

71 SG/12/CS2 B

Original: Inglés
Enero de 2003

INFORME DE LA REUNIÓN DE LA COMISIÓN DE NORMAS DE LA OIE

París, 14–17 de enero de 2003

La Comisión de Normas de la OIE se reunió en la sede de la OIE del 14 al 17 de enero de 2003. El Prof. Marian Trusczyński dio la bienvenida al Dr Alejandro Schudel y a los Miembros de la Comisión. El Dr Bernard Vallat se excusó de no poder asistir a la reunión de la Comisión debido a un viaje oficial a los Estados Unidos de América y dejó una nota dirigida a los Miembros de la Comisión de Normas, en la que alentaba a la Comisión a reforzar el proceso de validación de los kits de diagnóstico. Se tomó nota de que se trataba de la última reunión de la Comisión para el Prof. Trusczyński, a quien se felicitó por sus 30 años al servicio de la OIE.

El orden del día y la lista de los participantes figuran en los Anexos I y II, respectivamente.

1. Laboratorios de Referencia de la OIE

1.1. Nuevas solicitudes para obtener el estatus de Centro Colaborador y de Laboratorio de Referencia

Centro Colaborador de la OIE para Nuevas Enfermedades y Enfermedades Emergentes

La Comisión recibió una candidatura para obtener el estatus de Centro Colaborador de la OIE para Nuevas Enfermedades y Enfermedades Emergentes. Puso en duda la necesidad de tal centro y solicitó más información.

Centro Colaborador de la OIE para el Bienestar Animal

Se recibió una candidatura incompleta para obtener el estatus de Centro Colaborador de la OIE para el Bienestar Animal. La Comisión examinó la posibilidad de nombrar un Centro Colaborador en este campo, pero esperará el informe del Grupo de Trabajo de la OIE sobre el Bienestar Animal. Si se sometiese una solicitud formal a la OIE, ésta debería ser remitida inicialmente al Grupo de Trabajo.

La Comisión recomienda la siguiente nueva candidatura para obtener el estatus de Laboratorio de Referencia de la OIE:

Cowdriosis

CIRAD-EMVT¹ Guadalupe

Experto de referencia nombrado: Dr Dominique Martinez

1 Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement – Département d'élevage et de médecine vétérinaire du CIRAD.

Circovirus porcino tipo 2 y síndrome multisistémico post-destete

La Comisión discutió la posible necesidad de disponer de un Laboratorio de Referencia para el circovirus porcino tipo 2 y el síndrome multisistémico postdestete y decidió que, por el momento, no se precisaba este tipo de laboratorio.

1.2. Actualización de la lista de los Laboratorios de Referencia

Se han notificado a la OIE los siguientes cambios de expertos en los Laboratorios de Referencia de la OIE. La Comisión recomienda su aceptación:

Rabia

El Dr A. Liebenberg reemplazará al Dr C. De Mattos en el Onderstepoort Veterinary Institute, Sudáfrica.

Equinococosis/Hidatidosis

El Dr G. Christofi reemplazará al Dr P. Economides en el Central Veterinary Laboratory, Chipre.

Tuberculosis bovina

El Dr A. Bernardelli reemplazará al Dr A. Reniero en Gerencia de Laboratorios (GELAB) del Servicio Nacional de Sanidad y Calidad, Agroalimentaria (SENASA), Argentina.

1.3. Informe anual de los Laboratorios de Referencia para el 2003

Se han recibido los informes de 112/119 Laboratorios de Referencia y de 7/9 Centros Colaboradores para los animales terrestres. La Comisión volvió a comentar la impresionante gama de actividades de los Laboratorios de Referencia dirigidas hacia los objetivos de la OIE y el apoyo continuo proporcionado por los expertos individuales al trabajo de la Comisión de Normas. Se entregará el conjunto completo de informes a los Países Miembros y a todos los Laboratorios de Referencia y Centros Colaboradores. Las actividades internacionales relativas al trabajo de la OIE están resumidas más adelante:

Actividades generales	Porcentaje de Laboratorios que llevan a cabo estas actividades	Porcentaje de Centros Colaboradores que llevan a cabo estas actividades
1a) Realización de pruebas de diagnóstico	107 (96%)	3 (43%)
1b) Identificación de los agentes	99 (88%)	3 (43%)
2 Producción, análisis y distribución de reactivos de diagnóstico	87 (78%)	1 (14%)
3 Investigación	90 (80%)	2 (29%)
Actividades específicas de la OIE		
1 Armonización/normalización internacional de los métodos	52 (46%)	4 (57%)
2 Preparación y suministro de normas de referencia internacionales	55(49%)	4 (57%)
3 Recopilación, análisis y divulgación de datos epizootiológicos	44 (39%)	5 (71%)
4 Suministro de pericia por expertos	60 (54%)	5 (71%)
5 Suministro de formación científica y técnica	60 (54%)	7 (100%)
6 Organización de reuniones científicas internacionales	29 (26%)	6 (86%)
7 Participación en estudios científicos internacionales efectuados en colaboración	60 (54%)	6 (86%)
8 Publicaciones	90 (80%)	6 (86%)

La Comisión repasó la lista de los Laboratorios de Referencia que no sometieron un informe anual para el 2001. La Comisión recomendó que se suprimiese un laboratorio (enfermedad de Aujeszky en Hungría), dado que no había proporcionado su informe anual en los últimos dos años.

2. Normalización internacional de las pruebas de diagnóstico y las vacunas

2.1. Programas de normalización de la OIE de las pruebas de diagnóstico

ENFERMEDADES DE LA LISTA A

Peste de los pequeños rumiantes – Coordinador Dra. G. Libeau, CIRAD-EMVT Montpellier, Francia

La Comisión aún no ha recibido el folleto de información para los sueros de referencia internacionales de la OIE débilmente positivos destinados a ser utilizados en la prueba ELISA de competición².

Perineumonía contagiosa bovina – Coordinador Dr A. Pini, Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e del Molise "G. Caporale", Teramo, Italia

El Dr A. Pini comunicó que la irradiación no era un método idóneo para tratar los sueros antes de analizarlos mediante la prueba FdC³, dada la disminución notable del título de anticuerpos. La Comisión solicitará que el Dr Pini irradie una parte de los sueros de referencia para utilizarlos en las pruebas ELISA de competición y que analice la inocuidad de una parte de los sueros no irradiados para utilizarlos en la prueba FdC.

ENFERMEDADES DE LA LISTA B

Rabia – Coordinador Dra. F. Cliquet, AFSSA⁴ Nancy, Francia

La Comisión opina que se sigue necesitando un suero de referencia internacional débilmente positivo y ayudará a la Dra. Cliquet a obtener un suero de perro negativo para los anticuerpos contra la rabia de Mauricio.

Leucosis bovina enzoótica – Coordinador Dr L. Renström, National Veterinary Institute (SVA), Uppsala, Suecia

Se ha identificado un suero candidato que está dando buenos resultados en la prueba IDGA⁵. Se finalizará una comparación del suero por tres laboratorios diferentes en marzo de 2003.

Rinoneumonía equina – Coordinador Dr J. Mumford, Animal Health Trust, Newmarket, Reino Unido

La Comisión apoya la sugerencia del Dr Mumford de dirigirse a la Farmacopea Europea (FE) para determinar si están dispuestos a adoptar las normas propuestas para los herpesvirus equinos. También se sugirió que la FE contactase al Laboratorio de Referencia de la OIE para la rinoneumonía equina en los Estados Unidos de América, para obtener su opinión.

La Comisión examinó la posible necesidad de obtener otros sueros de referencia, en particular para las enfermedades de la Lista A. Se pondrá en contacto con los Laboratorios de Referencia de la OIE para la influenza aviar altamente patógena respecto a la necesidad de disponer de sueros de referencia para las pruebas ELISA y/o IGDA.

3. Lista de las pruebas prescritas y de sustitución

3.1. ELISA para la serología de la rabia

La Comisión se reunió con el Dr Tony Fooks, (Veterinary Laboratory Agencies [VLA], Reino Unido), el Dr Serge Leterme, (Synbiotics, Francia) y la Dra. Florence Cliquet, (AFFSA Nancy, Francia) respecto a la utilización del ELISA para determinar los títulos de anticuerpos inducidos por la vacuna de rabia. La comparación con la prueba FAVN⁶ indica que el ELISA tiene una sensibilidad inferior. La Comisión propondrá al Comité Internacional que se incluya en la lista el ELISA como prueba de sustitución para el diagnóstico de la rabia. Se añadirá el texto al capítulo sobre la rabia del *Manual de Normas para las Pruebas de Diagnóstico y las Vacunas* (el *Manual*) que establecerá que la prueba ELISA deberá utilizarse como

2 ELISA: Ensayo inmunoenzimático

3 FdC: Fijación del complemento

4 AFFSA: Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Alimentos

5 IDGA: Inmunodifusión en gel de agar

6 FAVN: Neutralización de virus por anticuerpos fluorescentes

prueba de detección y que se confirmarán los resultados negativos utilizando la prueba FAVN o RFFIT⁷. La Comisión propondrá que la Comisión del Código Zoosanitario Internacional revise la resolución sobre el capítulo de la rabia del *Código Zoosanitario Internacional* (el *Código*) adoptada el año pasado, con vistas a eliminar la mención a la prueba de titulación de anticuerpos neutralizantes del capítulo del *Código* y a reemplazarla por una referencia a la utilización de las pruebas que figuran en el *Manual*.

3.2. Pruebas de detección de las proteínas no estructurales para el diagnóstico de la fiebre aftosa

Un Grupo Ad hoc para la Evaluación de las pruebas de detección de las proteínas no estructurales para el diagnóstico de la fiebre aftosa se reunió en la sede de la OIE del 2 al 4 de octubre de 2002. La Comisión examinó el informe y tomó nota de las preocupaciones del Grupo respecto a la variabilidad entre los kits de diagnóstico, la falta de sueros estándar de referencia y la necesidad de validar las pruebas en especies que no sean los bovinos (véase en el *Anexo III* el informe completo del Grupo Ad hoc). La Comisión de Normas y el Grupo Ad hoc están trabajando intensamente para completar toda la información necesaria a fin de emitir las recomendaciones finales sobre este tema a la mayor brevedad posible.

3.3. Prueba de diferenciación entre N1 y N3 para la influenza aviar

La Comisión examinó la posibilidad de incluir la prueba N1-N3 en el capítulo del *Manual* sobre la influenza aviar altamente patógena. La Comisión decidió añadir un breve párrafo descriptivo al final de la parte sobre el diagnóstico del capítulo y proporcionar una referencia a la descripción de la utilización de los diferentes subtipos de neuraminidasas como vacunas.

4. Cuestionario sobre la tuberculosis bovina

La Comisión examinó el análisis de los protocolos de fabricación de la tuberculina efectuado por el Laboratorio de Referencia de la OIE para la tuberculosis en VLA Weybridge, Reino Unido. Se tomó nota de que se utilizan una gran variedad de medios. También se observó que la metodología para determinar la potencia no era coherente entre los fabricantes.

La Comisión aprueba las recomendaciones del Laboratorio de Referencia de la OIE. Éstas son las siguientes: 1) todos los fabricantes deberían producir la tuberculina utilizando las buenas prácticas de fabricación, 2) todos los fabricantes deberían seguir los métodos estándar para la producción de la tuberculina que figuran en el *Manual*, y 3) se debería organizar una reunión de los productores de tuberculina para examinar cuestiones técnicas problemáticas específicas.

5. Manual para las Pruebas de Diagnóstico y las Vacunas de la OIE

Para esta parte del orden del día, el nuevo editor asesor, el Dr J.E. Pearson, se unió a la Comisión.

La Comisión examinó los comentarios de los Países Miembros sobre varios capítulos para la quinta edición del *Manual*, cuya publicación está programada para principios del 2004. Algunos de los puntos específicos examinados fueron los siguientes: se decidió establecer una lista de las compañías que fabrican kits de diagnóstico, como una nota al pie de la página en algunos capítulos; se convino en que no se designará el ELISA de bloqueo en fase líquida como prueba prescrita para el comercio internacional para el diagnóstico de la fiebre aftosa, dada la falta de utilización; en el capítulo sobre la fiebre aftosa, se añadirá el texto que establece que se debería producir el virus para las vacunas antiaftosas en establecimientos de contención biológica de nivel 4, según lo define el *Código*; al final de cada capítulo para el que exista un Laboratorio de Referencia se añadirá una nota refiriendo al lector a la lista de los Laboratorios de Referencia; se añadirá nueva información sobre los kits de diagnóstico de la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB); se añadirá a estos capítulos el texto que establece que se sugiere fuertemente que la producción de vacunas contra el virus de la enfermedad de Newcastle y contra la influenza aviar, así como los análisis de eficacia también deberían llevarse a cabo en laboratorios de contención biológica de nivel 4.

Los expertos sobre la adenomatosis pulmonar ovina se reunieron en el 2002 y decidieron cambiar el nombre de la enfermedad a adenocarcinoma pulmonar ovino. Se ha publicado este cambio en: Jaagsiekte Sheep Retrovirus and Lung Cancer. Current Topics in Microbiology and Immunology (2002), vol. 275, ed. H.Y. Fan. La Comisión recomienda que se someta este cambio a la Comisión del Código para que lo examine.

