



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



INSTITUTO DE INGENIERÍA DE
ALIMENTOS PARA EL DESARROLLO

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

**ESTUDIO Y MONITORIZACIÓN DE LAS RESISTENCIAS
ANTIBIÓTICAS EN ALIMENTOS DE CONSUMO HUMANO,
IMPLICACIONES EN SEGURIDAD ALIMENTARIA.**

TRABAJO FIN DE MÁSTER UNIVERSITARIO EN GESTIÓN DE
LA SEGURIDAD Y CALIDAD ALIMENTARIA

Alumna:

Matilde Carossino

Tutor Académico:

Dr. Ana Isabel Jiménez Belenguer

Curso Académico: 2018 - 2019

Valencia, julio 2020

RESUMEN

Durante los últimos años, la resistencia a los antibióticos se ha transformado en una de las problemáticas de Salud Pública más preocupantes, que se manifestó como consecuencia del empleo desproporcionado y no siempre apropiado de antibióticos en medicina humana y veterinaria. A partir de los años sesenta, los antibióticos han sido empleados en los animales destinados al consumo humano, es decir en la ganadería, tanto para el tratamiento y la prevención de infecciones, así como promotores del crecimiento. La utilización creciente y sin criterio de antibióticos en la ganadería, agricultura y acuicultura, con niveles de consumo que cuadruplican aquellos de uso humano, se ha visto acompañada por la evolución de mecanismos de adaptación al medio por microorganismos hasta entonces sensibles, dando origen a la aparición de patógenos resistentes a los antibióticos en la producción de alimentos. Año tras año, las descripciones de los microorganismos que han desarrollado alguna forma de resistencia contra uno o más antibióticos han seguido aumentando, tanto que hoy en día el fenómeno de la resistencia a los antibióticos es uno de los problemas de mayor relevancia en la Salud Pública mundial. Existen varias formas en las que las bacterias resistentes a antibióticos pueden llegar a la cadena alimentaria y poner en riesgo al consumidor. Por lo tanto, se vuelve imprescindible analizar la situación mediante una perspectiva multidisciplinar, que permita adquirir las medidas apropiadas y limitar los riesgos que pueden suponer para la salud pública. Por esta razón la medicina humana, la medicina veterinaria y las ciencias ambientales coinciden con el concepto globalizador de la OMS "One Health", según el cual se considera la sanidad animal, humana y ambiental como un todo único que interactúa constantemente, y no por separado.

Palabras Claves: Seguridad Alimentaria, Resistencia bacteriana, Antibióticos, Contaminación microbiológica, Salud Pública, OMS

RESUM

Durant els últims anys, el qüestió de la resistència als antibiòtics s'ha transformat en un dels problemes de Salut Pública més preocupants, que es va manifestar com a conseqüència d'un empreament desproporcionat i no sempre apropiat d'antibiòtics en medicina humana i veterinaria. A partir dels anys seixanta, els antibiòtics han estat utilitzats en animals destinats al consum humà, es a dir, en la ramaderia, tant per al tractament i la prevenció d'infeccions, així com a promotors del creixement. La utilització creixent i sense criteri d'antibiòtics en la ramaderia, agricultura i aqüicultura, amb nivells de consum que quadripliquen les del us humà, s'ha vist acompanyada per l'evolució de mecanismes d'adaptació al mig per microorganismes fins llavors sensibles, donant origen a l'aparició de patògens resistent a antibiòtics en la producció alimentaria. Añy rere añy, les descripcions dels microorganismes que han desenvolupat alguna forma de resistència contra un o més antibiòtics han seguit augmentant, tant que hui en dia el fenomen de la resistència als antibiòtics es un dels problemes de major rellevància en la Salut Pública

mundial, que es combat meticulosament. Existeixen varies vies de contacte, dins de la cadena alimentària, dels bacteris resistents presents en els animals, amb la població. Per tant, es torna imprescindible analitzar la situació des d'una perspectiva multidisciplinària que consenta adquirir les mesures apropiades i limitar els riscos que poden supondre per la salut pública.

Per aquesta raó, la medicina humana, la medicina veterinària i les ciències ambientals coincideixen amb el concepte globalitzador de l'OMS "One Health", segons el qual es considera la sanitat animal, humana i ambiental com una totalitat que interactua constantment, i no per separat.

Paraules Clau: Seguretat Alimentària, Resistència bacteriana, Antibiòtics, Contaminació microbiològica, Salut Pública, OMS

ABSTRACT

In recent years, the issue of antibiotic resistance has become one of the most worrisome Public Health problems, which manifested itself as a consequence of the disproportionate and not always appropriate use of antibiotics in human and veterinary medicine. Starting in the 1960s, antibiotics have been used in animals intended for human consumption, which is in livestock, both for the treatment and prevention of infections, as well as growth promoters. The increasing and uncritical use of antibiotics in livestock, agriculture, and aquaculture, with consumption levels that quadruple those of human use, has been accompanied by the development of mechanisms of adaptation to the environment by previously sensitive microorganisms, thus giving rise to the appearance of antibiotic-resistant pathogens in food production. As years go by, descriptions of microorganisms that have acquired some form of resistance against one or more antibiotics have continued to increase, so much so that today the phenomenon of antibiotic resistance is considered one of the most relevant problems in the world of Public Health, and it is being fought meticulously. There are various routes of contact within the food chain, between the resistant bacteria present in animals, and the population. Therefore, it becomes essential to analyze the situation through a multidisciplinary perspective, which consents to acquire the appropriate measures and limit the risks that they may pose to public health.

For this reason, human medicine, veterinary medicine, and environmental sciences coincide with the globalizing concept of the WHO "One Health", according to which animal, human and environmental health are considered as a single whole that constantly interacts, and not by separated.

Key Words: Food Safety, Antibiotic resistance, Antibiotics, Microbiological Contamination, Public Health, WHO

ABREVIATURAS

AEMPS: *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*
AMEG: *Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group*
AMR: *resistencia antimicrobiana (RMA)*
ADN: *ácido desoxirribonucleico*
AR-ISS: *Sistema di Sorveglianza dell'antibiotico resistenza dell'istituto superiore di sanità*
BIOHAZ: *EFSA panel on Biological Hazards*
CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*
CDDEP: *Center for Disease Dynamics, Economics & Policy*
EARSS: *European Antimicrobial Resistance Surveillance System*
EARSS-NET: *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*
ECDC: *European Centre for Disease Prevention and Control*
EEUU: *Estados Unidos de América*
EFSA: *European Food Safety Authority (AESA)*
EMA: *European Medicines Agency (EMEA)*
FDA: *Food and Drug Administration*
FAO: *Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura*
G7: *Grupo de los siete (Alemania, Canadá, EEUU, Francia, Italia, Japón y Reino Unido)*
G20: *Grupo de los veinte (países industrializados y emergentes)*
IFIF: *International Feed Industry Federation*
ISS: *Istituto Superiore di Sanità*
LMR: *límite máximo de residuos*
MRSA: *Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM)*
NARMS: *National Antimicrobial Resistance Monitoring System*
OIE: *World Organization for Animal Health*
PBPs: *Penicillin Binding Proteins*
PNCAR: *Piano nazionale di contrasto dell'antimicrobico-resistenza*
RAE: *Real Academia Española*
SCENIHR: *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*
TESSy: *The European Surveillance System*
UE: *Unión Europea*
USDA: *United States Department of Agriculture*
WHA: *World Health Assembly*
WHO: *World Health Organization (OMS)*

INTRODUCCIÓN

La seguridad alimentaria es uno de los temas más importantes para la industria alimentaria. La calidad y seguridad de un alimento están fuertemente influenciados por el proceso de producción a lo largo de toda la cadena de suministro. La posibilidad de que los alimentos estén contaminados con productos químicos o microorganismos existe a partir de la cosecha y permanece hasta el momento del consumo (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2017).

En general, los riesgos de seguridad alimentaria se pueden clasificar en dos grandes categorías. En primer lugar, la contaminación microbiológica, debida a bacterias, hongos o parásitos. Y, en segundo lugar, los contaminantes químicos, incluidos los químicos presentes en el medio ambiente, residuos de medicamentos veterinarios, metales pesados y otros residuos introducidos accidentalmente en la cadena alimentaria durante el cultivo, procesamiento, transporte o envasado.

El hecho de que un contaminante constituya un riesgo para la salud o no, depende de muchos factores, incluida la absorción y toxicidad de la sustancia, el nivel de esta sustancia en los alimentos, la cantidad de alimentos contaminados consumidos y la duración de la exposición. Las personas también tienen una sensibilidad diferente a los contaminantes y otros factores dietéticos pueden afectar a las consecuencias tóxicas del contaminante (WHO, 2020).

En las granjas, los antibióticos se usan comúnmente para el tratamiento de enfermedades y para la profilaxis (prevención de enfermedades). La utilización de antibióticos en animales destinados a la alimentación humana es indispensable para salvaguardar el aprovisionamiento de los alimentos de origen animal, así como asegurar la salud de la población. Teniendo en cuenta que algunas de las clases de antibióticos utilizados en el ganado también se utilizan en la población humana, el uso de estos antibióticos en las granjas ganaderas puede ser un problema si se produce resistencia cruzada entre patógenos bacterianos (Hong et al., 2013).

El uso de antibióticos a menudo está relacionado con una ventaja económica: menor incidencia de infecciones agrícolas y mejor aumento de peso. Un alto porcentaje del uso global de estos antibióticos no está dirigido al tratamiento de animales enfermos o a la prevención de infecciones, sino a la promoción del crecimiento de los animales implicados en la cadena alimentaria. Actualmente en Europa, desde 2006, existe una prohibición a nivel comunitario del uso no terapéutico de antibióticos (Reglamento (CE) n. 1831/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo del 22/09/2003), pero su uso como promotores del crecimiento está permitido en algunos países fuera de la Unión Europea.

En otros países no UE, como los Estados Unidos, se estima que más del 70% de los antibióticos, definidos por la FDA como importantes para el

tratamiento en clínica humana, se utilizan en animales con este uso (Davis *et al.*, 2011), en particular en pollos, cerdos y vacas, y ha favorecido la aparición de resistencias en cepas de *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Campyobacter spp.*, *enterococos*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), etc. El empleo masivo de antibióticos se convierte en una amenaza para la salud humana, para los animales y para la garantía de la seguridad alimentaria, debido a que favorece el desarrollo de resistencias, las cuales pueden comprometer la eficacia de un antibiótico y, por otra parte, transmitir dichas resistencias a otras bacterias con el consumo del propio alimento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar el presente trabajo primeramente se ha llevado a cabo una revisión y recopilación bibliográfica, con el fin de conseguir una visión general del tema a tratar, es decir, las resistencias antibióticas en alimentos de consumo humano y sus implicaciones en la seguridad alimentaria.

Se trata precisamente de un estudio descriptivo cuyo objetivo es lograr comprender la situación actual, y poder identificar de forma general los aspectos más decisivos implicados en el aumento de la prevalencia de patógenos resistentes a antibióticos en los alimentos y en el ambiente, así como el peligro que puede suponer en el consumidor en el caso de una potencial toxiinfección alimentaria si ésta además es debida a un patógeno con resistencias antibióticas, lo cual podría dificultar la elección de un tratamiento clínico.

