contacte con la OIE en: antimicrobialuse@oie.int.

Paso 1: Calcular el contenido de agente antimicrobiano por caja en UI

Multiplicar el total de agente antimicrobiano en UI por unidad de contenido por el número total de envases o unidades contenidas en la caja.

Contenido de agente antimicrobiano por caja en UI

= *Concentración (cantidad de agente antimicrobiano en UI por unidad) x número de unidades por caja.*

Paso 2: Convertir en mg el contenido de agente antimicrobiano por caja en UI

Contenido de agente antimicrobiano por caja en mg

= *Contenido de agente antimicrobiano en UI x factor de conversión*

Pasos 3-4: Seguir los pasos 2-3 descritos para (i)

Cuadro 2: Conversión en UI de ciertos agentes antimicrobianos en mg y los fragmentos activos pertinentes, a partir de los factores de conversión ESVAC¹

Agente antimicrobiano en medicina veterinaria	Fragmento activo antimicrobiano que se debe notificar a la OIE	Unidad internacional (UI) por mg	Factor de conversión a mg para multiplicación
Apramicina	Apramicina	552	0.00181
Bacitracina	Bacitracina	74	0.013514
Bencilpenicilina (penicilina G) ²	Bencilpenicilina	1670	0.0006
Clortetraciclina	Clortetraciclina	1000	0.001
Colistina metano-sulfonato sódico (colistimetato sódico INN)	Colistina	12700	0.000079
Colistina (sulfato de)	Colistina	20500	0.000049
Dihidroestreptomicina	Dihidroestreptomicina	777	0.00129
Eritromicina	Eritromicina	920	0.001087
Espiramicina	Espiramicina	3200	0.000313
Estreptomicina	Estreptomicina	760	0.00132
Gentamicina	Gentamicina	620	0.001613
Kanamicina	Kanamicina	796	0.001256
Neomicina	Neomicina	762	0.00131
Neomicina B (Framicetina)	Neomicina B (Framicetina)	706	0.00142
Oxitetraciclina	Oxitetraciclina	880	0.00114
Paromomicina	Paromomicina	750	0.00133
Polimixina B	Polimixina B	8403	0.000119
Rifamicina	Rifamicina	887	0.001127
Tetraciclina	Tetraciclina	982	0.00102
Tilosina	Tilosina	1000	0.001
Tobramicina	Tobramicina	875	0.001143

2. (iii) – contenido de agente antimicrobiano (compuesto químico como indicado en la etiqueta del producto) en porcentaje (%) peso por peso (p/p) o peso por volumen (p/v) del contenido

El total de agente antimicrobiano contenido en un medicamento veterinario se puede establecer en porcentaje peso por peso (% p/p) (ejemplo 1: el producto X contiene tilosina al 100% p/p o, ejemplo 2, el producto Y contiene amoxicilina al 22.2 % p/p) o en porcentaje peso por volumen (% p/v) (ejemplo: producto Z contiene bencilpenicilina procaínica al 30% p/v). Tales cifras necesitan convertirse en mg/g, g/g, o mg/ml, seguidas por los cálculos descritos a continuación (i).

Convertir en % p/p: los cálculos de conversión se efectúan relacionando el contenido de agente antimicrobiano a 1 g del producto terminado. Dividir el valor del porcentaje por 100 para obtener el total de agente antimicrobiano en g por g de producto terminado.

¹ http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500189269

² Aplica para todos los derivados/compuestos de bencilpenicilina

$$\text{valor ag. antimicrobiano en g x gr de producto terminado} = \frac{\frac{\text{valor (\%)} \times g}{100}}{1 g (\text{producto terminado})}$$

Ejemplo 1: Producto X con el 100% p/p de tilosina contendrá el $100/100 \times g = 1 g$ de tilosina por g de producto terminado.

Ejemplo 2: Producto Y con el 22.2% p/p de amoxicilina contendrá $22.2/100 = 0.222 g$ de amoxicilina por g de producto terminado.

Continuar con los pasos 1-3 de (i)

Convertir en % p/v: La conversión se basa en la hipótesis que 1 ml de productos pesa 1000 mg. Multiplicar el valor del porcentaje por 10 para obtener el contenido en mg/ml.

$$\begin{aligned} &\text{valor del agente antimicrobiano en g por ml de producto terminado} \\ &= \frac{\text{valor (\%)} \times 10 \times mg}{1 ml (\text{producto terminado})} \end{aligned}$$

Ejemplo: El producto Z contiene el 30% p/v de bencilpenicilina contendrá $(30 \times 10 \text{ mg})/1\text{ml}$, igual a 300 mg/ml de bencilpenicilina.