7 RFFIT: Prueba rápida de inhibición de focos fluorescentes

6. Directrices de la Comisión de Normas

6.1. Directrices sobre la resistencia a los antimicrobianos

La Comisión repasó el proyecto de directrices sobre la resistencia a los antimicrobianos preparado por el Grupo Ad hoc sobre la Resistencia a los antimicrobianos. La Comisión convino en que se deberían transmitir tres de las cuatro directrices a la Comisión del Código con una recomendación para su aprobación por el Comité Internacional y su subsiguiente inclusión en el *Código* (véase [Anexo IV](#)). Se debería incluir la Directriz 2 en el capítulo del *Manual* sobre la resistencia a los antimicrobianos. Se ha transmitido la Directriz 5 sobre el análisis de riesgos para la resistencia a los antimicrobianos directamente a la Comisión del Código para que la examine en su próxima reunión.

6.2. Directrices de ILAC⁸ sobre los Requisitos de Pericia de los Proveedores de Sistemas de Evaluación del Nivel de Capacidad

La Comisión examinó las directrices de ILAC y determinó que los requisitos técnicos en sus propias directrices están de acuerdo con el documento de ILAC.

7. Informe de la reunión del Grupo Ad hoc sobre la Influenza Aviar

La Comisión examinó el informe del Grupo Ad hoc sobre la Influenza Aviar. Se decidió no modificar el capítulo del *Manual* hasta que el Comité Internacional adopte los cambios propuestos del capítulo del *Código* sobre la influenza aviar altamente patógena por Resolución, durante la Sesión General de mayo de 2003. Si se adoptasen los cambios propuestos, se deberá publicar la nueva definición de influenza aviar en el *Manual* (quinta edición 2004) en vez del *Código*. La nueva definición sería la siguiente: "una infección de las aves causada por cualquier virus A de influenza que tiene un índice de patogenicidad intravenoso en pollos de 6 semanas de edad superior a 1,2 o un virus A de influenza del subtipo H5 o H7."

8. Coordinación con otras Comisiones

COMISIÓN DEL CÓDIGO

8.1. Informe de la reunión del Grupo Ad hoc sobre la EEB

La Comisión examinó el informe del Grupo Ad hoc sobre la EEB. Se añadirá en el *Manual* la información actualizada sobre las pruebas rápidas, según figura señalado en el anterior punto 5.

9. Otros asuntos

9.1. Simposio de la OIE/WAVLD⁹ en Tailandia 2003

La Comisión examinó y aprobó el programa y los conferenciantes para el Seminario de Biotecnología de la OIE/WAVLD en Tailandia.

9.2. Carta sobre las pruebas de detección de la EEB

La Comisión repasó la carta del Delegado Alemán respecto a la necesidad de incluir un protocolo normalizado para detectar la EEB por inmunotransferencia ("immunoblotting") en el capítulo del *Manual*. La Comisión consultará este tema con el Laboratorio de Referencia en el Reino Unido.

9.3. Informe de la consulta de la OMS¹⁰ sobre la campilobacteriosis entregado a la OIE

La Comisión examinó y recomendó que se remitiese el informe del grupo de expertos consejeros de la OMS sobre la campilobacteriosis al Grupo de Trabajo de la OIE sobre la Seguridad de los Alimentos.

8 ILAC: Cooperación Internacional de Acreditación de Laboratorios

9 WAVLD: Asociación Mundial de los Veterinarios Especialistas de los Laboratorios de Diagnóstico

10 OMS: Organización Mundial de la Salud

9.4. Actualización acerca del trabajo del Comité de la Unión Europea sobre las Técnicas de Diagnóstico y las Vacunas contra la fiebre aftosa, la peste porcina clásica y la influenza aviar

El Dr Steve Edwards puso al día a la Comisión sobre los progresos efectuados por el Grupo de Trabajo de la Unión Europea del Comité Científico sobre la Sanidad y el Bienestar Animal (SCAHAW) sobre las Técnicas de Diagnóstico y las Vacunas contra la fiebre aftosa, la peste porcina clásica y la influenza aviar. Éste representó a la OIE en el subgrupo encargado de las pruebas de diagnóstico, mientras que el Dr Schudel representó a la OIE en el subgrupo sobre las vacunas. El grupo examinó el estado actual de los conocimientos con respecto a las pruebas de diagnóstico y a su validación, incluida una evaluación de la posible contribución de nuevas tecnologías. Se han identificado además los campos específicos en los que se necesita más investigación y desarrollo. El Grupo emitirá recomendaciones al Comité Científico de la Unión Europea sobre la Sanidad y el Bienestar Animal, que, se espera, ayudarán a encauzar futuras financiaciones hacia los campos más prioritarios.

9.5. Reunión de expertos de la FAO/IAEA¹¹ sobre el tema "Validación y Certificación por la OIE de las Pruebas de Diagnóstico para las Enfermedades Animales Infecciosas"

La Comisión aceptó el informe elaborado en la reunión celebrada en el Centro Colaborador de la OIE en la FAO/OIEA y recomienda al Comité Internacional de la OIE lo siguiente: 1) se debería utilizar como criterio para la validación la "adecuación al propósito", 2) el Centro Colaborador de la OIE en la FAO/OIEA debería elaborar un modelo de validación que sirviese de directriz para someter las pruebas a la aprobación de la OIE, 3) la OIE debería establecer un registro para las pruebas que especificase los niveles de validación, 4) es necesario establecer colecciones de referencias que se utilizarán para la validación, 5) los Laboratorios de Referencia de la OIE deberían participar estrechamente en los esfuerzos de validación, 6) se necesita identificar una fuente de financiación para implementar estas sugerencias, 7) la OIE debería examinar los procedimientos actualmente en funcionamiento para aprobar las pruebas y 8) otorgar a la Comisión de Normas más autoridad para adoptar las pruebas a la mayor brevedad. Se incluye un resumen del informe en el Anexo V.

9.6. Informe entregado a la Comisión de Normas de la OIE por el Grupo de Vigilancia de la Gripe Equina

La Comisión examinó el informe y tomó nota de sus recomendaciones (véase Anexo VI).

9.7. Fechas de las próximas reuniones de la Comisión de Normas

La próxima reunión de la Comisión de Normas se celebrará del 17 al 19 de septiembre de 2003.

.../Anexos

11 FAO/OIEA: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura/Organismo Internacional de la Energía Atómica

REUNIÓN DE LA COMISIÓN DE NORMAS

París, 14–17 de enero de 2003

Orden del día

1. Laboratorios de Referencia de la OIE
 2. Normalización internacional de las pruebas de diagnóstico y las vacunas
 3. Lista de las pruebas prescritas y de sustitución
 4. Cuestionario sobre la tuberculosis bovina
 5. *Manual de Normas para las Pruebas de Diagnóstico y las Vacunas* de la OIE
 6. Directrices de la Comisión de Normas
 7. Informe del Grupo Ad hoc sobre la Influenza Aviar
 8. Relación con las otras Comisiones
 9. Otros asuntos
-

REUNIÓN DE LA COMISIÓN DE NORMAS DE LA OIE
París, 14-17 de enero de 2003

Lista de los participantes

MIEMBROS

Prof. Marian Trusczynski

(Presidente)

National Veterinary Research Institute
57 Partyzantow St., 24-100 Pulawy
POLONIA

Tel.: (48-81) 886.32.70

Telex: 642401

Fax: (48-81) 887.71.00.

Email: mtrusczy@esterka.piwet.pulawy.pl

Dr Steve Edwards

(Vicepresidente)

VLA Weybridge, New Haw, Addlestone
Surrey KT15 3NB
REINO UNIDO

Tel.: (44-1932) 34.11.11

Fax: (44-1932) 34.70.46

Email: s.edwards@vla.defra.gsi.gov.uk

Dr Beverly Schmitt

(Secretario General)

National Veterinary Services
Laboratories, Diagnostic Virology
Laboratory, P.O. Box 844, Ames,
IA 50010

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Tel.: (1-515) 663.75.51

Fax: (1-515) 663.73.48

Email: beverly.j.schmitt@aphis.usda.gov

OTRO PARTICIPANTE

Dr Peter Wright

Canadian Food Inspection Agency, National Centre for
Foreign Animal Disease, 1015 Arlington Street
Winnipeg, Manitoba R3E 3M4
CANADA

Tel.: (1-204) 789.20.09

Fax: (1-204) 789.20.38

Email: pwright@inspection.gc.ca

CENTRO COLABORADOR DE LA OIE

Dr Adama Diallo

FAO/IAEA Centre for ELISA and Molecular Techniques in
Animal Disease Diagnosis International Atomic Energy
Agency Wagramerstrasse 5, P.O. Box 100, A-1400 Viena
AUSTRIA

Tel.: (43-1) 2600.28355

Fax: (43-1) 2600.28222

Email: a.diallo@iaea.org

OFICINA CENTRAL DE LA OIE

Dr Alejandro Schudel

Jefe del Departamento Científico y Técnico
12 rue de Prony
75017 París
FRANCIA

Tel.: (33-1) 44.15.18.88

Fax: (33-1) 42.67.09.87

Email: a.schudel@oie.int

Dr Dewan Sibartie

Jefe adjunto del Departamento Científico y Técnico
d.sibartie@oie.int

Ms Sara Linnane

Secretaria de Redacción del Departamento Científico y
Técnico

Email: s.linnane@oie.int

PARTICIPANTES INVITADOS

Dr Tony Fooks

VLA Weybridge, New Haw, Addlestone, Surrey
KT15 3NB, REINO UNIDO

Tel: (44-1932) 34.11.11

Fax: (44-1932) 34.70.46

Email: t.fooks@vla.defra.gsi.gov.uk

Dr F. Cliquet

AFSSA Nancy, Laboratoire d'études sur la rage et la
pathologie des animaux sauvages, Domaine de Pixérécourt,
BP 9, 54220 Malzéville, FRANCIA

Tel: (33-3) 83.29.89.50

Fax: (33-3) 83.29.89.56

Email: f.cliquet@afssa.fr

Dr Serge Leterme

President and Director General, Synbiotics Europe,
2 rue A. Fleming, 69007 Lyon, FRANCIA

Tel: (33-4) 72.76.11.33

Fax: (33-4) 72.76.11.32

Email: s.leterme@synbiotics.fr

Dr James E. Pearson

4016 Phoenix, Ames, Iowa 50014,
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

Email: jpearson34@aol.com

**INFORME DE LA REUNIÓN DEL GRUPO AD HOC SOBRE LA EVALUACIÓN
DE LAS PRUEBAS DE DETECCIÓN DE LAS PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES
PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA FIEBRE AFTOSA**

París, 2–4 de octubre de 2002

Se celebró una reunión del Grupo Ad hoc de la OIE para la Evaluación de las Pruebas de detección de las Proteínas No Estructurales para el Diagnóstico de la Fiebre Aftosa en la sede de la OIE en París, del 2 al 4 de octubre de 2002. El Dr. Peter Wright presidió la reunión y actuó como relator.

La lista de los participantes figura en el [Anexo I](#).

1. Discusión General

El siguiente texto destaca los puntos claves que, según lo han demostrado los expertos, tienen un impacto sobre la normalización, la validación, la aplicación y la interpretación de las pruebas de detección de las proteínas no estructurales para el diagnóstico de la fiebre aftosa.

Las pruebas de detección de las proteínas no estructurales para el diagnóstico de la fiebre aftosa podrían aplicarse para diferenciar los animales vacunados de aquellos en los que el virus se ha replicado. Esta diferenciación se basa en la detección en el suero de anticuerpos contra las proteínas no estructurales del virus de la fiebre aftosa. La detección de estos anticuerpos es un indicador de que ha ocurrido replicación viral, aunque sea limitada, y de que el sistema inmunitario la ha detectado.

Se han identificado varias proteínas no estructurales asociadas con la replicación del virus de la fiebre aftosa, incluidas: L, 3A, 3B, 2C, 3D, 3AB y 3ABC. Se han utilizado recientemente estas proteínas como antígenos, individualmente o en varias combinaciones, en un cierto número de técnicas ELISA¹² y de western blot para detectar la presencia de anticuerpos.

Las vacunas antiaftosas son inactivadas y las partículas virales completas son administradas con adyuvantes. Para la producción de vacunas, se eliminan las proteínas no estructurales resultantes asociadas con la replicación del virus mediante diversos procedimientos de purificación. La determinación de la pureza de la vacuna se realiza inoculando repetidamente las especies dianas y analizando la aparición de anticuerpos contra las proteínas no estructurales. Se pueden esperar anticuerpos contra la proteína no estructural 3D, ya que esta proteína es incorporada en el virión de la fiebre aftosa.

En términos generales, las dosis estándar de vacuna son protectoras, puesto que impiden la aparición de enfermedad clínica a raíz de una exposición ulterior al virus de la fiebre aftosa. Sin embargo, puede ocurrir una replicación limitada del virus en la región faríngea del animal expuesto. Si el virus persiste a un nivel detectable en las secreciones esofagofaríngeas (OP) más allá de 28 días, se considera que el animal es un portador. El estado portador dura un tiempo limitado que varía según la especie huésped. El peligro de transmisión del virus debido a los portadores es un tema de debate.