La búsqueda de documentos científicos e institucionales se ha realizado a través de las siguientes fuentes y buscadores: Google, Google Scholar, Polibuscador y PubMed. Durante la búsqueda se han utilizado las siguientes palabras claves: resistencia antibiótica, uso de antibióticos en la industria alimentaria, uso de antibióticos en producción animal, sistema de vigilancia de la resistencia antibacteriana, políticas para reducir el uso de antibióticos en la industria ganadera, uso adecuado de antibióticos, indicadores de resistencia a los antibióticos etc. además de sus equivalentes en italiano e inglés. Las fechas de búsqueda han sido durante el mes de abril y mayo de 2020.

De cara al número considerable de artículos encontrados se seleccionaron y revisaron los más relevantes y aquellos más recientes, que aportaran una visión global y actualizada del problema de la resistencia antibiótica en la cadena alimentaria, además de todos los artículos recomendados por mi Tutora académica.

RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS: APARICIÓN E IMPORTANCIA EN SALUD PÚBLICA

Antibióticos: contextualización

El descubrimiento del primer antibiótico se remonta a 1928, cuando Alexander Fleming se percató de actividad antibacteriana de un moho (*Penicillium notatum*) frente a colonias de *Staphylococcus aureus*. Desde la introducción de los primeros fármacos con actividad antibiótica en la década

de 1940 y su posterior difusión en todo el mundo, los antibióticos han salvado cientos de millones de vidas (World Bank, 2016).

El descubrimiento de los antibióticos representó un momento crucial para la mejora de las condiciones de salud humana y animal. El desarrollo y empleo de antibióticos, que comenzó en la segunda mitad del siglo XX, revolucionó el enfoque del tratamiento y la prevención de enfermedades e infecciones consideradas incurables en el pasado. Desafortunadamente, en paralelo con el descubrimiento de los primeros antibióticos, las primeras formas de resistencia a los antibióticos también han comenzado a aparecer.

Un antibiótico se define como: “aquella sustancia química capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causarles la muerte, por su acción bactericida, y que es producida por un ser vivo o fabricada por síntesis” (RAE, Real Academia Española). Así mismo, el término antibióticos incluye una amplia gama de productos químicos que se producen de forma natural, semisintética y sintética (Manyi-Loh *et al.*, 2018). Los antibióticos son sustancias de bajo peso molecular (150-5000 daltons), caracterizados por el hecho de que poseen toxicidad antibacteriana selectiva a bajas concentraciones, inhiben o matan las células bacterianas sin dañar las células huésped, y que ejercen su acción al interferir sobre los procesos de crecimiento y multiplicación de microorganismos.

Se clasifican desde varios puntos de vista: según su espectro de acción, según su estructura química, según la acción que realizan y la región bacteriana donde se realiza su acción. Algunos inhiben el crecimiento microbiano por acción bacteriostática reversible; otros, por el contrario, poseen acción bactericida, que es irreversible y letal (La Placa, 2014). El espectro de acción de un antibiótico se refiere a las especies bacterianas contra las cuáles el medicamento está activo: puede ser “reducido” en caso de que el antibiótico actúe solo en un grupo de bacterias específico; “amplio” cuando ejerce su acción sobre numerosas especies bacterianas Gram positivas y Gram negativas (Dehò *et al.*, 2012).

Origen de resistencia a los antibióticos

La resistencia a los antibióticos se originó hace millones de años (Guardabassi *et al.*, 2008) como mecanismo de respuesta por parte de los microorganismos frente a otros microorganismos productores de sustancias antibióticas. Estos últimos las producen como mecanismo adaptativo a las condiciones ambientales, pues les confiere una ventaja ecológica frente a otros microorganismos sensibles a ellas (Oteo Iglesias, 2016).

Ya desde los orígenes de la era del uso de los antibióticos, hemos sido testigos de la pérdida progresiva de la eficacia de muchos principios activos contra las bacterias previamente sensibles a su acción (Guardabassi *et al.*, 2008), de hecho, se descubrió que, después de un primer contacto con el antibiótico, las bacterias comenzaron a mostrar cierta resistencia al tratamiento terapéutico. Así pues, existe una asociación entre tratamientos antibióticos previos, por ejemplo, con fluoroquinolonas, y un mayor riesgo de

Escherichia coli resistente, que puede propagarse de una persona a otra (ECDC, 2008).

Este fenómeno, definido como resistencia a los antimicrobianos (AMR), indica la capacidad del microorganismo para sobrevivir y multiplicarse, a pesar de entrar en contacto con el antibiótico específico, en una cantidad y concentración tales como para eliminar microorganismos similares, es decir cuando, tras un tratamiento, el microorganismo persiste (Ministero della salute, 2019). De hecho, algunos antibióticos actúan eficazmente contra las bacterias sensibles, pero al mismo tiempo favorecen, de acuerdo con un principio de selección darwiniana, aquellas resistentes, que pueden sobrevivir a pesar de la presencia de antibióticos. El mecanismo de presión selectiva es intrínseco al funcionamiento de los antibióticos y representa una consecuencia inevitable de su uso excesivo, lo que está agravando en gran medida el problema, promoviendo la diversidad genética de los genes de resistencia (Bryan-Wilson, 2016).

El uso continuo, exagerado y a menudo inapropiado de antibióticos, en todos los ámbitos, aumenta la presión selectiva y, con el tiempo, ha llevado a la aparición, multiplicación y propagación de cepas bacterianas con material genético de resistencia, provocando la pérdida de eficacia de las terapias y riesgos graves para la salud pública (AR-ISS, 2018).

Resistencia a los antimicrobianos en la actualidad

La resistencia a los antibióticos constituye un desafío global con una gran repercusión en el uso de todos los antibióticos actualmente en el mercado. Hoy en día, este asunto se ha convertido en una verdadera prioridad de salud pública en todo el mundo, no solo por las enormes implicaciones clínicas, entre otras el aumento de la morbilidad y la posibilidad de desarrollar complicaciones, sino también por las consecuencias económicas de las infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos, debidas al costo adicional requerido para el uso de medicamentos y recursos más caros, por ejemplo para la ampliación de las estancias hospitalarias (Giorgetti, 2019). El aumento de la morbilidad y mortalidad y de coste de tratamiento no sólo amenazan a la población humana, sino que afecta a todos los animales (Spellberg *et al.*, 2016).

En los últimos años, este fenómeno se ha agravado drásticamente, imponiendo la evaluación del impacto en la salud pública. Cada microorganismo es responsable de enfermedades de diferente gravedad e incidencia, y es posible que haya pocos medicamentos efectivos disponibles contra un único patógeno (AR-ISS, 2018). Además, la aparición de agentes patógenos resistentes simultáneamente a múltiples antibióticos (multidrug resistance) reduce aún más la posibilidad de un tratamiento efectivo (Giorgetti, 2019).

Cada año en Europa se producen 4 millones de infecciones por microorganismos resistentes a los antibióticos que causan más de 37,000 muertes y son responsables de un consumo significativo de recursos, sanitarios y no sanitarios, que ascienden a unos 1.500 millones de euros al año (ECDC/EFSA/EMA, 2017). Esto supone que en todo el mundo se

consuman de 90 a 180 millones de kilogramos de antibióticos por año, es decir, la cantidad suficiente para 25 mil millones de ciclos completos de tratamiento, lo que correspondería a 4 ciclos al año por cada ser humano. En los Estados Unidos solo en zootecnia, se emplea una cantidad de antibióticos que corresponde a 10 veces la utilizada para infecciones humanas (Amábile - Cuevas C., 2003).

Algunos grupos de la población están más expuestos al riesgo de AMR, concretamente los grupos más sensibles son las personas inmunodeprimidas y los pacientes hospitalizados, pero también existe un riesgo relacionado con el trabajo en el contexto de la producción animal: ganaderos, empleados en el transporte y la matanza, veterinarios etc. Los trabajadores pueden estar expuestos a bacterias resistentes a los antimicrobianos por contacto directo, ingestión o inhalación. Se presume que existe la posibilidad del paso interhumano por medio de trabajadores expuestos, lo que implicaría una transmisión de persona a persona sin contacto directo con los animales o el entorno de reproducción (Larsen *et al.*, 2015). A su vez, estos patógenos además se pueden difundir a los miembros de la familia y la comunidad (Castillo Neyra *et al.*, 2012). Un estudio reciente ha estimado que, a nivel global, si no hay un cambio considerable en las tendencias, en unos 30 años, las infecciones bacterianas provocarán alrededor de 10 millones de muertes por año, muy por encima de las muertes por cáncer (8,2 millones), diabetes (1,5 millones) o accidentes de tráfico (1,2 millones) con un pronóstico de gastos que supera los 100 billones de dólares (O'Neill, 2016).

MECANISMO DE ACCIÓN Y TRANSMISIÓN DE LAS RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS

Se consideran como “resistentes” aquellas bacterias portadoras de genes de resistencia (Carli *et al.*, 2009), cuyo crecimiento no se detiene debido a la concentración máxima de antibiótico tolerada por el huésped.

Los microorganismos principalmente pueden desarrollar dos formas de resistencia (Carli *et al.*, 2009). En primer lugar, está la resistencia natural, este tipo de resistencia es inherente a las características biológicas de la bacteria que por lo tanto no presenta sensibilidad al antibiótico de manera intrínseca (Un ejemplo clásico son los micoplasmas que, al carecer de pared celular, son insensibles a la acción de los β -lactámicos). En segundo de los mecanismos es la llamada resistencia adquirida, esta forma de resistencia se debe a la presión selectiva ejercida sobre la población bacteriana. Durante la evolución bacteriana, la capacidad de las bacterias para adaptarse a nuevos entornos en muchas ocasiones se debe a la adquisición de nuevos genes mediante transferencia horizontal (Sykes, 2010). Una bacteria que antes era sensible, se vuelve resistente a un determinado antibiótico. La transferencia horizontal de genes contribuye en gran medida a la proliferación y persistencia de genes AMR en el medio ambiente (You *et al.*, 2014). Este último tipo de resistencia es considerado como más peligroso, dado que puede transmitirse horizontalmente entre bacterias, a diferencia del otro.

Hay evidencias de que son necesarias dos condiciones para que se desarrolle la resistencia: el contacto prolongado del microorganismo con el

antibiótico y que el antibiótico tenga una concentración que no afecte a la supervivencia del microorganismo (Gimeno *et al.*, 2005).

Principalmente se producen dos mecanismos por los que las bacterias adquieren resistencia: bioquímicos y genéticos (Madigan *et al.*, 2012):

Los mecanismos bioquímicos (Gimeno *et al.*, 2005) que participan en el desarrollo de la resistencia a antibióticos se sintetizan en:

- La disminución de la permeabilidad de la bacteria hacia el antibiótico. Debida a la alteración del mecanismo de transporte específico del antibiótico o a la modificación de una barrera preexistente por extrusión activa del antibiótico.
- La inactivación enzimática del antibiótico. Normalmente este mecanismo depende de plásmidos R y se basa en la síntesis por parte de las bacterias de unas enzimas que, modificando la estructura de la molécula antibiótica, inducen la anulación de su función. Un claro ejemplo es el de la producción de β -lactamasas que abren el anillo beta-lactámico de penicilinas y cefalosporinas.
- La modificación química de la diana del antibiótico. Estas modificaciones alteran las estructuras de las bacterias donde actúan los antibióticos, cambiando la afinidad del receptor por la molécula antibiótica, impidiendo su acción. Un ejemplo clásico son aquellos plásmidos de *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* spp. que originan cambios en el ribosoma a través de una ARN metilasa, lo que disminuye su afinidad por la eritromicina y la lincomicina (Gimeno *et al.*, 2005).
- La síntesis de una nueva enzima resistente a la acción de los antibióticos, debido a su menor afinidad a estos.