Continuar con los pasos 1-3 de (i)

3. Recomendaciones adicionales para otras conversiones de las cantidades de agentes antimicrobianos

Por razones pragmáticas, la OIE acepta la notificación de agentes antimicrobianos en cantidades de compuestos químicos, tal como está como indicado en la etiqueta del producto médico veterinario. Sin embargo, los Países Miembros de la OIE pueden realizar cálculos para notificar las cantidades de fragmentos activos. Si tales cálculos se realizan, por favor, descríbalos en el modelo de formulario de la OIE.

Calcular la cantidad, expresada en peso, del compuesto químico tal como está indicado en la etiqueta del producto médico veterinario para expresarla como fragmento activo antimicrobiano (por ejemplo, sal, éster o profármaco para ser expresado en base)

Esta etapa se puede realizar una vez que se hayan completado los pasos descritos en las secciones 1 o 2. (i)

Como un ejemplo, para el agente antimicrobiano tiamulina que, a menudo, está disponible bajo la forma de tiamulina hidrógeno fumarato (tal como indicado en la etiqueta del producto), la fórmula de conversión a la tiamulina (el fragmento activo) será:

Sal (incluyendo la base): Tiamulina hidrógeno fumarato: Peso Molecular (PM) 609.8

Base: Tiamulina PM493.7

Factor de conversión = PM base/PM sal (incluyendo la base) = 0.81

Multiplicar el resultado final en kg obtenido tras los siguientes pasos 1 a 3 con el factor de conversión apropiado

$$\begin{aligned} &\text{Contenido del fragmento activo (kg)} \\ &= \text{Contenido del compuesto químico como indicado en la etiqueta (kg)} \\ &\quad \times \text{factor de conversión} \end{aligned}$$

Tomando como punto de partida los factores de conversión a partir del programa ESVAC (European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption) administrado por la Agencia Europea de Medicamentos, el cuadro 3 enumera los factores de conversión sugeridos para derivados o compuestos para obtener el total correspondiente de fragmento activo.

Si se requieren factores adicionales de conversión, por favor contacte con la OIE en: antimicrobialuse@oie.int.

Cuadro 3: conversión del contenido indicado en mg, g o kg de derivados o compuestos de agentes antimicrobianos en el producto veterinario en el correspondiente fragmento activo del antimicrobiano en mg, g o kg para notificación a la OIE, a partir de los factores de conversión ESVAC³

Derivado o compuesto	Fragmento activo	Factor de conversión profármaco para multiplicación
Bencilpenicilina benetamina ⁴	Bencilpenicilina	0.61
Benzatina bencilpenicilina ⁵	Bencilpenicilina	0.68
Cefapirina benzatina ⁶	Cefapirina	0.78
Cefalexina benzatina ⁷	Cefalexina	0.74
Cloxacilina benzatina ⁸	Cloxacilina	0.78
Oxacilina benzatina ⁹	Oxacilina	0.77
Penetamato iohidrato ¹⁰	Bencilpenicilina	0.60
Bencilpenicilina procaínica ¹¹	Bencilpenicilina	0.57

Pasos 1–3: Como descrito en la sección 2. (i)

Paso 4: Multiplicar el resultado final en kg obtenido siguiendo los pasos 1 a 3 por el factor de conversión correspondiente enumerado en el cuadro 3

$$\begin{aligned} & \text{Agente antimicrobiano (fragmento activo)(kg)} \\ & = \text{agente antimicrobiano (compuesto químico como declarado en la etiqueta del producto)(kg)} \\ & \quad \times \text{factor de conversión de derivados o compuestos} \end{aligned}$$

³ http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500189269

⁴ Factor de conversión de bencilpenicilina benetamina se actualizó de 0.65 a 0.61

⁵ Factor de conversión de benzatina bencilpenicilina se actualizó de 0.74 a 0.68

⁶ Factor de conversión de cefapirina benzatina se actualizó de 0.41 a 0.78

⁷ Factor de conversión de cefalexina benzatina se actualizó de 0.36 a 0.74

⁸ Factor de conversión de cloxacilina benzatina se actualizó de 0.43 a 0.78

⁹ Factor de conversión de oxacilina benzatina se actualizó de 0.69 a 0.77

¹⁰ Factor de conversión de penetamato iohidrato se actualizó de 0.63 a 0.60

¹¹ Factor de conversión de bencilpenicilina procaínica se actualizó de 0.61 a 0.57