La mayor parte de los datos acumulados hasta la fecha relativos a los animales vacunados que han sido posteriormente expuestos al virus vivo provienen de bovinos. En la mayoría de los bovinos vacunados ulteriormente expuestos al virus vivo ocurre una replicación limitada del virus, pero estos animales no se convierten en portadores. La proporción de animales que se convierten en portadores en condiciones experimentales puede ser elevado, pero sobre el terreno esta proporción puede ser inferior. Entre los portadores, y según las circunstancias (estado inmunológico de la población, patogenicidad, etc.), la mayoría, pero no todos, desarrollan una respuesta humoral anti-proteínas no estructurales fácilmente detectable. No obstante, dado que se recomiendan las estrategias basadas en el análisis poblacional, se supera el riesgo de no detectar a los animales portadores individuales que no dan un resultado positivo.

12 ELISA: Ensayo inmunoenzimático

2. Métodos actuales de prueba

Existen un cierto número de ELISAs actualmente disponibles en el comercio o que lo serán dentro de poco. Las descripciones que figuran a continuación se basan en información proveniente de expertos y no en la información directa sobre el producto.

- | UBI (United Biomedical Inc.) comercializa una prueba ELISA indirecta basada en un péptido 3B sintético. El péptido está absorbido directamente sobre la placa. El sistema de detección emplea la Proteína A como conjugado para los rumiantes y una inmunoglobulina anti-porcina para los cerdos.
- | Bommeli Diagnostics/Intervet comercializa una prueba ELISA indirecta basada en una proteína 3ABC recombinante expresada en *Escherichia coli*. Se purifica por afinidad el polipéptido 3ABC que luego es absorbido directamente sobre la placa. El sistema de detección utiliza un anticuerpo monoclonal anti-IgG₁ para los rumiantes y una inmunoglobulina policlonal anti-porcina para los cerdos.
- | Embrabio una prueba ELISA indirecta basada en 3ABC recombinante expresada en *E. coli*. El polipéptido es purificado y absorbido directamente sobre la placa. Para la detección, se emplean anti-inmunoglobulinas policlonales específicas de la especie. Esta prueba ELISA se aplica como prueba de detección y se confirma el estado de los animales que resultan positivos mediante la prueba EITB¹³ (western blot).
- | Bayer está desarrollando una prueba ELISA indirecta basada en dos polipéptidos sintéticos de 3B. Esta prueba está destinada a ser la prueba correspondiente a la vacuna de esta empresa.

También existen un número de ELISAs elaboradas en varios laboratorios nacionales o internacionales.

- | El Centro Panamericano para la Fiebre Aftosa, PAHO/OMS (Panaftosa) posee una prueba ELISA indirecta basada en una 3ABC recombinante expresada en *E. coli*. Se purifica por electroforesis preparativa el polipéptido que luego es absorbido directamente sobre la placa. Para la detección, se utilizan anti-inmunoglobulinas policlonales específicas de la especie. Este ELISA se utiliza como prueba de detección y se confirman los resultados positivos mediante la prueba EITB. Se ha utilizado una prueba similar en España.
- | El laboratorio de Brescia (IZSLER, Italia) tiene un ELISA indirecto basado en la 3ABC recombinante de Panaftosa expresada en *E. coli*. Sin embargo, el polipéptido no se purifica, sino es capturado por un anticuerpo monoclonal absorbido sobre la placa. El sistema de detección emplea un anticuerpo monoclonal anti-IgG₁ para los rumiantes y una inmunoglobulina policlonal anti-porcina para los cerdos.
- | El laboratorio Pirbright (IAH, Reino Unido) posee una prueba ELISA indirecta basada en un recombinante similar a la proteína 3ABC recombinante de Panaftosa expresada en *E. coli*. El polipéptido no se purifica, sino que es capturado por un anticuerpo policlonal absorbido sobre la placa. Se han utilizado sistemas de detección anti-especie policlonales y monoclonales.
- | El laboratorio de Lindholm (DVIVR, Dinamarca) tiene una prueba ELISA de competición basada en una 3ABC recombinante expresada en un baculovirus. El polipéptido no se purifica, sino es capturado por un anticuerpo monoclonal absorbido sobre la placa. Se utiliza el mismo anticuerpo monoclonal como anticuerpo para la competición en esta prueba.

Como se puede ver a partir de lo siguiente, existen un número de puntos en común entre estas pruebas. Sin embargo, también es obvio que existen diferencias que pueden afectar a las características de rendimiento de las pruebas de diagnóstico.

Según se informa, se han validado todas las pruebas previamente mencionadas, algunas más extensamente que otras. Sin un estándar para la comparación, realmente no existe manera de comparar estas pruebas.

3. Método de prueba de referencia

Hoy en día, no existe un método de prueba de referencia aceptada por los expertos. Se necesita este método de prueba como punto de referencia para la comparación de otras pruebas. Se convino en esta reunión en que la prueba ELISA indirecta de Panaftosa (brevemente descrita anteriormente) se convertiría en el método de referencia. Este método figura actualmente en el *Manual de Normas para las Pruebas de Diagnóstico y las Vacunas* de la OIE (edición del 2000) y, en esta reunión, se ha revisado y actualizado su descripción para la

13 EITB: prueba de inmunoelectrotransferencia

edición del 2004 del *Manual*. Se ha distribuido a un número de laboratorios el clon original de *E. coli* que se utiliza actualmente para la producción de poliproteína 3ABC recombinante. Se debería poder obtener de ciertos laboratorios de referencia seleccionados (Panaftosa, INIA [Madrid, España], IZSLER) la poliproteína 3ABC recombinante como reactivo de referencia y para fines de comparación.

4. Sueros estándar de referencia

Hoy en día, no existen sueros estándar de referencia para calibrar los métodos de prueba de detección de las proteínas no estructurales o la producción de estándares nacionales o de trabajo. Se convino en esta reunión en que estos sueros eran esenciales y se deberían preparar para los bovinos, las ovejas y los porcinos. Se van a preparar tres sueros de acuerdo con las directrices de la OIE respecto a las Normas Internacionales de Referencia para las Pruebas de Anticuerpos. Éstas incluyen sueros estándar fuertemente positivos, débilmente positivos y negativos, según lo define una curva dosis-respuesta típica en el método de prueba de referencia. Se subrayó que estos sueros eran necesarios para establecer los límites mínimos de sensibilidad analítica y establecer un proceso uniforme de control para estos ELISAs. En esta reunión, se escogieron a tres expertos que están dispuestos a preparar sueros de referencia estándar para los bovinos, las ovejas y los porcinos, respectivamente. También se tomarán las disposiciones necesarias para irradiar estos tres sueros con rayos gamma a fin de facilitar su distribución por todo el mundo.

5. Suero de control de valor umbral/valor límite

No se puede establecer un valor umbral o un valor límite que sea aplicable universalmente a todos los métodos de prueba. No obstante, en esta reunión, basándose en la dilución del suero estándar de referencia débilmente positivo (véase más arriba), los expertos han diseñado y convenido en un método para definir un valor umbral/valor límite desde un punto de vista analítico. Se explicará este método en la edición del 2004 del *Manual* de la OIE. Los laboratorios individuales pueden establecer su propio valor umbral por otros métodos, según la aplicación específica a la que se destina su prueba, pero se podrá utilizar el método descrito anteriormente como punto de referencia para la comparación.

6. Paneles de control entre los laboratorios

En algún momento en el futuro, será necesario colaborar en la elaboración de paneles de sueros adaptados para las comparaciones entre laboratorios sobre del rendimiento de las pruebas de diagnóstico y para la evaluación del nivel de capacidad. Hasta que existan pruebas normalizadas, calibradas y armonizadas quedará en espera la creación de estos paneles.

7. Validación del diagnóstico

Los datos de validación del diagnóstico están diseminados por toda la literatura. Estos datos provienen principalmente de los bovinos, pero existen datos provenientes de las ovejas y de los cerdos. La mayor cantidad de datos disponibles, con respecto a las estimaciones de la especificidad (Sp) y de la sensibilidad (Sn) de diagnóstico se han obtenido a partir de estudios experimentales y de terreno llevados a cabo por Panaftosa.

Los resultados de Panaftosa recopilados a partir de datos sobre los bovinos figuran resumidos más adelante.

Descripción	n	ELISA		EITB	
		Sp%	Sn%	Sp%	Sn%
Bovinos no expuestos previamente	12,804	99.05	–	100	–
Vacunación única	3,500	98.49	–	100	–
Vacunaciones múltiples, edad > 2 años	2,517	95.20	–	99.68	–
Vacunaciones múltiples, edad < 2 años*	79,649	97.90	–	99.97	–
Infección natural, sin vacunación	1,000	–	98.80	-	98.80

* datos recopilados a partir de múltiples estudios seroepidemiológicos por toda América del Sur

Se presentan las estimaciones anteriores de Sp y Sn como comparación de las características de rendimiento de las pruebas de diagnóstico, según los resultados obtenidos por Panaftosa. Estas estimaciones demuestran el potencial de estas pruebas en manos del laboratorio que adaptó estos reactivos y los formatos de las pruebas.

Panaftosa ha observado resultados similares en las ovejas y los cerdos, aunque el número de muestras analizadas es muy pequeño en comparación con el número de bovinos estudiados.

Panaftosa también presentó datos experimentales sobre pares de muestras de secreciones esofagofaríngeas y de sangre tomadas de 78 bovinos (34 no vacunados y 44 vacunados) infectados o expuestos al virus de la fiebre aftosa en condiciones controladas. Independientemente del estado de vacunación, los datos sugieren que la Sn de la combinación ELISA/EITB en comparación con las muestras esofagofaríngeas positivas ($n = 428$) es igual a 100%, cuando se trata de las muestras esofagofaríngeas positivas a partir de las que se aisló exitosamente el virus. Por otra parte, la Sn del aislamiento de muestras esofagofaríngeas en comparación con los resultados positivos por ELISA/EITB ($n = 861$) en estos bovinos es sólo de un 46.9%.

El siguiente cuadro compara las estimaciones de Sn para las diversas otras técnicas ELISA, en condiciones experimentales en las que los bovinos fueron vacunados y luego infectados con el virus de la fiebre aftosa.

Descripción	Técnica ELISA– Sn%					
	A	B	C	D	E	F
Vacunado, infectado, ~ 30 días después de la infección	90.0	85.7	93.3	70.0	100	68.6
Vacunado, infectado, ~ 30–180 días después de la infección	92.6	78.6	90.3	80.2	100	75.5

Los datos anteriores sirven únicamente para fines de comparación. El número de bovinos implicados en estos experimentos oscila entre 15 y 75. En algunos casos se analizaron los mismos bovinos con más de una técnica ELISA. El segundo grupo de datos corresponde a análisis de sangre consecutivos realizados más de 30 días después de la infección. La variabilidad demostrada revela probablemente, además de las diferencias entre las condiciones experimentales, la existencia de diferencias inherentes a los reactivos y las técnicas de prueba y el hecho de que no se ha calibrado ninguna de estas técnicas utilizando los sueros de referencia estándar.

8. ¿Vacunas convencionales o vacunas de alta potencia?

Los datos disponibles relativos a la aparición del estado portador y a la seroconversión se basan en dosis convencionales de vacuna. Se necesita llevar a cabo más estudios para determinar si la utilización de vacunas de alta potencia modificaría los estados portadores y las estimaciones de Sn en los animales vacunados.

9. ¿Pruebas de detección o pruebas de confirmación?

Se ha propuesto utilizar las pruebas ELISA como pruebas de detección. Se necesita aumentar al máximo las Sn de estas pruebas y armonizarlas mediante la calibración con los sueros estándar de referencia internacionales. Se esperaría entonces unas tasas de falsos negativos pronosticables. La confirmación del estado de verdadero positivo necesitaría que se volviese a efectuar el análisis utilizando una prueba de mayor Sp. Hoy en día, la única prueba de confirmación propuesta es la prueba EITB, una técnica de western blot elaborada por Panaftosa y descrita en la edición del 2000 del *Manual* de la OIE. El grupo de expertos ha revisado la descripción de esta técnica que se actualizará para la edición del 2004 del *Manual*. Ésta incluirá criterios más definitivos para la interpretación de los resultados cuando se utilice como prueba de confirmación. Se está evaluando actualmente la actividad de fondo de la prueba EITB en varias regiones que no sean América del Sur, específicamente para determinar las estimaciones de Sp en diferentes condiciones de producción animal.

También se convino en que la prueba EITB necesitaría sueros estándar de referencia definidos y que estos podrían ser los mismos que los utilizados para la prueba ELISA. Se describirá la definición y utilización de estos sueros (incluido un suero de control de valor umbral/valor límite) en la edición del 2004 del *Manual*.

Se deberían evaluar otras posibles pruebas de detección o de confirmación a medida que esten disponibles.

10. Aplicación e interpretación de las pruebas

Basándose en lo dicho anteriormente, existen pruebas convincentes de que los ELISA para detectar las proteínas no estructurales y la prueba EITB tienen un potencial claro para el monitoreo del estatus libre de enfermedad y durante la recuperación después de un brote de fiebre aftosa en poblaciones regularmente vacunadas, así como en poblaciones no expuestas previamente y vacunadas en respuesta a la aparición de un brote, incluido con vacunas de alta potencia. Estas pruebas son mejores indicadores de la presencia previa de infección en animales vacunados que los métodos de prueba actualmente disponibles. Los datos actuales sugieren que estas pruebas son superiores al aislamiento del virus a partir de secreciones esofagofaríngeas. No se sabe, hoy en día, cómo se podrían comparar estas pruebas con la detección del genoma en muestras esofagofaríngeas. Los métodos de prueba de referencia, elaborados y aplicados por Panaftosa, se han utilizado exitosamente para evaluar el riesgo epidemiológico para los bovinos en América del Sur.