Estos mecanismos bioquímicos representan mecanismos de resistencia intrínseca. Este tipo de resistencia se encuentra naturalmente en las células bacterianas y les permite adaptarse en el entorno (La Placa, 2014).

Por otra parte, en relación al punto de vista genético (Gimeno *et al.*, 2005), esta resistencia puede adquirirse principalmente a través de dos mecanismos: la mutación genética o por adquisición de nuevos genes de resistencia por intercambio de material genético.

En la mutación genética se produce la mutación de un gen existente por una transmisión de la resistencia en las sucesivas divisiones celulares (transmisión vertical cuando un gen mutado se transmite de célula madre a célula hija) (Davies & Davies, 2010). Dicha mutación en la secuencia de bases de un gen puede originar un cambio en el producto codificado por ese gen y, en consecuencia, resistencia a antibióticos o alteraciones de patogenicidad (Alonso-Hernando *et al.*, 2011). La resistencia se origina espontáneamente a partir de una mutación genética aleatoria que altera la secuencia de bases del ADN bacteriano, haciendo que el microorganismo sea resistente a cierto tipo de antimicrobiano (Ministero della salute 2014a). Existen muchos tipos diferentes de mutaciones, entre las cuales la más común es la sustitución de bases, en la que una única base se reemplaza por otra diferente. (Tortora *et al.*, 2007). En cuanto al otro, representa el principal mecanismo de adquisición

de resistencia a antibióticos por parte de las bacterias transmitidas por los alimentos. La transmisión se produce de una bacteria donante a una receptora a través de un plásmido que lo transporta (transmisión horizontal) por lo que es requerida la disponibilidad de una primera bacteria con un gen de resistencia a un antibiótico que tiene la función de “donar” el gen de la resistencia y una segunda bacteria que será la “receptora” de ese gen (Gimeno *et al.*, 2005; Davies & Davies, 2010). Recientemente se ha averiguado que el intercambio de genes es una propiedad universal de las bacterias que se ha generado durante millones de años de evolución microbiana (Davies & Davies, 2010).

Con el paso del tiempo las bacterias han adquirido diferentes mecanismos para intercambiar el material genético horizontalmente, lo que les proporciona una gran flexibilidad genética (Syker, 2020) y puede ocurrir mediante varios mecanismos (Alonso-Hernando *et al.*, 2012):

- La transducción. Cuando el vector del ADN de una bacteria donante a otra receptora es un virus bacteriano o bacteriófago (Davison *et al.*, 1999).
- La conjugación. Hay transmisión directa de ADN de una bacteria donante a una receptora a través del contacto de las células bacterianas entre ellas. Puede ocurrir entre células muy diferentes (Madigan *et al.*, 2012).
- La transformación. Después de la lisis de una bacteria donante, su ADN se incorpora al genoma de la bacteria receptora. El ADN extracelular provoca un cambio genético en la célula receptora (Levy SB., 1998; Hong *et al.*, 2013).

RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS EN ANIMALES DE CONSUMO Y ALIMENTOS

El uso de antibióticos, como se ha mencionado anteriormente, no se asocia únicamente con la población humana, sino que ocurre también en la mayoría de las granjas ganaderas de todo el mundo. Debido a la creciente demanda de proteína animal, se inicia una agricultura intensiva, que genera residuos de antibióticos en productos de origen animal y, en consecuencia, resistencia a los antibióticos. La AMR preocupa mucho la salud pública, puesto que es posible que las bacterias resistentes relacionadas con los animales sean patógenas para los humanos, se transmitan a través de las cadenas alimentarias y se propaguen considerablemente y con rapidez en el medio ambiente mediante los desechos animales. Estas bacterias pueden dar lugar a infecciones complicadas, no tratables, dado que cada vez existen menos opciones terapéuticas para estos microorganismos, y de larga duración en humanos, lo que lleva a mayores costes de atención médica y, en casos severos, a la muerte (Davies & Davies, 2010; Manyi-Loh *et al.*, 2018).

En el sector de la ganadería, el uso de antibióticos no es el mismo para todos los animales, por ejemplo, en avicultura y en el sector porcino son dos de los que consumen una mayor cantidad de antibióticos, seguidos del sector bovino. Además, es importante mencionar la acuicultura, también contribuye en el aumento del consumo de sustancias antibióticas (CDDEP, 2015).

Con respecto a los antibióticos empleados, de las 27 clases existentes, sólo 9 se emplean únicamente en animales, es más, los 3 más vendidos para el uso animal, en concreto los macrólidos, las penicilinas y las tetraciclinas, se clasifican como críticamente importantes para la medicina humana (WHO, 2011).

Recapitulando, los antibióticos tienen tres finalidades importantes, en la producción animal (Lekshmi *et al.*, 2017):

1. El tratamiento de infecciones, con el fin de evitar la proliferación de la infección y limitar la eliminación vía fecal del patógeno.
2. La profilaxis, a través de piensos medicalizados, es decir piensos en los que se incorporan antibióticos en formas de premezclas medicamentosas, que pueden ser sólidas o líquidas, con miras a prevenir infecciones.
3. Promotores del crecimiento. Como en el caso de la profilaxis se incorporan antibióticos a los piensos en forma de aditivos, pero a concentraciones subterapéuticas. En la agricultura, el estiércol y los fertilizantes sólidos biológicos utilizados en los suelos pueden contener bacterias antimicrobianas y resistentes. La mayoría de los antibióticos utilizados se excretan en las heces y la orina, que terminan en la planta de tratamiento de aguas residuales. Por lo tanto, las aguas superficiales pueden contaminarse debido al flujo de salida de la tierra fertilizada o directamente a partir de las aguas residuales y desde aquí llegar al hombre y a los animales a través del contacto con el suelo o con el agua, el riego de cultivos o la fauna salvaje (Laxminarayan *et al.*, 2013).

Si se quieren reutilizar las aguas residuales, previamente hay que evaluarlas para comprobar la presencia de antibióticos. Por lo general, la eliminación de varios tipos de antibióticos de dichas aguas residuales se produce a través de tratamientos químicos y / o bio-adsorción en partículas y, a continuación, mediante separación física de las aguas residuales urbanas después de la sedimentación en las cámaras de cribado y clarificación (Hong *et al.*, 2013).

Hoy en día se considera que la transmisión de bacterias por medio de alimentos de origen animal está estrechamente relacionada con la aparición de resistencias a antibióticos en los seres humanos, debido a que el agua y los alimentos de consumo humano poseen un enorme potencial para vehicular bacterias de origen animal y ambiental (Gimeno *et al.*, 2005; Health Council of The Netherlands, 2011).

Las bacterias resistentes a los antimicrobianos pueden estar presentes en el tracto gastrointestinal de la mayoría de los animales destinados a la alimentación (Nijsten *et al.*, 1996). Dichas bacterias desarrollan resistencia en el intestino de los animales de producción y de esta manera llegan a contaminar los productos animales a lo largo del ciclo productivo del animal (Van Den Bogaard, 1997). La contaminación de la carne ocurre durante la matanza, mediante el contacto con material fecal o a través del contenido intestinal de los animales sacrificados (Fox *et al.*, 2017). Lavar la carne

después del sacrificio limita el riesgo de contaminación, así como la congelación de productos alimenticios (Christidis *et al.*, 2016).

Es indispensable atenerse a las normas de higiene durante todo el ciclo de producción animal con el fin de que se reduzca el riesgo de que estas bacterias resistentes de origen animal difundan a los seres humanos a través de la cadena alimentaria, puesto que, si las bacterias resistentes colonizan a una persona, posteriormente pueden transmitirse a otras (EFSA, 2014).

Una forma de reducir el riesgo de infección es apearse a las medidas de control en todas las etapas de la cadena alimentaria, desde la producción hasta la preparación de alimentos en el hogar (Fox *et al.*, 2017). Para ello, los ganaderos deberían asegurar que no haya residuos en aquellos alimentos derivados de animales tratados con antibióticos, dado que pueden suponer un riesgo para los consumidores. Para este propósito, es necesario que se usen las dosis precisas de antibióticos (Ministero della Salute, 2014^a).

Teóricamente no se deben consumir productos derivados de animales a menos que haya una ausencia total de cantidades residuales de medicamentos administrados. Toda vez que se suministran antibióticos a un animal, la molécula activa, y en algunos casos sus metabolitos, pueden mantenerse en el animal durante un tiempo antes de que sean eliminados (Díez *et al.*, 1997). Se debe establecer un tiempo de suspensión antes de la matanza y el comercio, intentando así evitar concentraciones ilegales de residuos en productos animales (Crawford, 1975). El tiempo de suspensión, también denominado tiempo de espera, se refiere al tiempo que necesita un animal para metabolizar antibióticos administrados en condiciones normales y es también el tiempo requerido para que los residuos estén por debajo del límite máximo de residuos (LMR), es decir para reducir la concentración de antibióticos en los tejidos a un nivel seguro y aceptable, descrito como tolerancia (Manyi-Loh *et al.*, 2018), con el propósito de que el propio animal o sus productos puedan ser destinados al consumo humano.

El consumo de productos alimenticios obtenidos a partir de animales, es decir carne, leche y huevos, contaminados con residuos de antibióticos tiene un gran impacto en la salud humana, llega a producir los mismos efectos que si se suministrara el mismo antibiótico de forma directa (Ministero della Salute, 2014a). Los efectos producidos pueden manifestarse como reacciones de hipersensibilidad a fármacos, anemia aplásica, carcinogenicidad, mutagenicidad, efectos inmunológicos y teratógenos, nefropatía, hepatotoxicidad, alteración de la flora intestinal normal, efectos reproductivos, y finalmente, a través del desarrollo de resistencias bacterianas (Díez *et al.*, 1997), fenómeno que preocupa mucho los organismos regulatorios y les obliga a ser más severos en los controles sobre los fármacos utilizados (Gehring *et al.*, 2006).

La resistencia puede transferirse de animal a animal, o de animales a humanos, tanto directamente por contacto, como indirectamente a través de la cadena alimentaria y el entorno agrícola (Marshall *et al.*, 2011; EFSA, 2018), que está compuesto por sitios ambientales, como estiércol, aguas residuales,

suelos, efluentes etc., que son susceptibles a la contaminación por resistencia a los antibióticos (Manyi-Loh *et al.*, 2018).

Por último, se ha visto que el paso de la resistencia del animal al ser humano puede ocurrir a través de vectores distintos de los animales de granja, como pueden ser: roedores, insectos o mascotas (Argudín *et al.*, 2017), éstos podrían ser colonizados, por ejemplo, por estafilococos resistentes (Couto *et al.*, 2016), actuar como reservorio y determinar la difusión de clones muy efectivos en la transición a los humanos. A pesar de que sea difícil de cuantificar, la vida silvestre y en particular las aves, pueden representar un importante medio de difusión de genes de AMR (Dorado-García *et al.*, 2017; Graham *et al.*, 2019).

Se estima que para 2030 aumente la producción de antibióticos hasta 105.600 toneladas a causa del incremento de la producción animal, a fin de abastecer las demandas de la población creciente (WHO, 2014). Hoy en día, China, Estados Unidos y Brasil son los principales consumidores. En Estados Unidos se suele consumir el 70% de los antibióticos en animales y un 30% destinado a humanos (Van Boeckel *et al.*, 2015). Se sospecha que más del 50% de los antibióticos producidos en todo el mundo sean destinados a consumo animal (Guardabassi *et al.*, 2008). Estimar el uso y efecto de los antibióticos en la industria alimentaria resulta problemático debido a la falta de información fiable. La mayoría de las veces, no se conoce el exacto contenido de antibióticos en los piensos, puesto que se trata de una información privada del negocio (Silbergeld *et al.*, 2008).

En cuanto a la perspectiva de los ganaderos respecto al problema de la AMR, en un estudio realizado recientemente en criadores de conejos y pavos en Italia se muestra que la mayoría de los criadores consideran que la causa principal del problema es el uso excesivo de antibióticos en la medicina humana más que en el sector veterinario (Di Martino *et al.*, 2019). Sin embargo, se ha demostrado que ganaderos, carniceros, veterinarios y, en general, todos aquellos que trabajan estrechamente con animales tienen un mayor riesgo a ser portadores de elementos de resistencia, y transmitirlo a sus familiares (Marshall *et al.*, 2011).

Además, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), durante de la Semana Mundial de Concientización sobre Antibióticos de noviembre de 2018, insistió en que el uso responsable de medicamentos antimicrobianos no es solo una preocupación para la salud humana. Los antibióticos se agregan rutinariamente a los piensos, incluso cuando los animales están sanos, para tratar de evitar infecciones y hacer que aumenten de peso más rápido. Estas prácticas pueden tener consecuencias muy peligrosas, por lo que la FAO remarcó que los agricultores tienen un papel decisivo en la lucha contra la propagación de la resistencia a los antimicrobianos entre los patógenos y pueden contribuir significativamente simplemente adoptando buenas prácticas de higiene durante sus actividades diarias (World Antibiotic Awareness Week, 2018).

EFSA desde 2011 insiste en la importancia de los antibióticos en la ganadería. El Panel sobre Riesgos Biológicos de la EFSA (BIOHAZ) afirma

que el empleo de antibióticos en animales productores de alimentos es un factor de riesgo para la proliferación de cepas bacterianas resistentes, y sostiene que la reducción en el uso de antibióticos en productos animales debe ser una prioridad si se quiere reducir el riesgo que supone la resistencia bacteriana para la salud pública (BIOHAZ, 2011).

Así mismo, hay muestras que relacionan el uso de antibióticos en la agricultura con la pérdida de efectividad de los mismos. Dinamarca y Holanda, y otros países escandinavos, han probado que es posible reducir su utilización (en un 58%) sin perjudicar la productividad (Silbergeld *et al.*, 2008). No obstante, estas demostraciones, en 2010 se consumieron unas 63.200 toneladas de antibióticos por animales de granjas (Van Boeckel *et al.*, 2015).

No obstante, aunque la resistencia a los antimicrobianos sea un tema de creciente preocupación para la salud pública y animal, solo unos pocos estudios han evaluado las percepciones de los agricultores sobre la resistencia a los antimicrobianos en Europa, lo cual es impactante, puesto que los agricultores podrían marcar la diferencia en la propagación y desarrollo de AMR. Dichos estudios mostraron que, aunque los agricultores que participaron en las encuestas conocían la AMR, no tenían un concepto claro de la misma, pese a que la mayoría de los agricultores entienden que el uso elevado de antimicrobianos puede afectar negativamente la calidad del producto final (Di Martino *et al.*, 2019).

SOLUCIONES PROPUESTAS PARA REDUCIR LA PROPAGACIÓN DE LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Se pueden distinguir principalmente tres áreas en las que la intervención por parte del ser humano, fue decisiva en el desarrollo y difusión de la AMR: la medicina humana, la medicina veterinaria y la agricultura.

En medicina humana la utilización exagerada e inapropiada de antibióticos, para fines terapéuticos o profilácticos, es una de las causas de aparición y propagación de infecciones altamente resistentes (Prestinaci *et al.*, 2015).

En medicina veterinaria, además del empleo de antibióticos en el tratamiento de infecciones y en la profilaxis, se utilizaron cantidades sub-terapéuticas del fármaco como promotores del crecimiento, desde la década de 1950, hasta 2006 en Europa, cuando esta forma de uso de antibióticos fue prohibida (Roth *et al.*, 2019).

Finalmente, en agricultura, los antibióticos se utilizan mayoritariamente para prevenir enfermedades que afectan a árboles. La propagación de la AMR también ocurre debido al uso de fertilizantes orgánicos y aguas contaminados por microorganismos fecales (Prestinaci *et al.*, 2015).

Dada la extrema complejidad del problema, los enfoques y soluciones simples no son factibles, aún así los principios fundamentales que deben observar para alcanzar el objetivo son: elaborar un sistema de monitoreo para el consumo de antibióticos, atenerse a los principios de bioseguridad para evitar la introducción y propagación de patógenos en la ganadería, priorizar el

bienestar animal para reducir el estrés, con particular cuidado a la densidad animal, temperatura, ventilación, manejo de los sujetos (Murphy *et al.*, 2017).

La Organización Mundial de la Salud y la Unión Europea han insistido en múltiples ocasiones la relevancia de la AMR y han definido una serie de medidas específicas, destinadas a limitar la difusión de la resistencia a los antimicrobianos mediante el uso racional de antibióticos en humanos y animales (Comisión Europea, 2011). Una de ellas es disminuir el uso de antibióticos en las granjas, para ello es importante la prevención, sobretodo en relación a aquellas enfermedades infecciosas que requieren el uso de antibióticos. Esto es posible a través del cumplimiento de los estándares de bioseguridad, teniendo en cuenta tanto la bioseguridad interna a la granja como aquella externa, es decir todas aquellas medidas pensadas para limitar la introducción de elementos de resistencia que vienen de fuera: lavado de vehículos de transporte, limitando el acceso al personal externo, proporcionando a los visitantes ropa desechable adecuada, contrastando la entrada de animales salvajes (Murphy *et al.*, 2017).

La bioseguridad lo que hace es limitar el riesgo potencial debido a organismos patógenos. Las medidas más sencillas pueden ser realmente útiles y efectivas para garantizar la salud animal. Incluso cuando una medida no parece ser completamente válida no significa que no sea útil, una reducción del riesgo, aunque sea pequeña, es mejor que ninguna intervención (Ministero della Salute 2014a).

Como otras posibles alternativas al uso de antibióticos en la ganadería, se han propuesto, año tras año, métodos para hacer que los animales sean más resistentes a los patógenos: entre estos, el empleo de probióticos y prebióticos en los piensos, la “phage therapy” (uso terapéutico de bacteriófagos para combatir bacterias patógenas) o, en una perspectiva a largo plazo, la selección de individuos genéticamente resistentes mediante el uso de técnicas de manipulación genética (Woolhouse *et al.*, 2015). El uso de prebióticos potencia la microbiota natural del animal, mientras tanto los probióticos actúan potenciando el equilibrio de la misma microbiota. Esto conduce a una mejora en la digestión en los animales, estimulando así la inmunidad y incrementando la resistencia a infecciones intestinales (Gutiérrez Ramirez *et al.*, 2013).

La vacunación también podría disminuir el desarrollo de determinadas infecciones, reduciendo o incluso haciendo innecesario el uso de antibióticos (Comisión Europea, 2017). Aunque se debe prestar particular cuidado a la realización de programas de vacunación, útiles tanto para limitar el empleo de antibióticos, como para prevenir la inmunosupresión potencialmente causada por una enfermedad viral, con la consiguiente infección bacteriana secundaria (Murphy *et al.*, 2017). Los programas de vacunación deben ser establecidos por un veterinario y deben adaptarse a las necesidades de cada empresa (RUMA, 2006).

En un estudio de Kim y sus colaboradores, en 2018, se habla de aceites esenciales utilizados para mejorar la microbiota bacteriana como una posible alternativa al uso de antibióticos como promotores del crecimiento. Los

llamados nutracéuticos tienen la capacidad de reducir la acción de diversas formas bacterianas patógenas al modificar la membrana lipídica y, por lo tanto, provocar la pérdida de estabilidad funcional (Kim *et al.*, 2018).

El primer documento sobre el uso de antimicrobianos en el ámbito veterinario, elaborado con el objetivo de preservar la salud pública, es el Swann Report (Inglaterra, 1968), en él el comité de Swann recomienda fijar unos límites para su uso en piensos, sugiriendo la exclusión de agentes antimicrobianos en caso de que se utilicen en medicina humana o veterinaria o si se es posible su asociación con el desarrollo de resistencia cruzada con agentes terapéuticos empleados en medicina humana. Este informe representó la base para la elaboración de políticas orientadas al uso correcto de antibióticos en muchos países (Guardabassi *et al.*, 2008).

La Comisión Europea ha adoptado varias iniciativas en materia del control de la resistencia a los antimicrobianos, promulgando numerosas medidas legislativas con tal de regular la utilización de antibióticos (Comisión Europea, 2011). A partir de 1997, en la Unión Europea, se ha prohibido el uso de ciertos antibióticos utilizados en la cría de animales y, de manera particular, se ha vetado el uso de aquellos medicamentos que se emplean también en medicina humana o que, de cualquier forma, podrían inducir resistencia cruzada. Este es el caso, por ejemplo, de la avoparcina (análogo de la vancomicina) que, siguiendo la evidencia de fenómenos de resistencia a la vancomicina en bacterias de origen animal, fue prohibida en 1997, para no correr el riesgo de reducir su eficacia en la medicina humana (Directiva 97/72/CE de la Comisión de 15 de diciembre de 1997 sobre los aditivos en la alimentación animal), puesto que la vancomicina a veces resulta ser la única terapia posible en el tratamiento de infecciones graves por enterococos multirresistentes (Gaceta Sanitaria, 2002). Ese mismo año, a nivel internacional, la OMS junto con la FDA y la OIE repite la misma sugerencia, y a partir de entonces en muchas otras ocasiones (WHO, 2017).

A nivel mundial, la primera Resolución de la Asamblea Mundial de la Salud (WHA) en relación a la resistencia a los antimicrobianos se remonta a 1998. Desde 2003, se ha establecido una alianza tripartita a nivel internacional que prevé la cooperación entre la OMS, la FAO y la OIE, comprometidas con la búsqueda conjunta de soluciones (Manyi-Loh *et al.*, 2018).