Todas las anteriores pruebas se pueden aplicar para detectar los estados portadores en bovinos vacunados. No obstante, basándose en la variabilidad de las estimaciones de rendimiento de las pruebas de diagnóstico, en particular la S_n , no se puede recomendar ninguna estrategia de muestreo única. La calibración utilizando los sueros estándar de referencia y la armonización mediante las comparaciones entre laboratorios empleando los métodos de referencia deberían mejorar esta situación. Una vez que se consiga este objetivo, se podrán establecer estrategias de muestreo para los diversos ELISAs que ofrezcan una confianza uniforme en las pruebas proporcionadas de que no circula el virus en los animales vacunados.

Se necesitará un número de datos considerablemente superior sobre las ovejas y los cerdos antes de poder aplicar estas técnicas serológicas a estas especies.

Se propone que el Grupo Ad hoc previamente mencionado se reúna a mediados del 2003 para examinar los progresos efectuados en todo lo anterior y comunicárselos a la Comisión de Normas de la OIE.

**REUNIÓN DEL GRUPO AD HOC DE LA OIE SOBRE LA EVALUACIÓN
DE LAS PRUEBAS DE DETECCIÓN DE LAS PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES
PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA FIEBRE AFTOSA**

Lista de los participantes

MIEMBROS

Dr Peter Wright

Canadian Food Inspection Agency
National Centre for Foreign Animal Disease, 1015 Arlington
Street
Winnipeg, Manitoba R3E 3M4
CANADA
Tel.: (1-204) 789.20.09
Fax: (1-204) 789.20.38
E-mail: pwright@inspection.gc.ca

Dr Adama Diallo

FAO/IAEA Centre for ELISA and Molecular Techniques in
Animal Disease Diagnosis International Atomic Energy
Agency Wagramerstrasse 5, P.O. Box 100,
A-1400 Viena
AUSTRIA
Tel.: (43-1) 2600.28355
Fax: (43-1) 2600.28222
E-mail: a.diallo@iaea.org

Dr Kris De Clercq

Department of Virology, Section Epizootic Diseases, CODA-
CERVA-VAR
Groeselenberg 99, B-1180 Ukkel
BÉLGICA
Tel.: (32-2) 37.90.512
Fax: (32-2) 37.90.666
E-mail: kris.de.clercq@var.fgov.be

Dr Richard Jacobson

4675 Goodpasture Loop #126, Eugene
Oregon OR 97401
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
E-mail: rhj1@cornell.edu

Dr Emiliana Brocchi

Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e
dell'Emilia Romagna
"B. Ubertini", Via A. Bianchi n° 9
25124 Brescia
ITALIA
Tel.: (390-30) 229.03.10
Fax: (390-30) 229.03.77
E-mail: ebrocchi@bs.izs.it

Dr Ingrid Bergmann

Centro Panamericano de Fiebre Aftosa
OPS/OMS, Av. Presidente Kennedy 7778
Sao Bento, Duque de Caxias
ZC 20054-40, Río de Janeiro
BRASIL
Tel.: (55-21) 36.61.90.00
Fax: (55.21) 36.61.90.01
E-mail: ibergman@panaftosa.ops-oms.org

Dr John Anderson

Institute for Animal Health, Ash Road, Pirbright, Woking,
Surrey GU24 0NF
REINO UNIDO
Tel: (44.1483) 23.24.41
Fax: (44.1483) 23.24.48
E-mail: john.anderson@bbsrc.ac.uk

OFICINA CENTRAL DE LA OIE

Dr Bernard Vallat

Director General
12 rue de Prony
75017 Paris
FRANCIA
Tel: 33 - (0)1 44 15 18 88
Fax: 33 - (0)1 42 67 09 87
E-mail: oie@oie.int

Dr Alejandro Schudel

Jefe del Departamento Científico y Técnico
E-mail: a.schudel@oie.int

Dr Dewan Sibartie

Jefe Adjunto del Departamento Científico y Técnico
d.sibartie@oie.int

DIRECTRIZ DE LA OIE SOBRE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS 1:

ARMONIZACIÓN DEL MONITOREO NACIONAL DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS Y PROGRAMAS DE VIGILANCIA EN LOS ANIMALES Y LOS ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL

1. Finalidad del documento

Este documento proporciona criterios para la:

- i) elaboración de programas nacionales de monitoreo y vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos,
- ii) armonización de los programas nacionales existentes de monitoreo y vigilancia.

2. Objetivo y definición de monitoreo y vigilancia

La vigilancia y el monitoreo de la resistencia a los antimicrobianos son necesarios para:

- i) seguir las tendencias de la resistencia a los antimicrobianos en las bacterias,
- ii) detectar la emergencia de nuevos mecanismos de resistencia a los antimicrobianos,
- iii) proporcionar los datos necesarios para llevar a cabo los análisis de riesgos relacionados con la salud humana y animal,
- iv) proporcionar una base para las recomendaciones acerca de la política de sanidad humana y animal,
- v) aportar información para las recomendaciones respecto a las prácticas de prescripción y el uso prudente.

Los programas de monitoreo y vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos podrán incluir los siguientes componentes:

- i) estudios con una base científica (incluidos programas basados en las estadísticas),
- ii) muestreo y análisis de rutina de los animales en la explotación, en el mercado o en el momento del sacrificio,
- iii) un programa organizado, que incluya el muestreo de animales, rebaños, manadas y vectores,
- iv) análisis de la práctica veterinaria y de los registros de los laboratorios de diagnóstico.

Los países deberían llevar a cabo una vigilancia y un monitoreo activos. La vigilancia y el monitoreo pasivos pueden proporcionar información adicional.

La vigilancia específica se lleva a cabo mediante un programa de muestreo activo concebido para alcanzar los objetivos del programa. La vigilancia pasiva se lleva a cabo cuando se someten muestras provenientes de fuentes externas al programa a un laboratorio para que las analice.

3. Pasos que se deben tomar para la elaboración de programas de vigilancia y de monitoreo de la resistencia a los antimicrobianos

3.1. Aspectos generales

La vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos a intervalos regulares o el monitoreo continuo de los cambios de prevalencia de las bacterias resistentes de origen animal, alimentario, medioambiental y humano, constituyen una parte crítica de la estrategia destinada a limitar la propagación de la resistencia a los antimicrobianos y a perfeccionar la elección de los antimicrobianos utilizados para la terapia.

También se debería tomar en consideración el monitoreo de las bacterias provenientes de alimentos de origen animal recolectados en diferentes etapas de la cadena alimentaria, incluido el procesamiento, el embalaje y la venta al por menor.

3.2. Estrategias de muestreo

3.2.1. General

Se debería realizar el muestreo sobre una base estadística. La estrategia de muestreo debería asegurar:

- i) la representatividad de la muestra de la población analizada,
- ii) la robustez del método de muestreo.

Se deberían tener en cuenta los siguientes criterios:

- i) tamaño de la muestra,
- ii) origen de la muestra (animal, alimento),
- iii) especie animal,
- iv) categoría del animal dentro de la especie (grupo de edad, tipo de producción),
- v) estratificación dentro de la categoría,
- vi) estado de salud de los animales (sanos, enfermos),
- vii) muestra aleatoria (específica, sistemática),
- viii) espécimen de la muestra (fecal, cadáver, alimento procesado).

3.2.2. Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra debería ser

- i) suficientemente grande para permitir la detección de la presencia de resistencia,
- ii) no excesivamente grande para evitar el desperdicio de recursos.

Los detalles figuran en el Anexo A. El muestreo deberá seguir los Procedimientos Estándar de Operación.

3.3. Origen de las muestras

3.3.1. Animales

Cada País Miembro debería examinar sus sistemas de producción de ganado y determinar, después de realizar los análisis de riesgos, la importancia relativa de la resistencia a los antimicrobianos y su impacto sobre la salud animal y humana.

Las categorías de ganado que se deberían tener en cuenta para el muestreo incluyen los bovinos y terneros, los cerdos destinados al matadero, las aves de carne, las gallinas ponederas y/u otras aves, y los peces de cría.

3.3.2. Alimentos y piensos animales

Los alimentos contaminados se consideran usualmente como la vía principal de transferencia de resistencia a los antimicrobianos de los animales a los seres humanos. Diferentes tipos de plantas y hortalizas pueden ser expuestos a estiércol o aguas de albañal del ganado y pueden, de esta forma, ser contaminados con bacterias resistentes de origen animal. Los piensos animales, incluidos los importados, también se podrán tener en cuenta en los programas de monitoreo y de vigilancia.

Cuadro 1. Ejemplos de fuentes de muestreo, de tipos de muestras y de resultados de monitoreo

Fuente	Tipo de muestra	Resultado	Información adicional necesaria/estratificación adicional
Rebaño de origen		Prevalencia de la resistencia en bacterias provenientes de las poblaciones animales (de diferentes tipos de producción) Relación entre la resistencia y el antibiótico utilizado	Categorías por edad, tipos de producción, etc. Utilización del antibiótico a lo largo del tiempo
Matadero	Fecal	Prevalencia de la resistencia en las poblaciones de bacterias provenientes de animales en edad de sacrificio	
	Intestino	Como el mencionado precedentemente	
	Cadáver	Higiene, contaminación durante el sacrificio	
Procesamiento, embalaje	Productos cárnicos	Higiene, contaminación durante el procesamiento y la manipulación	
Venta al por menor	Productos cárnicos	Prevalencia de la resistencia en bacterias provenientes de alimentos, datos de exposición para los consumidores	
	Hortalizas	Prevalencia de la resistencia en bacterias provenientes de hortalizas, datos de exposición para los consumidores	
Diversos orígenes	Piensos animales	Prevalencia de la resistencia en bacterias provenientes de piensos animales, datos de exposición para los animales	

3.4. Especímenes de muestras que se han de recolectar

Se deberían tomar muestras fecales del ganado y extraer intestinos ciegos enteros de las aves. En los bovinos y los porcinos, una muestra fecal de por lo menos 5 g es suficiente para aislar la bacteria de interés.

El muestreo de los cadáveres en el matadero proporciona información sobre las prácticas de sacrificio y su higiene, así como sobre el nivel de contaminación fecal de la carne durante este proceso. Un muestreo más completo de la cadena de venta al por menor proporciona información sobre los cambios de prevalencia antes de que los alimentos lleguen al consumidor.

Los seguimientos microbiológicos del procesamiento de los alimentos y los programas de "análisis de los riesgos y control de los puntos críticos" (HACCP) que existen pueden proporcionar muestras útiles para el monitoreo y la vigilancia de la resistencia en la cadena alimentaria después del sacrificio.

3.5. Aislados bacterianos

Se podrán analizar las siguientes categorías de bacterias:

- i) patógenos bacterianos animales,
- ii) bacterias zoonóticas,
- iii) bacterias comensales.

3.6. Patógenos bacterianos animales

El monitoreo de la resistencia a los agentes antimicrobianos de los patógenos animales es importante a la vez para:

- i) detectar una resistencia emergente que pudiera plantear un peligro para la salud humana y animal,
- ii) guiar a los veterinarios en sus decisiones respecto a la prescripción.

En general, la información sobre la aparición de resistencia a los antimicrobianos en los patógenos animales proviene de material clínico de rutina enviado a los laboratorios veterinarios de diagnóstico. Estas muestras, a menudo obtenidas de casos clínicos graves o recurrentes, incluidos los fracasos terapéuticos, pueden proporcionar una información sesgada.

Cuadro 2. Ejemplos de patógenos bacterianos animales que se podrán incluir en la vigilancia y el monitoreo de la resistencia

Animales diana	Patógenos respiratorios	Patógenos entéricos	Patógenos de la ubre	Otros patógenos
Bovinos	<i>Pasteurella</i> spp. <i>Haemophilus somnus</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella</i> spp.	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus</i> spp.	
Porcinos	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Brachyspira</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.		<i>Streptococcus suis</i>
Aves				<i>Escherichia coli</i>
Peces				<i>Vibrio</i> spp. <i>Aeromonas</i> spp.

3.7. Bacterias zoonóticas

3.7.1. Salmonella

Se deberían tomar muestras de *Salmonella* de bovinos, porcinos, pollos de carne y otras aves. Para facilitar el muestreo y reducir el coste asociado, se deberían tomar las muestras, de preferencia, en el matadero. Los programas de monitoreo y de vigilancia pueden también utilizar los aislamientos bacterianos de laboratorios nacionales provenientes de otras fuentes.

Se deberían aislar e identificar las bacterias y las cepas bacterianas de acuerdo con los procedimientos aceptados a nivel internacional.

Se deberían incluir serovares con importancia epidemiológica, como, por ejemplo, *S. typhimurium* y *S. enteritidis*. La selección de otros serovares pertinentes dependerá de la situación epidemiológica de cada país.

Se debería establecer el serotipo de todos los aislamientos de *Salmonella* y, cuando sea apropiado, establecer el tipo fágico, de acuerdo con los métodos estándar utilizados en los laboratorios designados a nivel nacional.

Se deberían utilizar métodos validados.

3.7.2. Campylobacter

Se pueden aislar *Campylobacter jejuni* y *C. coli* a partir de las mismas muestras que las bacterias comensales. Se deberían aislar e identificar estas bacterias según los procedimientos aceptados a nivel internacional. Los aislados de *Campylobacter* se deberían identificar hasta el nivel de la especie.