Desde 2006, la prohibición se ha alargado a todos los antimicrobianos empleados como promotores del crecimiento en granjas (Reglamento (CE) No. 1831/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo del 22/10/2003). En los últimos años la FAO junto con la Federación Internacional de la Industria de Alimentos (IFIF), para tratar de limitar los efectos de la AMR, han introducido nuevas normas que se refieren no solo al empleo de antibióticos en zootecnia, sino también a las características que deben tener dichos microorganismos para que puedan utilizarse en las industrias alimentarias y en las granjas como aditivos para piensos (FAO e IFIF, 2014).

Con el propósito de vigilar y detener este fenómeno, en la 68ª Asamblea Mundial de la Salud celebrada en el año 2015, WHO aprobó un “Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos” (WHO, 2018), con

la intención de asegurar la prevención y el tratamiento de las enfermedades infecciosas con antibióticos efectivos, inocuos y de alta calidad y que se utilicen de forma responsable. El Plan requiere que cada país elabore su propio plan de acción nacional, en línea con las acciones clave del Plan de acción mundial, teniendo en cuenta sus recursos económicos y el tamaño de sus problemas (Manyi-Loh *et al.*, 2018).

Las acciones clave que cada estado debe tomar para hacer frente al problema de la AMR serían principalmente aumentar la concienciación del fenómeno a través de la comunicación y la educación, aumentar los conocimientos a través de la investigación y la vigilancia, actuando medidas preventivas al fin de reducir la incidencia de las infecciones y optimizar el uso de agentes antimicrobianos, medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones (WHO, 2015).

La cuestión de la AMR en 2015 entró en la agenda de los líderes del G7 (Declaración de Berlín en relación a la resistencia a los antimicrobianos) y en 2016 del G20 (Plan nacional de contraste de la AMR (PNCAR), 2020).

La AMR es un problema global, debido a que no hay límites geográficos que impidan la propagación de la resistencia a los antibióticos (Manyi-Loh *et al.*, 2018). El fenómeno de la globalización facilita la consolidación creciente del problema (Health Council of The Netherlands, 2011): la posibilidad de realizar grandes desplazamientos en muy breves periodos de tiempo promueve la diseminación de los microorganismos a grandes distancias, facilitando la propagación rápida de la información genética bacteriana. Para poner freno a este problema con éxito, la clave es un enfoque de "One Health", que involucre la participación de múltiples esferas: medicina humana y veterinaria, agricultura, fondos económicos, medio ambiente y consumidores (Fig. 1).

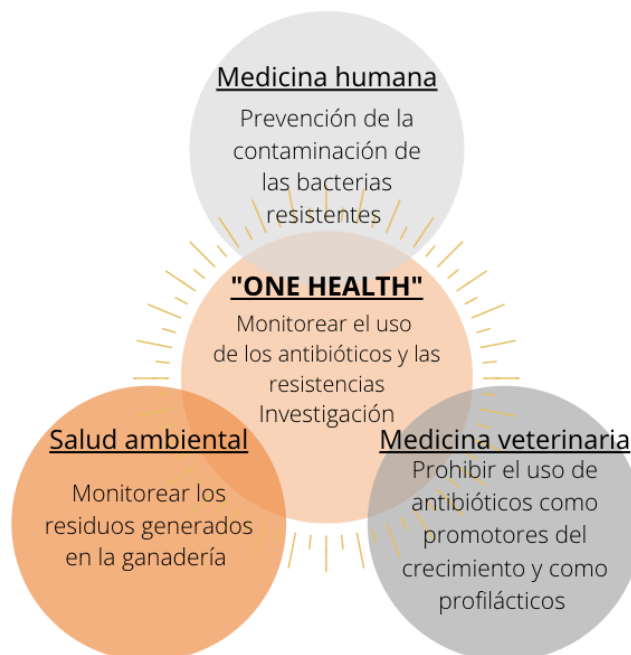


Figura 1: Representación esquemática de la colaboración entre los distintos sectores según el concepto "One Health"

La expresión “One Health”, pensada por Calvin Schwabe (Schwabe, 1984), pone nombre al plan de acción de la Comisión Europea frente a la AMR. El plan aspira intensificar la prevención de infecciones, la bioseguridad y las prácticas de control, al fin de disminuir la necesidad de antimicrobianos y limitar el riesgo de propagación de AMR por parte de microorganismos (Orihuel, 2019). Paralelamente, el plan One Health recalca la importancia y necesidad de incrementar la disponibilidad de datos de monitoreo, investigación e información sobre nuevas tecnologías (One Health Initiative).

La OMS se percató de que para enfrentar efectivamente el problema de la resistencia a los antibióticos hay que tomar medidas coordinadas y globales. Con este fin, colabora con la FAO y la OIE para promover el enfoque “One Health” (PNCAR, 2020). Dichas organizaciones trabajan juntas y junto a otros organismos públicos y privados, promueven las buenas prácticas en el uso de antibacterianos, para de esta manera, intentar evitar la aparición y propagación de resistencias.

El concepto de One Health transmite la interconexión entre la medicina humana y la medicina animal, reconoce que la salud humana y animal dependen una de otra y, aparte, están relacionadas con la salud de los ecosistemas en los que existen (Zinsstag et al., 2009). El medio ambiente no se deja de lado, puesto que puede considerarse el nexo entre humanos y animales y que además podría ser una fuente de nuevos microorganismos resistentes (Orihuel, 2019).

Las estrategias para un “One Health Medicine” prevén la cooperación y la integración multidisciplinar dirigidas a la limitación progresiva en el uso de antibióticos en todos los sectores. Este enfoque tiene como objetivo limitar la exposición de los microorganismos a las sustancias contra las cuales desarrollan resistencia, pero no limita su mantenimiento y propagación dentro de la cadena alimentaria o en los diferentes ecosistemas. En este sentido, solo la aplicación de prácticas correctas de higiene puede reducir su difusión en entornos de producción primaria, al igual que en los de procesamiento de productos (Manyi-Loh *et al.*, 2018).

Se estima que, a medida que pasan los años, la sinergia lograda llevará a enormes avances en la salud pública y acelerará la investigación biomédica, con el fin de ampliar los conocimientos científicos y mejorar la educación médica y la atención clínica. La perspectiva "One Health" ayudará a proteger y salvar millones de vidas en nuestras generaciones presentes y futuras (One Health Initiative).

Este enfoque se pone en práctica mediante normas internacionales, entre otras el Codex Alimentarius, que permiten uniformar protocolos y metodologías (WHO, 2018). En las directrices del Codex Alimentarius hay dos documentos elaborados con la intención de contrarrestar la AMR: el “Código de prácticas para minimizar y contener la resistencia antimicrobiana” (Comisión del Codex Alimentarius, 2005) y las “Directrices para el análisis de riesgos de la AMR transmitida por los alimentos” (Comisión del Codex Alimentarius, 2011).

SISTEMAS DE MONITORIZACIÓN DE LAS RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS

Al representar la resistencia a los antibióticos un asunto de carácter mundial, los sistemas de vigilancia del consumo de antibióticos deben extenderse más allá del ámbito nacional y incorporarse en otros que permitan un análisis comparativo a nivel internacional.

El monitoreo del consumo de los antibióticos es una pieza clave en la vigilancia de las resistencias, ya que permite determinar si los medicamentos en uso resultan efectivos. Por esta razón, la recopilación de datos sobre el uso de antibióticos es necesaria para comprender y afrontar la resistencia a los antibióticos (Manyi-Loh *et al.*, 2018).

En el caso de la UE, la vigilancia de las bacterias zoonóticas en animales y en las bacterias comensales es uno de los requisitos de obligado cumplimiento que la Comisión Europea pide a los Estados Miembros (Comisión Europea, 2001). Algunos países han enfrentado rápidamente el problema, a través de sus propios programas de monitoreo, capaces de contener la propagación de las resistencias a los antibióticos a lo largo de toda la cadena alimentaria. Los sistemas de monitoreo del consumo de antibióticos no están estandarizados y son diferentes de un país a otro (Manyi-Loh *et al.*, 2018). Es el caso de Dinamarca con el programa DANMAP, Suecia con SVARM / SWEDRES, Finlandia con FINRES, Noruega con NORM / NORM-VET y Holanda con MARAN. La magnitud del fenómeno ha suscitado la activación de muchos otros sistemas de vigilancia en España, Italia, Francia y Gran Bretaña (Moreno *et al.*, 2000; EFSA, 2008).

Un sistema de vigilancia para que se pueda considerar válido en la estimación del consumo de antibióticos al fin de optimizar su uso tiene que:

- disponer de una fuente de datos fiable y representativa del consumo real de antibióticos;
- consentir el análisis de datos de forma repartida por áreas sanitarias con exigencias de consumo específicas;
- consentir el análisis de datos por grupos de edad y por tipo de infección;
- emplear los indicadores cuantitativos de consumo oportunos para permitir analizar de la mejor forma posible de la información;
- formular indicadores cualitativos de consumo de antibióticos que consientan la valoración de la calidad de prescripción (Guardabassi *et al.*, 2008).

Para hacer que los datos recopilados por estos sistemas sean homogéneos y para facilitar la comparación entre diversas realidades, en 1998 la Unión Europea decidió financiar una red europea de vigilancia que involucrara varias redes nacionales: EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) (ECDC, 2016).

La Comunidad Europea, como se ha mencionado precedentemente, con la Directiva 2003/99/CE, art. 7 obliga cada estado miembro a implementar sistemas de monitoreo orientados a la adquisición de datos comparables

relacionados con la propagación de la resistencia a los antibióticos en las bacterias zoonóticas (Comisión Europea, 2011).

A partir de enero de 2010, la vigilancia europea de la resistencia a los antibióticos ha adquirido propiedades institucionales, convirtiéndose en una red europea de sistemas nacionales de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos (EARSS-NET), coordinada y financiada por el ECDC que, por medio de una base de datos, denominada TESSy (The European Surveillance System), recoge información de 31 países, 460 laboratorios y 1300 hospitales (ECDC, 2016). Cada año el ECDC elabora un análisis de las tendencias del consumo de antibióticos permitiendo la comparación de datos entre todos los países europeos. Asimismo, se han instituido programas similares en Canadá y México. Igualmente, en los Estados Unidos, los CDC, la FDA y el USDA han establecido el NARMS (National Antimicrobial Resistance Monitoring System) para supervisar los cambios en la sensibilidad antimicrobiana de los patógenos zoonóticos de muestras clínicas humanas y animales (CDC, 2003; Frye *et al.*, 2013).

Además, muchos de estos programas, con el propósito de mejorar nuestra comprensión de los datos recopilados, incluyen proyectos de investigación epidemiológica, microbiológica y de biología molecular (EFSA, 2008).

Situación europea

En el ámbito de la Unión Europea, el monitoreo y la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos y el consumo de agentes antimicrobianos están coordinados por ECDC, EFSA y EMA (ECDC/EFSA/EMA, 2017).

El ECDC es una agencia europea instituida en 2005 que tiene la responsabilidad de identificar, evaluar y comunicar los riesgos para la salud pública asociados con todas las enfermedades infecciosas conocidas y emergentes, incluidas las causadas por agentes zoonóticos. Se apoyan en ella, la Red Europea de Vigilancia para las Enfermedades Infecciosas Gastrointestinales del Hombre causadas por *Salmonella spp*, *Campylobacter spp* y *E. coli enterocitotóxica* (Enter-Net), y el Sistema Europeo de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos (EARSS-Net) (ECDC, 2011).

La EFSA es una agencia independiente, financiada por la Unión Europea (UE), que se ubica en Parma (Italia) y que nació en 2002 como solución a la demanda de la sociedad en función de los problemas de seguridad alimentaria. Es la entidad responsable de analizar los datos recopilados por los Estados miembros de la UE y publicar anualmente, junto con el ECDC, un informe resumido de la UE sobre zoonosis, brotes transmitidos por alimentos y resistencia a los antimicrobianos, que muestra la tendencia de la situación en Europa (ECDC, 2019). La EFSA también proporciona directrices a las autoridades nacionales sobre cómo llevar a cabo actividades de monitoreo y presentación de informes. Los paneles científicos de la EFSA revisan los informes anuales y consecuentemente recomiendan medidas de prevención y reducción.

La EMA, Agencia Europea del Medicamento, es un organismo cuya misión es asegurar la evaluación científica, la supervisión y la vigilancia de la seguridad de los medicamentos de uso humano y veterinario dentro de la UE (UE, 2018). Esta agencia colabora cuidadosamente con los reguladores nacionales de cada país miembro de la UE.

La EFSA, el ECDC, la EMA y el Comité Científico de la Comisión Europea de Riesgos Emergentes y Nuevos para la Salud (SCENIHR) han divulgado una opinión científica conjunta en relación a la resistencia a los antimicrobianos, en la que en particular se aborda el problema de las infecciones que pueden transmitirse de animales y alimentos a humanos, es decir las zoonosis. Este documento revela que en los últimos años ha habido un incremento considerable en los niveles de AMR en varios patógenos alimentarios y que dicho incremento es directamente proporcional a la ingesta de antimicrobianos por parte de humanos y animales (ECDC/EFSA/EMA, 2017).

USO DE ORGANISMOS INDICADORES DE RESISTENCIAS ANTIBIÓTICAS

La observación a definir indicadores específicos, válidos en toda la UE, surgió de un mandato específico de la Comisión Europea y remarca la importancia de enfrentar conjuntamente el fenómeno de la resistencia a los antibióticos. La elección de los indicadores es el resultado de la estrecha cooperación entre EFSA, EMA e ECDC, cada una de las cuales contribuyó sobre la base de sus conocimientos especializados para asegurar la fiabilidad y efectividad, y de las informaciones recopiladas mediante redes de monitoreo activas a nivel europeo relacionadas con la resistencia a los antibióticos, así como con el consumo de antibióticos en animales y seres humanos. (EFSA, 2017).

Las tres agencias de la UE han establecido de forma conjunta una lista de indicadores, que especifica los niveles de resistencia a los antibióticos y el consumo de antibióticos en humanos y animales de granja. Los indicadores están ideados para estimar la resistencia a los antibióticos, de esta manera permiten comprender a fondo la extensión del problema y facilitan la detección precoz de bacterias multirresistentes. Los Estados miembros pueden acudir a dicha lista de indicadores para comprobar la eficacia de las acciones llevadas a cabo al fin de disminuir el uso de antibióticos y hacer frente a la AMR (EFSA, 2017).

Se han acordado tres criterios a los que se tiene que recurrir para clasificar cada indicador propuesto para la AMR. Puesto que los indicadores están destinados a facilitar el monitoreo de los avances en la puesta en práctica de los planes de acción nacionales, los criterios para la clasificación de los indicadores han sido seleccionados para que tengan en cuenta no solo el relieve de la salud pública de las respectivas resistencias y antimicrobianos, sino también la disponibilidad y efectividad de las medidas de reducción o prevención de la resistencia antimicrobiana, a cada clase antimicrobiana particular, en cada microorganismo particular (AEMPS, 2017).

Teniendo en cuenta el posible efecto de las medidas de control de infecciones, los criterios seleccionados para la AMR fueron (ECDC/EFSA/EMA, 2017): la incidencia de las infecciones, el impacto de las infecciones y la transmisibilidad de persona a persona de la infección. Los indicadores abordan tanto el sector humano como el animal y toman en consideración el consumo de antibióticos y la AMR en cada sector, incluyendo hospitales y animales destinados a la producción de alimentos (Moro *et al.*, 2019).

Lista inicial de indicadores	Resistencia (AMR)
<i>Escherichia coli</i>	Cefalosporinas de 3ª generación
<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilina (MRSA)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Macrólidos
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina
<i>Salmonella enteritidis</i>	Cefalosporinas 3ª generación
<i>Campylobacter spp.</i>	Fluoroquinolonas
<i>Escherichia coli</i>	Aminoglucósidos, fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3ª generación
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Carbapenemes
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Aminoglucósidos, fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3ª generación
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenemes
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Tres o más familias de antimicrobianos entre piperacilina + tazobactam, ceftazidima, fluoroquinolonas, aminoglucósidos y carbapenemes

Tabla 1. Lista inicial de indicadores propuestos

Junto a la lista de indicadores de resultados, como indicado por la Comisión Europea, tiene que ir una breve justificación para su selección. Los indicadores deben restringirse a un máximo de quince, divididos en indicadores primarios y secundarios y, en la medida del posible, deben fundarse en datos previamente recopilados mediante las redes europeas existentes. Finalmente, se deben revisar los indicadores por lo menos cada cinco años, para comprobar que aún reflejen los datos disponibles, los problemas de AMR más urgentes y las últimas estrategias de vigilancia, y evaluar si es necesario complementar la lista o reemplazar unos indicadores por otros más relevantes. Ciertas bacterias indicadoras se caracterizan por adquirir fácilmente genes de resistencia. Dichas bacterias se utilizan para controlar la presencia de marcadores de resistencia en animales destinados a consumo humano (tabla 1) (ECDC/EFSA/EMA, 2017).

La EFSA, para lograr identificar los indicadores de resistencia a los antimicrobianos en animales destinados a la producción de alimentos, creó un grupo de trabajo compuesto por seis expertos que se encargaron de describir los diferentes tipos posibles de indicadores que podrían seleccionarse, identificando sus ventajas y desventajas. Dichos expertos fueron seleccionados en base a su experiencia específica en el monitoreo de bacterias AMR en la producción de alimentos procedentes de animales y en la epidemiología de AMR y transmisión de bacterias AMR de animales productores de alimentos a los seres humanos (ECDC/EFSA/EMA, 2017).

Los expertos seleccionaron los indicadores más adecuados para estimar la reducción de la resistencia bacteriana, de acuerdo con las definiciones de la OMS, AMEG y la OIE y teniendo en cuenta el enfoque "One Health" (EFSA and ECDC, 2016).

El indicador principal que se seleccionó para ser utilizado en animales productores de alimentos se encuentra la fracción de bacterias de *E. coli* aislada en los principales animales de producción, es decir en pollos, pavos, cerdos y terneros (Queenan et al., 2016).

En medicina humana, entre los indicadores más comúnmente empleados se encuentran la fracción de bacterias de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) y aquella de *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación. Estos dos patógenos son de gran relevancia para la salud pública (ECDC/EFSA/EMA, 2017).

Staphylococcus aureus es una de las causas más frecuentes de infecciones del torrente sanguíneo en toda Europa. Las cepas resistentes a la meticilina son unas de las principales causas de AMR causada por bacterias Gram-positivas. Por otra parte, entre las bacterias Gram-negativas, la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en *E. coli* se ha considerablemente intensificado a nivel de la UE / EEE y en muchos Estados miembros (ECDC/EFSA/EMA, 2017).

Dichos indicadores muestran la interacción entre el uso de antibióticos y la resistencia en Gram-positivos y Gram-negativos. Generalmente las *E. coli* comensales se utilizan como indicador habitual de AMR en bacterias Gram-negativas (EFSA and ECDC, 2012; CDC, 2014; EFSA and ECDC, 2019), mientras que *E. faecalis* y *E. Faecium* del género *Enterococcus* se consideran buenos indicadores de resistencias antibióticas en Gram-positivos.

E. coli y *Enterococcus spp.* son dos indicadores de contaminación fecal comúnmente empleados en la evaluación de la calidad microbiológica del agua y de los alimentos. Los enterococos pertenecen a la microbiota bacteriana normal del tracto gastrointestinal humano. Se trata de comensales inofensivos en sujetos sanos, pero en condiciones especiales pueden provocar varios cuadros clínicos. *E. coli* se encuentra en la microbiota del ser humano y de algunos vertebrados, sin embargo, es una de las primeras causas de infecciones transmitidas por alimentos en el mundo (AR-ISS, 2018). Estas dos especies son cruciales para la vigilancia de la AMR en los alimentos (CDC, 2017).

Los indicadores propuestos deberían permitir a los Estados miembros examinar los avances realizados mediante sus acciones frente a la AMR e incluso podrían ser útiles para establecer unas metas que ayuden a disminuir los riesgos a resistencias. El siguiente reto es conseguir que los indicadores se utilicen en la práctica cotidiana en el control y la evaluación de las actividades llevadas a cabo en sus respectivos territorios nacionales para reducir la resistencia y el uso de estos fármacos, tanto en medicina veterinaria como en medicina humana (Moro et al., 2019).

CONCLUSIONES

La resistencia a los antibióticos es un fenómeno biológico natural que se produce como consecuencia de la aparición y propagación de factores de resistencia bacteriana a los antibióticos. El uso inapropiado de antibióticos en medicina humana y veterinaria acelera la difusión de microorganismos resistentes en el ambiente con graves repercusiones. Los alimentos de origen animal tienen una carga bacteriana elevada y, en consecuencia, pueden ser una forma de transmisión de bacterias resistentes y genes de resistencia a antibióticos en animales destinados a la producción de alimentos. Igualmente, en aquellos alimentos como frutas y verduras que pueden estar contaminados con efluentes de origen animal o aguas con contaminación fecal, pueden ser una ruta importante de transmisión. Numerosos estudios han destacado que la contaminación microbiana de los productos alimenticios es cada vez más frecuente, para prevenirla es imprescindible promover la educación y concienciar a la sociedad, abarcando todos los sectores implicados, y simultáneamente minimizar el consumo de antibióticos en animales, intentando evitar de esta manera el desarrollo y la difusión de ulteriores resistencias antimicrobianas.

La comunidad científica y las instituciones competentes en materia de salud pública, coinciden en que la aparición de la resistencia a antibióticos y la posibilidad de su transmisión constituyen un problema de salud global, real y serio, que involucra muchos sectores, tanto en países subdesarrollados, como en países con alto desarrollo socioeconómico. Además, de ser un problema sanitario, la aparición de estas resistencias es una amenaza para la economía mundial y representa un problema social y ético, debido a que las infecciones producidas por estos microorganismos presentan un mayor porcentaje de morbilidad y mortalidad. Es realmente importante, tanto a nivel comunitario como global, definir criterios, normas y directrices para salvaguardar la salud de los consumidores. Las medidas para detener la AMR deben ser multidisciplinarias, interprofesionales y transversales, según el concepto "One Health", orientadas ante todo en la inocuidad de los alimentos y el control de las zoonosis. La prevención y el monitoreo se convierten en la base de este nuevo enfoque hacia los microorganismos comensales, para hacer frente a las enfermedades infecciosas y reducir la emergencia y diseminación de resistencias a antibióticos, garantizando así la seguridad alimentaria.