Se recomiendan los métodos de microdilución en agar o en caldo para analizar la susceptibilidad de *Campylobacter*. Los programas de control de calidad internos y externos deberían ser estrictamente respetados.

Se espera disponer de métodos validados con las cepas de referencia adecuadas en un futuro próximo.

3.7.3. Escherichia coli enterohemorrágica

Se podrá incluir *E. coli* enterohemorrágica, como, por ejemplo, el serotipo O157 que es patógeno para los seres humanos pero no para los animales, en los programas de monitoreo y vigilancia de la resistencia.

3.8. Bacterias comensales

Escherichia coli y enterococci son bacterias comensales comunes. Se considera que estas bacterias constituyen una reserva de genes de resistencia a los antimicrobianos, que podrían transferirse a las bacterias patógenas y causar enfermedades en los animales o los seres humanos. Se opina que deberían aislarse estas bacterias en animales sanos, de preferencia en el matadero, y analizar su resistencia a los antimicrobianos.

Deberían utilizarse métodos validados.

3.9. Almacenamiento de las cepas de bacterias

De ser posible, se deberían conservar los aislamientos por lo menos hasta que se haya finalizado el informe. De preferencia, se deberían conservar los aislamientos de manera permanente. Las colecciones de cepas bacterianas, establecidas mediante el almacenamiento de todos los aislamientos de ciertos años, ofrecerán la posibilidad de llevar a cabo estudios retrospectivos.

3.10. Antimicrobianos que se utilizan en los análisis de susceptibilidad

Se deberían analizar las clases de antimicrobianos importantes desde un punto de vista clínico que se utilizan en medicina humana y veterinaria. No obstante, podría ser necesario limitar el número de antimicrobianos analizados según los recursos financieros del país.

3.11. Tipos de datos que se deben registrar y conservar

Se deberían comunicar los datos sobre la susceptibilidad a los antimicrobianos de manera cuantitativa.

Se deberían utilizar los métodos validados adecuados, de acuerdo con el capítulo I.1.10. Metodologías de Laboratorio para el análisis de la susceptibilidad de las bacterias a los antimicrobianos del *Manual de Normas para las Pruebas de Diagnóstico y las Vacunas* de la OIE, quinta edición.

3.12. Registro, almacenamiento e interpretación de los resultados

Dado el volumen y la complejidad de la información que se debe almacenar y la necesidad de tener acceso a estos datos durante un período de tiempo indeterminado, se debería concebir cuidadosamente la base de datos.

El almacenamiento de datos sin procesar (primarios, no interpretados) es esencial para permitir la evaluación de los datos en respuesta a varios tipos de preguntas, incluidas las que puedan surgir en el futuro.

Se deberían examinar los requisitos técnicos de los sistemas de informática cuando se prevea intercambiar datos entre diferentes sistemas (comparabilidad del registro automático de los datos de laboratorio y transferencia de estos datos a programas de monitoreo de la resistencia). Se deberían recopilar los resultados en una base de datos nacional adecuada. Dichos datos deberían registrarse de manera cuantitativa:

- i) en términos de distribución de las concentraciones inhibitorias mínimas en miligramos por litro,
- ii) o diámetros de las zonas de inhibición en milímetros.

La información que se debe registrar debería incluir por lo menos los siguientes aspectos:

- i) programa de muestreo,
- ii) fecha del muestreo,
- iii) especie animal /categoría de ganado,
- iv) tipo de muestra,
- v) objetivo del muestreo,
- vi) origen geográfico del rebaño, manada o animal,
- vii) edad del animal.

El informe sobre los datos de laboratorio debería incluir la siguiente información:

- i) identidad del laboratorio,
- ii) fecha de aislamiento,
- iii) datos de notificación,
- iv) especie bacteriana,

y, cuando sea pertinente, otras características de la tipificación como, por ejemplo:

- v) serovar,
- vi) tipo fágico,
- vii) resultados de susceptibilidad a los antimicrobianos/fenotipo de la resistencia.

Se debería notificar la proporción de aislados que se considera resistente, incluidos los valores críticos definidos.

En el marco clínico, se utilizan los valores críticos para clasificar las cepas bacterianas en función de si son susceptibles, moderadamente susceptibles o resistentes. Estos valores críticos, frecuentemente llamados valores críticos clínicos o farmacológicos, se establecen a nivel nacional y varían entre los países.

Se debería registrar el sistema de referencia utilizado.

Para fines de vigilancia, es preferible utilizar el valor crítico microbiológico, que se basa en la distribución de las concentraciones inhibitorias mínimas o los diámetros de la zona de inhibición de la especie bacteriana específica analizada. Cuando se utilicen los valores críticos microbiológicos, sólo se considerará resistente la población bacteriana con una resistencia adquirida que se desvíe claramente de la distribución de la población susceptible normal.

Si se dispone de ellos, se deberían registrar los fenotipos de los aislados (patrón de resistencia).

3.13. Laboratorio de referencia e informes anuales

Los países deberían designar un centro de referencia nacional que asuma la responsabilidad de:

- i) coordinar las actividades relativas a los programas de vigilancia y de monitoreo de la resistencia,
- ii) recopilar la información en un lugar central dentro del país,
- ii) producir un informe anual sobre la situación del país respecto a la resistencia.

El centro de referencia nacional debería tener acceso a

- i) los datos sin procesar,
- ii) los resultados completos de las actividades de garantía de calidad y de calibración entre los laboratorios,
- iii) los resultados del análisis del nivel de capacidad,
- iv) la información sobre la estructura del sistema de monitoreo,
- v) la información sobre los métodos de laboratorio elegidos.

Anexo A.

**Estimaciones del tamaño de las muestras para la prevalencia de la resistencia
a los antimicrobianos en una población numerosa**

Prevalencia Esperada	Nivel de confianza					
	precisión deseada del 90%			precisión deseada del 95%		
	10%	5%	1%	10%	5%	1%
10%	24	97	2,429	35	138	3,445
20%	43	173	4,310	61	246	6,109
30%	57	227	5,650	81	323	8,003
40%	65	260	6,451	92	369	9,135
50%	68	270	6,718	96	384	9,512
60%	65	260	6,451	92	369	9,135
70%	57	227	5,650	81	323	8,003
80%	43	173	4,310	61	246	6,109
90%	24	97	2,429	35	138	3,445

Cálculos basados en Epi Info v6.04b a c Upgrade, Octubre de 1997, Centros para el Control de las Enfermedades (programa del dominio público disponible en <http://www.cdc.gov/epo/epi/epiinfo.htm>)

DIRECTRIZ DE LA OIE SOBRE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS 3:

MONITOREO DE LAS CANTIDADES DE ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS EN PRODUCCIÓN ANIMAL

1. Introducción

1.1. Finalidad

El propósito de este documento es describir un enfoque de monitoreo de las cantidades de antimicrobianos utilizados en producción animal.

1.2. Propósito

Esta directriz se destina a ser utilizada por los Países Miembros de la OIE para recopilar información objetiva y cuantitativa para determinar los perfiles de utilización en función de la especie animal, de la clase de agente antimicrobiano, de su potencia y del tipo de utilización, a fin de evaluar la exposición a dichos agentes.

1.3. Objetivos

Estos datos son esenciales para los análisis de riesgos y la planificación, pueden ser útiles para interpretar los datos provenientes de la vigilancia de la resistencia y pueden ayudar a responder a los problemas de resistencia a los antimicrobianos de manera precisa y específica. Los datos también pueden ayudar a evaluar la eficacia de los esfuerzos para asegurar un uso prudente y las estrategias de mitigación (por ejemplo, mediante la identificación de cambios en las prácticas de prescripción de los veterinarios) e indicar cuando puede ser apropiado modificar las prácticas de prescripción de los agente antimicrobianos, o si los cambios en la manera de recetar han alterado el perfil de utilización de dichos agentes.

La recopilación continua de estos datos básicos también ayudará a dar una indicación de las tendencias en la utilización de los agentes antimicrobianos en los animales a lo largo del tiempo y del papel de estas tendencias en la aparición de resistencia a los antimicrobianos en los animales.

Para todos los Países Miembros de la OIE, la información básica mínima recopilada debería ser el peso anual en kilogramos del ingrediente activo del agente antimicrobiano utilizado en animales destinados a la producción de alimentos. Además, se debería registrar el tipo de utilización (terapéutica o para fomentar el crecimiento) y la vía de administración (administración parenteral u oral).

Los Países Miembros pueden desear considerar, por razones de coste y de eficacia administrativa, la posibilidad de recopilar en un programa único los datos relativos a la utilización médica, en los animales destinados a la producción de alimentos, en la agricultura y de otro tipo de los agentes antimicrobianos. Un programa consolidado también facilitaría las comparaciones de los datos de utilización en los animales y los seres humanos, para efectuar un análisis de los riesgos relativos y ayudar a promover una utilización óptima de estos agentes.

1.4. Elaboración y normalización

Los sistemas para seguir de cerca la utilización de los productos antimicrobianos consisten en los siguientes elementos:

- i) Fuentes de datos sobre los productos antimicrobianos,
- ii) Categorías de datos,
- iii) Otra información importante.

2. Fuentes de datos sobre la utilización de los productos antimicrobianos

2.1. Fuentes básicas

Las fuentes de datos varían de un país a otro. Estas fuentes pueden incluir las aduanas, datos de importación y exportación, y datos de manufactura y de ventas de manufactura.

2.2. Fuentes directas

Los datos provenientes de los registros de medicamentos para los animales, de mayoristas, minoristas, farmacéuticos, veterinarios, tiendas de piensos, molinos de piensos y asociaciones industriales organizadas en estos países podrían constituir fuentes eficientes y prácticas. Un mecanismo posible para recopilar esta información es establecer que uno de los requisitos para la inscripción de los antimicrobianos es que los fabricantes proporcionen a la autoridad reguladora la información apropiada.

2.3. Fuentes de consumo final (veterinarios y productores de alimentos de origen animal)

Estas fuentes pueden ser apropiadas cuando no se pueden utilizar las fuentes básicas o directas para la recopilación de rutina de esta información y cuando se necesita información más exacta y localmente específica.

La recopilación periódica de este tipo de información puede ser suficiente.

Cuando se redactan las recomendaciones sobre la resistencia a los antimicrobianos puede ser importante tener en cuenta factores como la estacionalidad y las condiciones de enfermedad, las especies afectadas, los sistemas de agricultura (por ejemplo, condiciones de ganadería extensiva y establecimientos de engorde), el régimen de dosis, la duración y el período de tratamiento con agentes antimicrobianos.

Es probable que la recopilación, almacenamiento y procesamiento de los datos provenientes de fuentes de consumo final no sean eficaces y resulten ser un proceso caro, a menos que se conciba meticulosamente y asegure una buena gestión, pero deberían presentar la ventaja de producir información exacta y específica.

3. Categorías de datos

3.1. Requisitos para los datos sobre la utilización de los productos antimicrobianos

Los **datos mínimos** recopilados deberían ser el peso anual en kilogramos del ingrediente activo presente en el(o los) agente(s) antimicrobiano(s) utilizado(s) en la producción de alimentos de origen animal. Esto debería estar en relación con la escala de producción (véase sección 3.4 más adelante).

- Para los ingredientes activos presentes en forma de componentes o derivados, se debería registrar la masa de entidad activa de la molécula.
- Para los antibióticos expresados en Unidades Internacionales, se debería formular el cálculo necesario para convertir estas unidades en una masa de entidad activa.

Si un País Miembro posee la infraestructura necesaria para captar los datos básicos de utilización de los agentes antimicrobianos en los animales para un agente específico, entonces se puede considerar que **información adicional** deriva de esto en una serie de subdivisiones o niveles de detalle. Este tipo de cascada de niveles debería incluir lo siguiente:

- i) Cantidad absoluta en kilogramos de agente antimicrobiano activo utilizado por familia de agente antimicrobiano al año, o para una entidad química antimicrobiana específica cuando se necesite esta información.
- ii) Utilización terapéutica y para fomentar el crecimiento en kilogramos del agente antimicrobiano activo específico.
- iii) Subdivisión del uso de agentes antimicrobianos según que sea para fines terapéuticos o para fomentar el crecimiento, por especie animal.
- iv) Subdivisión de los datos según la vía de administración, específicamente en los piensos, en el agua, inyectable, oral, intramamaria, intra-uterina y tópica.
- v) Puede ser útil que un País Miembro añada un nivel de subdivisión de estas cifras en función de la estación y de la región (nota: puede ser, en particular, las condiciones de gestión o cuando se trasladan los animales de un lugar a otro durante la producción).

- vi) Puede ser posible una mayor división de los datos para el análisis de la utilización de los agentes antimicrobianos a nivel regional, local, de rebaño o de veterinarios individuales, utilizando los programas informáticos de gestión para la práctica veterinaria como parte de los estudios o auditoría específicos. El análisis de esta información en el contexto local o regional podría ser útil para los médicos y las consultas individuales cuando se ha identificado la presencia de resistencia a los antimicrobianos específica y se necesita información sobre los resultados.

3.2. Clases de antimicrobianos

La nomenclatura de los productos antimicrobianos debería cumplir con las normas internacionales, cuando existan.

Se deben tomar decisiones sobre las clases de agentes antimicrobianos que se deberían examinar y los miembros de varias clases de estos agentes que se deberían incluir en el programa de recopilación de datos. Estas decisiones deberían basarse en los mecanismos actualmente conocidos de actividad y resistencia a los antimicrobianos para el agente en cuestión y su relativa potencia.

3.3. Especie y sistemas de producción

Los países deberían mantener un registro de la utilización total de productos antimicrobianos en los animales para las especies individuales de animales destinados a la producción de alimentos (bovinos, ovejas, cabras, cerdos, aves, caballos y peces) y para determinadas enfermedades. Esto ayudará a identificar una posible utilización no autorizada.

3.4. Otra información importante

La división del ganado en especies y categorías de producción, incluidos los pesos vivos totales, sería extremadamente útil para cualquier tipo de análisis de riesgos o para comparar el uso de agentes antimicrobianos en los animales con el uso médico en los seres humanos, dentro de y entre los países. Por ejemplo, el número total de animales destinados a la producción de alimentos por categoría y su peso en kilogramos para la producción de alimentos por año (bovinos destinados a la producción de carne, lecheros y de tiro, ovejas destinadas a la producción de carne, de fibra, o lecheras y aves) en el país serían una información básica esencial.

4. Conclusión

Los datos sobre la utilización de los agentes antimicrobianos en los animales son esenciales para los análisis de riesgos y para la concepción y la planificación de los programas de monitoreo y de vigilancia de la resistencia a estos agentes, así como para la gestión continua de la resistencia a los antimicrobianos a nivel de explotación individual, de distrito, regional, nacional e internacional.

DIRECTRIZ DE LA OIE SOBRE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS 4:

USO RESPONSABLE Y PRUDENTE DE LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS EN MEDICINA VETERINARIA

1. Introducción

1.1. Finalidad

Este documento proporciona directrices para el uso responsable y prudente de los agentes antimicrobianos en medicina veterinaria, con vistas a proteger la salud animal y la humana. Las autoridades competentes encargadas de registrar y controlar todos los grupos implicados en la producción, la distribución y el uso de agentes antimicrobianos veterinarios tienen obligaciones específicas.

El uso prudente se determina principalmente por el resultado del procedimiento de licencia de comercialización y por la implementación de las especificaciones cuando se administran estos productos a los animales.

1.2. Principios del uso prudente

El uso prudente incluye un conjunto de medidas prácticas y de recomendaciones para evitar y/o reducir la selección de bacterias resistentes a los antimicrobianos en los animales para:

- i) mantener la eficacia de los agentes antimicrobianos y asegurar la utilización racional de estos productos en los animales, con vistas a optimizar su eficacia y seguridad para los animales,
- ii) cumplir con la obligación ética y la necesidad económica de mantener los animales sanos,
- iii) prevenir, o reducir, todo lo posible, la transferencia de bacterias (con sus determinantes de resistencia) dentro de las poblaciones animales,
- iv) mantener la eficacia de los agentes antimicrobianos utilizados en el ganado,
- v) prevenir o reducir la transferencia de bacterias resistentes o de determinantes de resistencia de los animales a los seres humanos,
- vi) mantener la eficacia de los agentes antimicrobianos utilizados en medicina humana y prolongar la utilidad de estos agentes,
- vii) prevenir la contaminación de los alimentos de origen animal con residuos de productos antimicrobianos superiores al límite máximo de residuos establecido,
- viii) proteger la salud del consumidor garantizando la seguridad de los alimentos de origen animal.

1.3. Responsabilidades

Éstas incluyen las responsabilidades de:

- i) las autoridades reguladoras,
- ii) la industria farmacéutica veterinaria,
- iii) los farmacéuticos,
- iv) los veterinarios,
- v) los ganaderos.

2. Responsabilidades de las autoridades reguladoras

2.1. Las autoridades reguladoras nacionales

Las autoridades reguladoras nacionales tienen la responsabilidad de conceder la licencia de comercialización. Juegan un papel importante en la especificación de los términos de esta autorización y el suministro de la información apropiada al veterinario.

2.2. La industria farmacéutica

La industria farmacéutica debe someter los datos solicitados para la obtención de la licencia de comercialización. Solamente se concede la licencia de comercialización si se cumplen los criterios de seguridad, calidad y eficacia. Se debe llevar a cabo una evaluación del riesgo potencial para los animales y el consumidor debido a la utilización de agentes antimicrobianos en los animales destinados a la producción de alimentos. Esta evaluación debería centrarse en cada producto antimicrobiano individual y no ser generalizada a toda la clase de productos antimicrobianos a la que pertenece el principio activo en cuestión. Si se sugieren una gama de dosis o diferentes períodos de tratamiento se deberá ofrecer un asesoramiento sobre la utilización.

2.3. Aprobación para la comercialización

Las autoridades reguladoras deberían intentar acelerar el proceso de aprobación para la comercialización de un nuevo producto antimicrobiano en respuesta a una necesidad específica para el tratamiento de una enfermedad.

2.4. Procedimientos de inscripción

Los países que no disponen de los recursos necesarios para implementar un procedimiento de inscripción eficaz de los productos medicinales veterinarios, y cuyo suministro depende principalmente de importaciones de países extranjeros deberán tomar las siguientes medidas:

- i) verificar la eficacia de los controles administrativos sobre las importaciones de estos productos medicinales veterinarios,
- ii) verificar la validez de los procedimientos de inscripción del país exportador,
- iii) desarrollar la cooperación técnica necesaria con las autoridades expertas para verificar la calidad de los productos medicinales veterinarios importados, así como la validez de las condiciones de utilización aconsejadas.

Las autoridades reguladoras de los países importadores deberían solicitar que la industria farmacéutica proporcionase certificados de calidad preparados por la autoridad competente del país exportador. Todos los países deberían hacer todos los esfuerzos posibles para luchar activamente contra el comercio, la distribución y la utilización de productos no autorizados y falsificados.

2.5. Control de calidad de los agentes antimicrobianos

Se deberían llevar a cabo controles de calidad:

- i) de acuerdo con las provisiones de las buenas prácticas de fabricación,
- ii) para asegurar que las especificaciones para el análisis de los agentes antimicrobianos utilizados como ingredientes activos cumplen con las provisiones de las monógrafías aprobadas,
- iii) para asegurar que la calidad y la concentración (estabilidad) de los agentes antimicrobianos en su(s) forma(s) de dosificación comercializada se mantienen hasta la fecha de caducidad, establecida en las condiciones de almacenamiento recomendadas,
- iv) para asegurar la estabilidad de los productos antimicrobianos cuando se mezclan con piensos o agua potable,
- v) para asegurar que todos los productos antimicrobianos se fabrican con vistas a obtener la calidad y pureza adecuadas para garantizar su inocuidad y eficacia.

2.6. Control de la eficacia terapéutica

2.6.1. Ensayos preclínicos

Los ensayos preclínicos deberían:

- i) determinar la gama de actividad de los agentes antimicrobianos sobre las bacterias patógenas y las no patógenas (comensales),
- ii) evaluar la capacidad del agente antimicrobiano de seleccionar las bacterias resistentes *in vitro* e *in vivo*, teniendo en cuenta las cepas resistentes preexistentes,
- iii) establecer un régimen de dosificación apropiado necesario para asegurar la eficacia terapéutica del agente antimicrobiano y limitar la selección de bacterias resistentes a los antimicrobianos.

2.6.1.1. Farmacodinámica y determinación de la actividad de los agentes antimicrobianos sobre la bacteria diana

Se deberían tener en cuenta los siguientes criterios:

- i) modo de acción,
- ii) concentraciones mínimas para obtener una inhibición y una acción bactericida,
- iii) actividad en función del tiempo o de la concentración,
- iv) actividad en el lugar de la infección.

2.6.1.2. Farmacocinética y determinación de los regímenes de dosificación que permitan mantener niveles eficaces de antimicrobianos

Se deberían tener en cuenta los siguientes criterios:

- i) bio-disponibilidad según la vía de administración,
- ii) concentración del agente antimicrobiano en el lugar de la infección y su distribución en el animal tratado,
- iii) metabolismo que puede conducir a la inactivación de los agentes antimicrobianos,
- iv) vías de excreción,
- v) se debería justificar la utilización de combinaciones de agentes antimicrobianos.

2.6.2. Ensayos clínicos

Se deberían llevar a cabo ensayos clínicos para confirmar la validez de las indicaciones terapéuticas anunciadas y de los regímenes de dosificación establecidos durante la fase preclínica.

Se deberían tener en cuenta los siguientes criterios:

- i) diversidad de los casos clínicos encontrados cuando se llevan a cabo los ensayos en diferentes centros,
- ii) cumplimiento de los protocolos con las buenas prácticas clínicas,
- iii) idoneidad de los casos clínicos estudiados, basada en los criterios apropiados de los diagnósticos clínicos y bacteriológicos,
- iv) parámetros para la evaluación cualitativa y cuantitativa de la eficacia del tratamiento.

2.7. Evaluación de la capacidad de los agentes antimicrobianos de seleccionar las bacterias resistentes

Se pueden solicitar otros estudios para apoyar la evaluación de la capacidad de los agentes antimicrobianos de seleccionar las bacterias resistentes. Se debería interpretar sus resultados con mucha cautela.

La parte que solicita la autorización de comercialización debería, cuando sea posible, proporcionar datos obtenidos en las especies animales diana en las condiciones de utilización previstas.

Estas consideraciones podrán incluir:

- i) la concentración del componente activo en el intestino del animal (donde residen la mayoría de los patógenos potenciales de origen alimentario) al nivel de dosificación definido,
- ii) el nivel de exposición de los seres humanos a las bacterias resistentes de origen alimentario,
- iii) el grado de resistencia cruzada dentro de la clase de agentes antimicrobianos y entre diferentes clases de dichos agentes,
- iv) el nivel preexistente de resistencia de los patógenos que plantea un riesgo para la salud humana.

Se podrán solicitar otros estudios para apoyar la evaluación de la capacidad de los agentes antimicrobianos de seleccionar las bacterias resistentes. Se debería interpretar sus resultados con mucha cautela.

2.8. Determinación de la dosis diaria aceptable, del límite máximo de residuos y de los períodos de suspensión del tratamiento para los componentes antimicrobianos

- i) Cuando se establece la dosis diaria aceptable y el límite máximo de residuos para una sustancia antimicrobiana, la evaluación de la inocuidad también debería incluir los posibles efectos biológicos sobre la flora intestinal de los seres humanos.
- ii) Se debería determinar una dosis diaria aceptable para cada agente antimicrobiano y un límite máximo de residuos para cada alimento de origen animal.
- iii) Para cada producto medicinal veterinario que contenga agentes antimicrobianos, se deberían establecer los períodos de suspensión del tratamiento para producir los alimentos de acuerdo con el límite máximo de residuos, teniendo en cuenta:
 - a) el límite máximo de residuos establecido para el agente antimicrobiano examinado,
 - b) la composición del producto y la forma farmacéutica,
 - c) la especie animal diana,
 - d) el régimen de dosificación y la duración del tratamiento,
 - e) la vía de administración.

El candidato debería proporcionar los métodos para el análisis reglamentario de los residuos en los alimentos.

2.9. Protección del medioambiente

Se debería llevar a cabo una evaluación del impacto sobre el medioambiente de la utilización de productos antimicrobianos propuesta. Se deberían hacer esfuerzos para asegurar que se limita al mínimo la contaminación medioambiental por estos productos.

2.10. Establecimiento de un resumen de las características del producto para cada producto medicinal veterinario

El resumen de las características del producto contiene la información necesaria para el uso apropiado de los productos medicinales veterinarios y constituye la referencia oficial para su etiquetaje y el folleto del embalaje. Este resumen siempre contiene los siguientes elementos:

- i) propiedades farmacológicas,
- ii) especie animal diana,
- iii) indicaciones terapéuticas,
- iv) bacteria diana,
- v) dosificación y vía de administración,
- vi) períodos de suspensión,
- vii) incompatibilidades,
- viii) fecha de caducidad,
- ix) seguridad del operador,
- x) precauciones particulares antes del uso,
- xi) precauciones particulares para la eliminación correcta de los productos no usados.

Los agentes antimicrobianos que se consideran importantes para tratar enfermedades críticas en los seres humanos sólo deberían utilizarse en los animales cuando no existen alternativas o cuando éstas no son apropiadas.

Se debería examinar la posibilidad de ofrecer este tipo de asesoramiento mediante la etiqueta del producto y los folletos de información.

La vía oral debería utilizarse con cautela.

2.11. Vigilancia de los productos antimicrobianos después de la comercialización

La información recopilada mediante los programas de farmacovigilancia, incluida la falta de eficacia, deberían formar parte de la amplia estrategia para minimizar la resistencia a los antimicrobianos.

2.11.1. Vigilancia específica

La vigilancia específica para evaluar el impacto de la utilización de un agente antimicrobiano específico puede implementarse después de la obtención de la licencia de comercialización. El programa de vigilancia debería evaluar no sólo la aparición de resistencia en los patógenos de los animales diana, sino también en los patógenos y/o en los comensales de origen alimentario. Este tipo de vigilancia también contribuirá a la vigilancia epidemiológica general de la resistencia a los antimicrobianos.

2.11.2. Vigilancia epidemiológica general

La vigilancia de las bacterias animales resistentes a los agentes antimicrobianos es esencial. Las autoridades pertinentes deberían implementar un programa de acuerdo con el *Código Zoosanitario Internacional* de la OIE.