Actualmente, se está investigando mediante sistemas de vigilancia con criterios comunes para determinar las fuentes de resistencia antibiótica en animales y humanos. Se espera que sus resultados nos permitan desarrollar nuevas técnicas para la detección temprana de bacterias resistentes a los antibióticos que eviten la resistencia o retrasen su propagación con la finalidad de obtener alimentos seguros para su consumo y que no supongan un riesgo de salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

- AEMPS. 2017. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. Indicadores de uso de antibióticos en Atención Primaria. [en línea]. Dirección URL: <http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content_images/indicadores_uso_antibioticos_ap.pdf>. [Consulta: mayo 2020].
- Alonso-Hernando, A., Prieto, M., García-Fernández, C., Alonso-Calleja C., Capita R. 2012. Increase over time in the prevalence of multiple antibiotic resistance among isolates of *Listeria monocytogenes* from poultry in Spain. *Food Control*, 8:327-332. doi: 10.1016/j.foodcont.2011.06.006
- Amábile-Cuevas C. 2003. New antibiotics and new resistance. *American Scientist* 91 (2):138. doi: 10.1511/2003.2.138.
- Argudín, M. et al. 2017. Bacteria from Animals as a Pool of Antimicrobial Resistance Genes, *Antibiotics (Basel)*. 2017;6(2);12. Published 2017 Jun 6. doi: 10.3390/antibiotics6020012.
- AR-ISS. 2018. Sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. [en línea]. Dirección URL: <<https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss-rapporto>>. [Consulta: mayo 2020].
- Balsalobre-Hernández, B., Joaquín Hernández-Godoy. 2004. Antibiotic resistances in *Listeria monocytogenes* and *Salmonella enterica* isolated from foods with animal origin. *Revista Salud Ambiental*, 4. 42-46.
- Bryan-Wilson, J. 2016. No time to wait. *Artforum International*, 54(10), pp. 113– 114.
- Carli, S. et al. 2009. *Farmacología veterinaria*, 1ªed. Casa editrice Idelson-Gnocchi.
- Carroll D, Wang J, Fanning S, McMahon BJ. 2015 Antimicrobial Resistance in Wildlife: Implications for Public Health. *Zoonoses Public Health*. 2015;62(7):534-542. doi:10.1111/zph.12182
- Castillo Neyra, R. et al. 2012. Antimicrobial-resistant Bacteria: An Unrecognized Work-related Risk in Food Animal Production, Safety and Health at Work. *Elsevier Masson SAS*, 3(2), pp. 85–91. doi: 10.5491/shaw.2012.3.2.85.
- Centers for Disease Control and Prevention National Antimicrobial Resistance Monitoring System for enteric bacteria (NARMS): 2003 human isolates final report. [en línea]. Dirección URL: <<https://www.cdc.gov/narms/index.html>>. [Consulta: mayo 2020]
- Centers for Disease Control and Prevention CDC. 2017. [en línea]. Dirección URL: <https://cddep.org/wp-content/uploads/2017/06/swa_edits_9.16.pdf>. [Consulta: junio 2020]
- Center for Disease Dynamics, Economics & Policy CDDEP. 2015. State of the world's antibiotics.. [en línea]. Dirección URL: <<https://www.cdc.gov/narms/index.html>>. [Consulta: mayo 2020]
- Christidis, T., Pintar, K. D. M., Butler, A. J., Nesbitt, A., Thomas, M. K., Marshall, B., & Pollari, F. 2016. *Campylobacter* spp. Prevalence and Levels in Raw Milk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Food Protection*. 2016;79(10), 1775-1783. doi:10.4315/0362-028X.JFP-15-480
- Codex Alimentarius Commission. 2005. Code of practice to minimize and contain antimicrobial resistance (CAC/RCP 61-2005). Pp. 1-15.
- Codex Alimentarius Commission (2011). Guidelines for risk analysis of foodborne antimicrobial resistance (CAC/GL 77- 2011). Pp. 1-29.
- Comisión Europea. 2001. Communication from the Commission on a Community Strategy against antimicrobial resistance. Brussels. [en línea]. Dirección URL: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=CELEX:52001DC0333&from=EN>>. [Consulta: mayo 2020]
- Comisión Europea. 2011. Plan de acción contra la amenaza creciente de las resistencias bacterianas (AMR). [en línea]. Dirección URL: <<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2011:0748:FIN:ES:PDF>>. [Consulta: mayo 2020]

- Comisión Europea. 2013b. Decisión de Ejecución de la Comisión, de 12 de noviembre de 2013, sobre el seguimiento y la notificación de la resistencia de las bacterias zoonóticas y comensales a los antibióticos. Pp. 26-39. [en línea]. Dirección URL: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=CELEX:32013D0652&from=ES>>. [Consulta: mayo 2020]
- Comisión Europea. 2017. Libro Blanco sobre el futuro de Europa. Reflexiones y escenarios para la Europa de los Veintisiete en 2025. Bruselas: Comisión Europea. JOURNAL OF SUPRANATIONAL POLICIES OF EDUCATION, Extraordinario 2017, pp. 255 - 259 doi: 10.15366/jospoe2017.m1
- Couto, N. et al. 2016. Trends and molecular mechanisms of antimicrobial resistance in clinical staphylococci isolated from companion animals over a 16-year period, Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 71(6), pp. 1479–1487. doi: 10.1093/jac/dkw029.
- Crawford L.M. 1985. El impacto de los residuos en los productos alimenticios de origen animal y en la salud humana. Scientific and Technical Review of the Office International des Epizooties, 1985, 4 (4), 705-723.
- Davies, J., & Davies, D. 2010. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiology and Molecular Biology Reviews. 2010;74(3):417-433. doi: 10.1128/MMBR.00016-10
- Davis MF, Price L, Liu C, and Silbergeld EK. 2011. An ecological perspective on U.S. industrial poultry production: the role of artificial ecosystems on the emergence of drug-resistant bacteria from agricultural environments. Current Opinion in Microbiology. 14, 3, 244-250. doi: 10.1016/j.mib.2011.04.003
- Davison J. 1999. Genetic Exchange between bacteria in the environment. Plasmid. 1999;42(2):73-91. doi: 10.1006/plas.1999.1421
- Dehò, G., Galli, E. 2012. Biología dei microrganismi, 1° ed., Casa Editrice Ambrosiana.
- Díez P, Calderón V. 1997. Empleo de antibióticos en veterinaria. Revista Española de Quimioterapia. 10 (4): 45-56.
- Di Martino, G. et al. 2019. Farmers' attitudes towards antimicrobial use and awareness of antimicrobial resistance: a comparative study among turkey and rabbit farmers', Italian Journal of Animal Science. 18(1), pp. 194– 201. doi: 10.1080/1828051X.2018.1504236.
- Dorado-García, A. et al. 2017. Molecular relatedness of ESBL/AmpC-producing Escherichia coli from humans, animals, food and the environment: a pooled analysis, The Journal of antimicrobial chemotherapy. 73(2), pp. 339–347. doi: 10.1093/jac/dkx397.
- ECDC. 2008. Factsheet for general public. [en línea]. Dirección URL: <<https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/get-informedfactsheets/factsheet-general-public>>. [Consulta: junio 2020]
- ECDC. 2011. ECDC: Excellence in prevention and control of infectious diseases. doi:10.2900/40023
- ECDC. 2016. Antimicrobial resistance (AMR) reporting protocol 2016 European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) surveillance data for 2015. [en línea]. Dirección URL: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/healthtopics/antimicrobialresistanceandconsumption/antimicrobial_resistance/publicationsdocuments/Documents/2016-EARS-Net-reporting-protocol.pdf>. [Consulta: Mayo 2020]
- ECDC. 2019. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017. EFSA Journal. doi: 10.2903/j.efsa.2019.5598
- ECDC, EFSA and EMA. 2017. ECDC, EFSA and EMA Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals. EFSA Journal 2017;15(10):5017. 70 pp. doi:10.2903/j.efsa.2017.5017
- EFSA. 2008. Update of the criteria used in the assessment of bacterial resistance to antibiotics of human or veterinary importance. The EFSA Journal. 732, 1-15.

- EFSA. 2014. EFSA explains zoonotic diseases: Food-borne zoonotic diseases. [en línea]. Dirección URL: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/factsheetfood_bornezoonoses2014_it.pdf>. [Consulta: mayo 2020].
- EFSA. 2018. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016. *EFSA Journal*, 16(2). doi: 10.2903/j.efsa.2018.5182.
- EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). 2011. Scientific Opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum β -lactamases and/or AmpC β -lactamases in food and food-producing animals. *EFSA Journal* 2011;9(8):2322, 95 pp. doi:10.2903/j.efsa.2011.2322
- FAO e IFIF 2014. Buenas prácticas para la industria de piensos – Implementación del Código de Prácticas Sobre Buena Alimentación Animal. Manual FAO de producción y sanidad animal. No 9. Roma. [en línea]. Dirección URL: <<http://www.fao.org/3/a-i1379s.pdf>>. [Consulta: mayo 2020].
- Fox, P. F., Guinee, T. P., Cogan, T. M., & McSweeney, P. L. 2017. Pathogens in Cheese and Foodborne Illnesses. In *Fundamentals of Cheese Science*. Pp. 681- 713. doi: 10.1007/978-1-4899-7681-9_19.
- Frye JG, Jackson CR. 2013. Genetic mechanisms of antimicrobial resistance identified in *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, and *Enterococcus* spp. isolated from U.S. food animals. *Frontiers in Microbiology*, 2013;4:135. Published 2013 May 23. doi:10.3389/fmicb.2013.00135
- Gaceta Sanitaria. 2002. Antibióticos como promotores del crecimiento en animales. ¿Vamos por el buen camino?. *Gaceta Sanitaria* 2002;16(2):109-12.
- Gehring R, Baynes RE, Riviere JE. 2006. Application of risk assessment and management principles to the extralabel use of drugs in food-producing animals. *The Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2006;29(1):5-14. doi:10.1111/j.1365-2885.2006.00707.x
- Gmeno O., Ortega C. 2005. Antibioterapia y salud pública veterinaria; desarrollo de microorganismos resistentes, mecanismos de resistencia y estrategias para el uso prudente de antibióticos. Documento presentado en: Seminario "A problemática dos resíduos medicamentosos e contaminantes em produção animal e Saúde Pública". 2005 nov 4; Évora, Portugal. [en línea]. Zaragoza, España. Universidad de Zaragoza, Facultad de Veterinaria. Dirección URL:<http://www.sapuvetnet.org/antigo/Pdf%20Files/antib_portugal.pdf>. [Consulta: Mayo 2020].
- Giorgetti F. 2019. La storia della malattia. Saggio. Book sprint edizioni, 2019.
- Graham, D. W. et al. 2019. Complexities in understanding antimicrobial resistance across domesticated animal, human, and environmental systems. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1441(1), pp. 17–30. doi: 10.1111/nyas.14036
- Guardabassi Luca, Lars B. Jensen, H. K. 2008. Guide to Antimicrobial Use in Animals, *Annals of Internal Medicine*. Wiley, 28 abr. 2008 - 240 páginas
- Gutiérrez Ramírez LA, Montoya OI, Vélez Zea JM. 2013. Probióticos: una alternativa de producción limpia y de remplazo a los antibióticos promotores de crecimiento en la alimentación animal. 8(1), 135-146.
- Health Council of The Netherlands, Gezondheidsraad. 2011. Antibiotics in food animal production and resistant bacteria in humans. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2011; publication no. 2011/16E.
- Hong P.-Y., Al-Jassim N., Ansari M.I., Mackie R.I. 2013. Environmental and public health implications of water reuse: Antibiotics, antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes. *Antibiotics (Basel)*. 2013;2(3):367-399. Published 2013 Jul 31. doi: 10.3390/antibiotics2030367
- Kim H, Lee S, Son B, Jeon J, Kim D, Lee W, Youn H, Lee JM, Youn B. 2018. Biocidal effect of thymol and carvacrol on aquatic organisms: Possible application in ballast water