2.12. Distribución de los agentes antimicrobianos utilizados en medicina veterinaria

Las autoridades pertinentes deberían asegurar que todos los agentes antimicrobianos utilizados en los animales:

- i) los prescribe un veterinario u otra persona con la formación adecuada y autorizada,
- ii) los despacha un profesional de sanidad animal autorizado,
- iii) son suministrados únicamente mediante sistemas de distribución con licencia/autorizados,
- iv) son administrados a los animales por un veterinario o con la supervisión de un veterinario o por otras personas autorizadas.

2.13. Control de la publicidad

Cualquier publicidad de los agentes antimicrobianos debería ser controlada por un código de normas para la publicidad y las autoridades pertinentes deben asegurar que la publicidad de los productos antimicrobianos:

- i) cumple con las autorizaciones de comercialización otorgadas, en particular con respecto al contenido del resumen de las características del producto,
- ii) se limita a los profesionales autorizados, de acuerdo con la legislación nacional de cada país.

2.14. Formación de los utilizadores de antibióticos

La formación de los utilizadores de antibióticos debería centrarse en:

- i) la información sobre la prevención de la enfermedad y las estrategias de gestión,
- ii) la capacidad de los agentes antimicrobianos de seleccionar las bacterias resistentes en los animales destinados a la producción de alimentos,
- iii) la necesidad de observar las recomendaciones para un uso responsable de los agentes antimicrobianos en producción animal, de acuerdo con las provisiones de las licencias de comercialización.

2.15. Investigación

Las autoridades pertinentes deberían fomentar la investigación pública o financiada por la industria, de acuerdo con las recomendaciones de la OIE (*Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* [2001], **20** [3], 829–839).

3. Responsabilidades de la industria farmacéutica veterinaria

3.1. Licencia de comercialización de los productos medicinales veterinarios

La industria farmacéutica veterinaria tiene la responsabilidad de:

- i) proporcionar toda la información solicitada por las autoridades reguladoras nacionales,
- ii) garantizar la calidad de esta información de acuerdo con las provisiones de las buenas prácticas de fabricación, de laboratorio y clínicas,
- iii) implementar un programa de farmacovigilancia y, cuando se solicite, una vigilancia específica de la susceptibilidad y de la resistencia de las bacterias.

3.2. Comercialización y exportación de los productos medicinales veterinarios

Para la comercialización y la exportación de productos medicinales veterinarios:

- i) solamente se deberían vender y suministrar los productos medicinales veterinarios con licencia y oficialmente aprobados, y únicamente mediante sistemas de distribución con licencia/autorizados,
- ii) solamente se deberían exportar los productos medicinales veterinarios autorizados en el país (exportador) donde se ha aprobado la venta del(de los) producto(s) o cuya calidad certifica una autoridad reguladora,
- iii) se debería entregar a la autoridad reguladora nacional la información necesaria para evaluar la cantidad de agentes antimicrobianos comercializados.

3.3. Publicidad

La industria farmacéutica veterinaria debería:

- i) divulgar la información de acuerdo con las provisiones de la autorización otorgada,
- ii) asegurar que no se fomente la publicidad de los productos antimicrobianos directamente a los productores de ganado.

3.4. Formación

La industria farmacéutica veterinaria debería participar en los programas de formación, según figura en la sección 2.14.

3.5. Investigación

La industria farmacéutica veterinaria debería contribuir a la investigación, según figura en la anterior sección 2.15.

4. Responsabilidades de los farmacéuticos

Los farmacéuticos deberían distribuir los productos antimicrobianos veterinarios únicamente con receta. Todos los productos deberían llevar una etiqueta apropiada (véase sección 5.5.).

Los farmacéuticos deberían hacer hincapié en las directrices para el uso responsable de los productos antimicrobianos y conservar registros detallados de:

- i) la fecha del abastecimiento,
- ii) el nombre del médico que establece la receta,
- iii) el nombre del utilizador,
- iv) el nombre del producto,
- v) el número de lote,
- vi) la cantidad suministrada.

Los farmacéuticos también deberían participar en programas de formación sobre el uso responsable de los productos antimicrobianos, según figura en la sección 2.14.

5. Responsabilidades de los veterinarios

La principal preocupación de los veterinarios es fomentar una buena práctica de producción, para minimizar la necesidad de utilizar agentes antimicrobianos en ganadería.

Los veterinarios sólo deberían recetar productos antimicrobianos a los animales de los que se ocupan.

5.1. Utilización de agentes antimicrobianos cuando es necesario

Las responsabilidades de los veterinarios en este campo son llevar a cabo un examen clínico adecuado del(de los) animal(es) y después:

- i) recetar agentes antimicrobianos sólo cuando sea necesario,
- ii) elegir el agente antimicrobiano más apropiado, basándose en la experiencia de la eficacia del tratamiento.

En algunos casos, puede ser necesario tratar a un grupo de animales que puedan haber sido expuestos a bacterias patógenas sin recurrir a un diagnóstico preciso, ni a un análisis de la susceptibilidad a los antimicrobianos, para evitar que aparezca la enfermedad clínica y por motivos de bienestar animal.

5.2. Determinación de la elección del agente antimicrobiano

5.2.1. La eficacia esperada del tratamiento se basa en:

- i) la experiencia clínica del veterinario,
- ii) la actividad sobre la bacteria patógena implicada,
- iii) la vía de administración adecuada,
- iv) la farmacocinética/distribución en los tejidos conocidas para asegurar que el agente terapéutico seleccionado es activo en el lugar de la infección,
- v) el historial epidemiológico de la unidad de cría, en particular con respecto a los perfiles de resistencia a los agentes antimicrobianos de las bacterias patógenas implicadas,
- vi) si fallase un tratamiento antibiótico de primera línea o si recurriese la enfermedad, el tratamiento de segunda línea debería, idealmente, basarse en los resultados de las pruebas de diagnóstico.

Para minimizar la probabilidad de que aparezca resistencia a los agentes antimicrobianos, se recomienda que dichos agentes actúen específicamente sobre las bacterias que sean la causa probable de la infección.

5.2.2. Combinaciones de agentes antimicrobianos

Se utilizan combinaciones de agentes antimicrobianos dado su efecto sinérgico sobre el aumento de la eficacia terapéutica o para ampliar el espectro de actividad. Además, la utilización de combinaciones de agentes antimicrobianos puede proteger contra la selección de resistencia en los casos en que las bacterias manifiestan una tasa de mutación elevada cuando se utiliza un agente antimicrobiano determinado.

Algunas combinaciones de agentes antimicrobianos pueden, en ciertos casos, provocar un aumento de la selección de resistencia.

5.3. Uso apropiado del agente antimicrobiano elegido

Cuando se receten agentes antimicrobianos se debe indicar de manera precisa el régimen de tratamiento, la dosis, los intervalos de dosificación, la duración del tratamiento, el período de suspensión y la cantidad de medicamento que se debe administrar, según la dosificación y el número de animales que deben ser tratados.

5.3.1. Utilización sin aprobación ("off label") de los productos médicos veterinarios

Aunque se deberían recetar y utilizar todos los productos médicos de acuerdo con las especificaciones de la licencia de comercialización, la persona que establece la receta debería poder adaptar dichas especificaciones en circunstancias excepcionales.

5.4. Registro

Se debería reunir toda la información disponible en un formulario o base de datos. Esta información debería:

- i) permitir el monitoreo de la cantidad de medicamento utilizada,
- ii) incluir una lista de todos los medicamentos suministrados a cada explotación de ganadería,
- iii) incluir una lista de los períodos de suspensión del medicamento y un sistema para permitir la actualización de la información,
- iv) incluir un registro de las susceptibilidades a los agentes antimicrobianos,
- v) proporcionar comentarios respecto a la respuesta de los animales a la medicación,
- vi) permitir la investigación de las reacciones adversas al tratamiento antimicrobiano, incluida la ausencia de respuesta debida a la presencia de resistencia al agente antimicrobiano. Se debería notificar a las autoridades reguladoras apropiadas cualquier sospecha de reacción adversa.

5.5. Etiquetaje

Todos los medicamentos proporcionados por un veterinario deberían ser adecuadamente etiquetados con la siguiente información mínima:

- i) el nombre del propietario/guardián o persona encargada del(de los) animal(es),
- ii) la dirección de los establecimientos donde se guarda el(los) animal(es),
- iii) el nombre y la dirección del veterinario que establece la receta,
- iv) la identificación del animal o del grupo de animales a los que se ha administrado el agente antimicrobiano,
- v) la fecha del abastecimiento,
- vi) la indicación "Solamente para tratamiento animal",
- vii) el aviso "Mantener fuera del alcance de los niños",
- viii) el período de suspensión pertinente, aunque sea nulo.

La etiqueta no debería ocultar la fecha de caducidad de la preparación, el número de lote o cualquier otra información importante proporcionada por el fabricante.

5.6. Formación

Las organizaciones veterinarias profesionales deberían participar en programas de formación, según figura en la sección 2.14.

6. Responsabilidades de los productores de ganado

Los productores de ganado, de ser posible con ayuda de un veterinario, tienen la responsabilidad de evitar los brotes de enfermedad e implementar los programas de sanidad y bienestar en sus explotaciones.

Los productores de ganado deben:

- i) redactar un plan sanitario con el veterinario encargado de los animales que resuma las medidas preventivas (plan para la prevención de la mastitis, programas para eliminar los gusanos, programas de vacunación, etc.),
- ii) utilizar los agentes antimicrobianos únicamente cuando hayan sido prescritos y de acuerdo con las provisiones de la prescripción,
- iii) utilizar los agentes antimicrobianos en la especie, para el uso y en las dosis que figuran en las etiquetas aprobadas/registradas y de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta del producto o los consejos de un veterinario que esté familiarizado con los animales y el lugar de producción,
- iv) aislar a los animales enfermos, cuando sea apropiado, para evitar la transferencia de bacterias resistentes,
- v) cumplir con las condiciones de conservación de los agentes antimicrobianos en la unidad de cría, de acuerdo con las provisiones del prospecto y del folleto del paquete,

- vi) respetar las condiciones de higiene relativas a los contactos entre personas (veterinarios, criadores, propietarios, niños) y los animales tratados,
- vii) cumplir con los períodos de suspensión recomendados para asegurar que los niveles de residuo en los alimentos de origen animal no plantean un riesgo para el consumidor,
- viii) eliminar el excedente de productos antimicrobianos en condiciones seguras para el medioambiente. Los medicamentos parcialmente utilizados deberían utilizarse únicamente antes de la fecha de caducidad, para la enfermedad para la que han sido prescritos y, de ser posible, consultando al veterinario que los recetó,
- ix) mantener todos los registros de laboratorio relativos a las pruebas bacteriológicas y de susceptibilidad. El veterinario encargado de tratar a los animales debería tener acceso a estos datos,
- x) conservar registros adecuados de todas las medicinas utilizadas, que incluyan lo siguiente:
 - a) nombre del producto/sustancia activa y número de lote,
 - b) nombre del proveedor,
 - c) fecha de administración,
 - d) identificación del animal o del grupo de animales a los que se administró el agente antimicrobiano,
 - e) diagnóstico/condiciones clínicas tratadas,
 - f) cantidad de agente antimicrobiano administrado,
 - g) períodos de suspensión,
 - h) resultado de las pruebas de laboratorio,
 - i) eficacia de la terapia,
- xi) informar al veterinario responsable de los problemas de recurrencia de la enfermedad.

Reunión de Expertos de la FAO/OIEA sobre las "Directrices de la OIE para la Validación y la Certificación de las Pruebas de Diagnóstico para las Enfermedades Animales Infecciosas"

18–20 de noviembre de 2002, Viena, Austria

1. Antecedentes

Uno de los principales objetivos de la OIE (Office International des Epizooties) es proporcionar directrices para la reglamentación del comercio de animales y de sus productos, con respecto a las enfermedades infecciosas. Las directrices y las normas se publican en el *Código Zoosanitario Internacional* (el *Código*), en el que las enfermedades animales infecciosas más importantes se dividen en enfermedades de la Lista A y enfermedades de la Lista B y donde se definen los requisitos necesarios a fin de minimizar el riesgo para los países importadores. El *Manual de Normas para las Pruebas de Diagnóstico y las Vacunas* de la OIE (el *Manual*) describe específicamente las técnicas de diagnóstico y las pruebas asociadas para cada una de estas enfermedades y para las vacunas pertinentes. En el *Manual*, la OIE proporciona una lista de pruebas de diagnóstico para las enfermedades de las Listas A y B, llamadas pruebas prescritas o pruebas de sustitución para el comercio internacional. Las pruebas prescritas son las exigidas por el *Código* para analizar los animales antes de un desplazamiento a nivel internacional. Las pruebas de sustitución son las apropiadas para el diagnóstico de la enfermedad en un contexto local, que también pueden utilizarse en el marco de la importación/exportación de animales después de un acuerdo bilateral. Existen a menudo otras pruebas descritas en los capítulos, que también pueden tener cierto valor práctico en situaciones locales o estar todavía en curso de elaboración. Todas las pruebas descritas son pruebas "validadas", es decir que se puede confiar en los resultados obtenidos mediante su implementación para predecir el estado de infección del animal al que se han aplicado las pruebas, por ejemplo, la identificación de un animal positivo o negativo para la sustancia analizable o el proceso medidos por la prueba.