- management systems. *Marine Pollution Bulletin*. 2018;133:734-740. doi:10.1016/j.marpolbul.2018.06.025
- Laxminarayan, R., Duse, A., Wattal, C., Zaidi, A.K., Wertheim, H.F., Sumpradit, N., Vlieghe, E., Hara, G.L., Gould, I.M., Goossens, H., Greko, C., So, A.D., Bigdeli, M., Tomson, G., Woodhouse, W., Ombaka, E., Peralta, A.Q., Qamar, F.N., Mir, F., Kariuki, S., Bhutta, Z.A., Coates, A., Bergstrom, R., Wright, G.D., Brown, E.D., Cars, O., 2013. Antibiotic resistance-the need for global solutions”, *The Lancet. Infectious diseases*, 2013(12):1057-1098. doi:10.1016/S1473-3099(13)70318-9
- La Placa, Michele. 2014. *Principi di Microbiologia Medica*, 14° ed., Bologna, Casa Editrice Esculapio.
- Larsen J, Petersen A, Sørnum M, et al. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 is an increasing cause of disease in people with no livestock contact in Denmark, 1999 to 2011. *Euro Surveillance*. 2015;20(37):10.2807/1560-7917.ES.2015.20.37.30021. doi:10.2807/1560-7917.ES.2015.20.37.30021
- Lekshmi M, Ammini P, Kumar S, Varela M. 2017. The food production environment and the development of antimicrobial resistance in human pathogens of animal origin. *Microorganisms*. 2017;5(1):11. Published 2017 Mar 14. doi:10.3390/microorganisms5010011
- Levy S.B. 1998. The challenge by antibiotic resistance. *Scientific American*. 1998;278(3):46-53. doi:10.1038/scientificamerican0398-46
- Madigan, M.T., Martinko, J.M., Stahl, D.A., Clark, D.P. 2012. *Brock: Biologia dei microrganismi; Microbiologia generale*, 1° ed., Milano, Casa Editrice Pearson.
- Magouras, I. et al. 2017. Antimicrobial Usage and -Resistance in Livestock: Where Should We Focus?, *Frontiers in Veterinary Science*. pp. 1–4. doi: 10.3389/fvets.2017.00148.
- Manyi-Loh C, Mamphweli S, Meyer E, Okoh A. 2018. Antibiotic use in agriculture and its consequential resistance in environmental sources: potential public health implications. *Molecules*.2018;23(4):795. doi: 10.3390/molecules23040795
- Manuale “Buone pratiche per l’uso di farmaci antimicrobici negli animali destinati alla produzione di alimenti” AISA, AIA, ASALZOO, FNOV. [en línea]. Dirección URL: <<https://www.epruma.eu/wp-content/uploads/2019/04/EPRUMAAM-Italian.pdf>>. [Consulta: Mayo 2020].
- Marshall, B. M. and Levy, S. B. 2011. Food animals and antimicrobials: Impacts on human health’. *Clinical Microbiology Reviews.*, 24(4), pp. 718–733. doi: 10.1128/CMR.00002-11.
- Ministero della Salute (2014a). Manuale “Biosicurezza e uso corretto e razionale degli antibiotici in zootecnia”(2), pp. 1–135. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.
- Ministero della Salute. 2019. Antibiotico-resistenza nell’uomo. [en línea]. Dirección URL: <<http://www.salute.gov.it/portale/antibioticoresistenza/dettaglioContenutiAntibioticoResistenza.jsp?lingua=italiano&id=5282&area=antibiotico-resistenza&menu=vuoto&tab=1>>. [Consulta: Mayo 2020].
- Ministero della Salute. 2020. Piano Nazionale di Contrasto dell’Antimicrobico - Resistenza (PNCAR). [en línea]. Dirección URL: <http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf>. [Consulta: Mayo 2020].
- Moreno, M.A., Domínguez. L., Teshager. T., Herrero, I.A. and Porrero, M.C., 2000. Antibiotic resistance monitoring: the Spanish programme. The VAV Network. Red de Vigilancia de Resistencias Antibióticas en Bacterias de Origen Veterinario. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2000;14(4):285-290. doi:10.1016/s0924-8579(00)00138-2
- Moro, M.L. et al. 2019. Good practices for the surveillance and control of antimicrobial resistance. *Epidemiologia e Prevenzione*. 2019; 43 (2-3):185-193. doi: 10.19191/EP19.2-3.P185.058
- Murphy, D. et al. 2017. EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA), *EFSA Journal*, 15(1). doi: 10.2903/j.efsa.2017.4666

- Nijsten R et al. 1996. Antibiotic resistance among *Escherichia coli* isolated from faecal samples of pig farmers and pigs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 37, Issue 6, June 1996, Pages 1131-1140. doi: 10.1093/jac/37.6.1131
- O'Neill, J., 2016. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations', *Archives of Pharmacy Practice*, 7(3), p. 110. doi: 10.4103/2045-080x.186181.
- One Health Initiative, About the One Health Initiative Accessed. [en línea]. Dirección URL: <<http://www.onehealthinitiative.com/about.php>>. [Consulta: junio 2020].
- Orihuel E. 2019. La resistencia a los antibióticos y la seguridad de los alimentos, [en línea]. Dirección URL: <<http://www.betelgeux.es/blog/2019/10/11/la-resistencia-antibioticos-seguridad-alimentos/>>. [Consulta: abril 2020].
- Oteo Iglesias, J. 2016. La resistencia a los antibióticos. La amenaza de las superbacterias. 1° ed., Editorial: Los libros de la Catarata.
- Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea. 2003. 'Directiva 2003/99/CE', *Diario Oficial de la Unión Europea*. [en línea]. Dirección URL: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003L0099&from=EN>>. [Consulta: abril 2020].
- Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. 2015. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathogens and Global Health*. 2015;109(7):309-318. doi:10.1179/2047773215Y.0000000030.
- Queenan K, Hasler B and Rushton J, 2016. A One Health approach to antimicrobial resistance surveillance: is there a business case for it? *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2016;48(4):422–427. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.06.014.
- RAE, Real Academia Española. [en línea]. Dirección URL: <<https://www.rae.es>> [Consulta: mayo 2020].
- REGLAMENTO (CE) N° 1831/2003 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 22 settembre 2003 sobre los aditivos en la alimentación animal. *Diario Oficial de la Unión Europea*. [en línea]. Dirección URL: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/HTML/?uri=CELEX:32003R1831&from=ES>>. [Consulta: junio 2020].
- RUMA. 2006. Guidelines, Responsible use of vaccines and vaccination in pig production. A farm health planning initiative in partnership with DEFRA Supported by the National Office of Animal Health (NOAH). [en línea]. Dirección URL: <<https://www.ruma.org.uk/wp-content/uploads/2014/09/farm-vaccine-long.pdf>>. [Consulta: junio 2020].
- Schwabe C.W., *Veterinary Medicine and Human Health*, 3rd ed, Baltimore, London, Williams & Wilkins, 1984.
- Silbergeld E, Graham J, Price L. 2008. Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health. *Annual review of public health*. 2008;29:151-169. doi: 10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090904
- Spellberg B, Hansen GR, Kar A, Cordova CD, Price LB, Johnson JR. 2016. Antibiotic Resistance in Humans and Animals. *National Academy of Medicine*. 1-15. doi: 10.31478/201606d
- Sykes R. 2010. The 2009 Garrod Lecture: The evolution of antimicrobial resistance: a Darwinian perspective, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;65(9):1842-1852. doi: 10.1093/jac/dkq217
- Tortora Gerard J., Berdell R. Funke, Christine L. Case. *Introducción a la microbiología*. Panamericana 2007.8, 227-245.
- UE. 2018. Web oficial de la Unión Europea. [en línea]. Dirección URL: <https://europa.eu/european-union/index_es> [Consulta: mayo 2020].
- Van Boeckel T, Brower C, Gilbert M, Grenfell B, Levin S, Robinson T et al. 2015. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(18):5649-5654. doi: 10.1073/pnas.1503141112
- Van Den Bogaard. 1997. AE. Antimicrobial resistance – relation to human and animal exposure to antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Volume 40, Issue 3, Sep 1997, Pages 453–454,doi: 10.1093/jac/40.3.453
- WHO. 2011. Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). WHO list of critically important antimicrobials. [en línea]. Dirección URL:

- <https://www.who.int/foodsafety/areas_work/antimicrobial-resistance/agisar/en/>. [Consulta: mayo 2020].
- WHO. 2014. Antimicrobial resistance.: Global Report on Surveillance. [en línea]. Dirección URL: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>>. [Consulta: junio 2020].
- WHO. 2015. Global action plan on antimicrobial resistance. WHO, pp. 1–28. Geneva, 2015. [en línea]. Dirección URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?ua=1>. [Consulta: junio 2020].
- WHO. 2017. Global strategy for containment of antimicrobial resistance. [en línea]. Dirección URL: <https://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf?ua=1/>. [Consulta: abril 2020].
- WHO. 2018. Organización Mundial de la Salud. [en línea]. Dirección URL: <<https://www.who.int/mediacentre/events/2015/wha68/es/>>. [Consulta: junio 2020].
- WHO. 2020. Inocuidad de los alimentos. [en línea]. Dirección URL: <<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/food-safety>> [Consulta: mayo 2020].
- Woolhouse, M. et al. 2015. Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1670). doi: 10.1098/rstb.2014.0083.
- World Antibiotic Awareness Week. 2018. [en línea]. Dirección URL: <<https://www.who.int/news-room/campaigns/world-antibiotic-awareness-week/world-antibiotic-awareness-week-2018>>. [Consulta: mayo 2020].
- World Bank. 2016. Drug-Resistant Infections: A Threat to Our Economic Future (Discussion Draft). World Bank Report. pp. 1–132. doi: 10.1007/s11947-009-0181-3.
- You Y, Silbergeld EK. 2014. Learning from agriculture: understanding low-dose antimicrobials as drivers of resistome expansion. *Frontiers Microbiology*. 2014;5:284. Published 2014 Jun 10. doi:10.3389/fmicb.2014.00284
- Zinsstag J., Schelling E., Bonfoh B., Fooks A. R., Kasymbekov J., Toews D. W., Tanner M., 2009. Towards a One Health research and application tool box .*Veterinaria Italiana*, 2009, 45(1): p. 121-133;