La validación es la evaluación de un proceso para determinar su adecuación a un uso particular, por ejemplo, identificación de un producto o de una reacción. Cuantifica el rendimiento de la prueba, los posibles errores y su probabilidad de aparición. En conjunto, deberían ofrecer criterios de fiabilidad (especificidad, sensibilidad, precisión, etc.), de reproductibilidad (importancia del control de calidad interno, la variabilidad dentro de un laboratorio y entre laboratorios, etc.), y de relevancia (relación con el estado biológico para tomar decisiones). Por lo tanto, se deben estudiar muchas variables antes de que se considere que se ha validado una prueba.

En el capítulo I.1.3 de la edición del *Manual* del año 2000 figuran los "Principios de Validación de las Pruebas de Diagnóstico para las Enfermedades Infecciosas". Estos principios son, en realidad, un resumen del proceso de elaboración de una prueba, de los estudios de factibilidad, de la optimización y estandarización de los reactivos, de la caracterización del rendimiento de la prueba (sensibilidad y especificidad) y de la interpretación de los resultados de la prueba. Dado que el *Manual* proporciona los principios de validación de una prueba, pero no normas para dicha validación, el término "prueba validada" da lugar a varias interpretaciones; por ejemplo, muchos consideran que la validación de una prueba es un proceso que dura un tiempo limitado y no una evaluación continua del rendimiento de la prueba durante todo el tiempo de su utilización, como lo establecen claramente estos principios. Se necesitan aclarar muchos puntos para armonizar la validación y la utilización de una prueba:

- *Identificación del propósito para el que se utilizará la prueba*
- *El proceso de validación*

El propósito del proceso de validación es proporcionar las características de rendimiento para determinar la utilidad/relevancia de una prueba para un problema determinado. ¿Qué muestras y qué actores están implicados en este proceso?

- *Procedimientos de reconocimiento de una prueba (certificación de una prueba validada)*

Actualmente, la adopción de una prueba como prueba prescrita o de sustitución se obtiene del Comité Internacional de la OIE durante la Sesión General anual de la OIE, a raíz de una recomendación de la Comisión de Normas de la OIE. Los datos necesarios para esta evaluación por la Comisión de Normas no están estipulados claramente. Normalmente, son los Delegados de los Países Miembros ante la OIE quien someten los datos y solicitan la clasificación de una prueba.

La lista de las pruebas de diagnóstico prescritas y de sustitución que figura en el *Manual* de la OIE se limita a la aplicación de dichas pruebas en el marco del comercio internacional, sin obligación para los laboratorios que realizan las pruebas de atenerse a estas pruebas para otros fines.

Hoy en día es obvio que es necesario mejorar el sistema actual de calificación y certificación de las pruebas de diagnóstico para las enfermedades animales infecciosas. Por este motivo, el Sub-programa para la Producción y la Sanidad Animal del Organismo Internacional de la Energía Atómica (OIEA) y su laboratorio, el Centro Colaborador de la OIE para la prueba ELISA¹⁴ y las Técnicas Moleculares para el Diagnóstico de las Enfermedades Animales, han convocado una reunión de expertos sobre la validación y la certificación de las pruebas de diagnóstico para las enfermedades animales infecciosas. El objetivo de esta reunión era provocar discusiones sobre dos temas principales:

- Validación con respecto a la "adecuación al objetivo",
- El proceso que permite la certificación de la prueba (kits/reactivos) por la OIE para un determinado objetivo.

Se enviarán las conclusiones y recomendaciones de la reunión al Director General de la OIE como sugerencias para mejorar la gestión de la sanidad animal en términos de las evaluaciones de riesgos.

2. Conclusiones y Recomendaciones

Se lleva a cabo una gestión de las enfermedades animales por motivos económicos, de salud pública y de medioambiente. El análisis de riesgos es el componente clave de la gestión de las enfermedades. Un factor importante en el análisis de riesgos es la evaluación de los animales y de sus productos. Las pruebas de diagnóstico son una actividad importante en este proceso y son útiles solamente si se aplican en contextos específicos. Por lo tanto, el análisis se puede clasificar en función de su adecuación al objetivo. Los objetivos pueden clasificarse en seis amplias categorías.

Adecuación al objetivo

Objetivos

- 1) Demostrar que la población está "libre" de infección (prevalencia aparentemente igual a cero)*
 - a) "libre" con y/o sin vacunación
 - b) estatus "libre" histórico
 - c) restitución del estatus "libre" a raíz de un brote

*Nota: Estatus libre aparente – no se puede aportar la prueba absoluta de que las poblaciones están libres de infección
- 2) Demostrar el estatus libre de infección o de agente en animales individuales o en productos para fines comerciales
- 3) Erradicación de la infección de determinadas poblaciones
- 4) Diagnóstico de confirmación de los casos clínicos
- 5) Estimación de la prevalencia de la infección para facilitar el análisis de riesgos (estudios, clasificación del estado de salud del rebaño, implementación de las medidas de lucha contra la enfermedad)
- 6) Determinar el estado inmunitario de animales individuales o de poblaciones (después de la vacunación)

La importancia de la sensibilidad y la especificidad analíticas varía según el objetivo de utilización de la prueba, pero la repetibilidad y reproductibilidad son siempre factores importantes que hay que tomar en consideración. Además de estas características de rendimiento, se necesita tener en cuenta otros factores, como, por ejemplo, la estrategia de muestreo, la prevalencia estimada de la enfermedad, las características de la población, la evaluación clínica, la factibilidad (incluido el coste), la eficacia de los servicios veterinarios y la respuesta del huésped a los organismos y a sus variantes.

14 ELISA: Ensayo inmunoenzimático

Recomendación:

A la vez que se reconoce que la OIE ha efectuado progresos considerables en la aplicación de las pruebas prescritas para fines de comercio internacional, se recomienda que en el futuro la OIE examine la adopción de los siguientes enfoques amplios para la aplicación de las pruebas.

- Se recomienda que la OIE dé la mayor prioridad a la adopción de un proceso para la evaluación de las pruebas de diagnóstico para fines específicos. Los seis fines identificados anteriormente deberían servir de base para la clasificación y la validación de la prueba. Para cada enfermedad descrita en el *Manual* se deberían clasificar las pruebas de acuerdo con su adecuación al objetivo.
- Actualmente, no existe directriz para someter un ensayo después de la validación inicial. Se recomienda elaborar un modelo estándar. Su propósito es normalizar los métodos de validación, ofrecer asesoramiento durante el proceso de validación, fomentar la calidad en las pruebas de diagnóstico, apoyar el proceso acumulativo de validación y ayudar a establecer un proceso de registro. Para esto, se deberá crear un archivo de los métodos de prueba de cuya gestión se encargará la OIE con el apoyo de otras organizaciones (FAO, OIEA, OMS) y, quizá, de expertos independientes. Este registro tendrá diferentes niveles de validación que los inventores deberán seguir sucesivamente. Estos niveles se definirán en el modelo (que un grupo de expertos redactará y propondrá).
- Se recomienda que los Laboratorios de Referencia de la OIE establezcan colecciones de sueros/muestras para proporcionar referencias analíticas, paneles de evaluación y paneles de pericia. La financiación es un factor condicionante importante para los progresos en este campo y se recomienda que la OIE recalque a los financiadores internacionales y nacionales la importancia de ofrecer recursos adecuados de manera continua.
- Se recomienda que la OIE examine el procedimiento de validación de las pruebas y de presentación de los datos. Éste debería basarse en el modelo y en la adecuación al objetivo:
 - 1) El inventor de la prueba aplica los requisitos del modelo estándar para validar una nueva prueba.
 - 2) Otros laboratorios evalúan el conjunto total de datos de validación (no deberían haber participado en la validación original).
 - 3) Los laboratorios encargados de la evaluación deben haber establecido antecedentes de trabajo con pruebas para detectar la enfermedad en cuestión (de ser posible, por lo menos un Laboratorio de Referencia de la OIE).
 - 4) La muestra y los justificantes se someten a la OIE para su evaluación.
 - 5) La OIE aceptará la prueba después de un examen positivo e independiente de los resultados por otros expertos. La OIE ofrece una opinión independiente sobre el(los) objetivo(s) al(a los) que considera que debe estar adecuada la prueba, en el momento de su evaluación. Cualquier cambio ulterior necesita una nueva evaluación y la demostración de su equivalencia o mejora.

También se recomienda que la OIE y su Centro Colaborador de la FAO/OIEA celebren una reunión en el 2003 con las partes interesadas (utilizadores, inventores de pruebas, empresas privadas, donantes, etc.) con el fin de proporcionar el modelo estándar y tratar los problemas ligados a los materiales de referencia.

Conclusiones y recomendaciones para el 2003 de la reunión del Grupo de Expertos encargado de la Vigilancia de las vacunas contra la Gripe Equina

Se emitieron estas recomendaciones que conciernen la composición de las vacunas para el próximo año (2003), a raíz de una reunión del Grupo de Expertos encargado de la Vigilancia, que se celebró el 13 de enero de 2003.

Actividad de la Influenza, enero de 2002 – diciembre de 2002

Se señalaron brotes de gripe equina en los países Benelux, Canadá, Francia, Alemania, Israel, Italia, Suecia, el Reino Unido y los Estados Unidos de América (E.E.U.U.). La actividad era principalmente esporádica, sin epizootias ni notificación de casos de transmisión internacional de gripe equina a países anteriormente libres de enfermedad.

Toda la actividad de la influenza estaba asociada con el virus H3N8. No hubo informes de la existencia de pruebas serológicas o virológicas de la presencia de virus del subtipo H7N7 (equine-1) en la población equina. No obstante, los laboratorios de diagnóstico deberían continuar el monitoreo serológico y virológico y, cuando empleen la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para un diagnóstico rápido, deberían cerciorarse de que se utilizan secuencias cebadoras específicas del virus H7N7, así como del virus H3N8.

Características de los aislados recientes

En las pruebas de inhibición de la hemaglutinación con sueros de turón post infección, los aislados europeos del 2002 estaban relacionados antigénicamente con las cepas del linaje europeo de prototipo A/eq/Newmarket/2/93 y A/eq/Suffolk/89, aunque existía cierta heterogeneidad entre los aislados. Los aislados provenientes de los E.E.U.U. y de Canadá eran todos antigénicamente similares a las cepas del linaje americano de prototipo A/eq/Newmarket/1/93 y A/eq/Kentucky/94.

Las secuencias de la hemaglutinina (HA1) de la mayoría de los virus europeos del 2002 (incluida la secuenciación directa a partir de especímenes suplementarios) eran similares a las de los virus que circulaban el año anterior, aunque algunas estaban genéticamente más relacionadas con los virus que circularon de 1991 a 1995. Los aislados de 2002 de los E.E.U.U eran genéticamente similares a otros aislados americanos recientes.

El Grupo de Expertos se mostró satisfecho de las contribuciones adicionales al esfuerzo de vigilancia, pero insiste en la necesidad de aumentar los esfuerzos para aislar más virus a partir de una zona geográfica más extensa para incrementar la probabilidad de detectar tan pronto como sea posible los variantes antigénicos emergentes.

Recomendaciones para la composición de las vacunas contra la gripe equina

Durante el período de enero de 2002 a diciembre de 2002, los virus de los linajes americano y europeo de tipo H3N8 siguieron causando brotes esporádicos en los continentes Americano y Europeo, respectivamente.

Se recomienda que las vacunas que se utilicen en el 2003 contengan lo siguiente:

- un virus de la familia A/eq/Newmarket/1/93 (H3N8) o A/eq/Kentucky/94 (H3N8)
- un virus de la familia A/eq/Newmarket/2/93 (H3N8)*

*A/eq/Suffolk/89 y A/eq/Borlänge/91 utilizados actualmente en las cepas de vacunas, siguen siendo aceptables.

Reactivos de referencia

Se dispone de reactivos de referencia específicos para las cepas de vacunas recomendadas para la estandarización del contenido de las vacunas por la prueba de difusión radial simple (SRD¹⁵), que se pueden obtener del National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC).

¹⁵ SRD: single radial diffusion

Anexo VI (cont.)

Se dispone de tres antisueros de caballo contra la gripe equina, incluidos los antisueros contra las cepas de vacuna recomendadas, en forma de Preparaciones Biológicas de Referencia de la Farmacopea Europea (PBR FE) para el análisis serológico de las vacunas contra la gripe equina por la prueba de hemólisis radial simple. También se pueden obtener estos antisueros del Laboratorio de Referencia de la OIE en Newmarket (Reino Unido) para utilizarlos como referencias primarias en las pruebas serológicas de diagnóstico.

Reactivos de referencia SRD	PBR FE para el análisis serológico de las vacunas contra la gripe equina	Normas primarias de la OIE para el análisis serológico de diagnóstico
NIBSC Blanche Lane South Mimms Potters Bar Herts EN6 3QG Reino Unido Fax: (+44-1707) 64.67.30 e-mail: enquiries@nibsc.ac.uk	European Directorate for the Quality of Medicines BP907 F-67029 Strasbourg Cedex Francia Website: http://www.pheur.org	Animal Health Trust Lanwades Park Kentford Newmarket Suffolk, CB8 7UU Reino Unido Fax: (+44-8700) 50.24.61 e-mail: info@aht.org.uk



© **Office International des Epizooties (OIE), 2003**

El presente documento fue preparado por especialistas a solicitud de la OIE. Excepto en el caso de su adopción por el Comité Internacional de la OIE, lo expresado refleja únicamente las opiniones de dichos especialistas. Este documento no podrá ser reproducido, bajo ninguna forma, sin la autorización previa y por escrito de la OIE. Solamente se autoriza su reproducción para su utilización por parte de las personas autorizadas de los organismos destinatarios.