



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Trabajo de
Fin de Grado

Uso de antibióticos en animales criados para consumo humano y su repercusión en la resistencia bacteriana.

Uso de antibióticos en animais criados para o consumo humano e o seu impacto na resistencia bacteriana.

Use of antibiotics in animals bred for human consumption and its effect on bacterial resistance.

Autor: Juan Ignacio Montesinos Rodríguez

Tutor: Carlos García Riestra

Cotutora: Manuela Hernández Blanco

Departamento: Microbiología y Parasitología

(JUNIO 2021)

Trabajo de Fin de Grado presentado en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grado en Medicina

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN..... | 2 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 3 |
| 2.1. Uso de Antibióticos | 3 |
| 2.1.1. Uso de Antibióticos en Humanos | 3 |
| 2.1.2. Uso de Antibióticos en Animales | 5 |
| 1.1.2.1. Uso de Antibióticos como Promotores del Crecimiento Animal | 5 |
| 1.1.2.2. Uso de Antibióticos en Veterinaria | 7 |
| 2.2. Resistencia bacteriana..... | 11 |
| 2.2.1. Resistencia Bacteriana en Humanos..... | 11 |
| 2.2.2. Resistencia Bacteriana en Animales..... | 12 |
| 2.3. Vías de transmisión de RAB..... | 13 |
| 2.3.1. Vías de Transmisión de RAB procedentes de Animales Criados para Consumo en Humanos..... | 14 |
| 3. OBJETIVOS | 16 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS | 17 |
| 4.1. Investigación literaria..... | 17 |
| 4.2. Criterios de inclusión y exclusión..... | 17 |
| 4.3. Estudios seleccionados..... | 17 |
| 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 19 |
| 5.1. Tetraciclinas y Gliciliclinas..... | 19 |
| 5.2. Antibióticos Betalactámicos | 21 |
| 5.3. Sulfamidas, Macrólidos, Macrocíclicos, Lincosamidas y Quinolonas | 23 |
| 5.4. Polimixinas y Aminoglucósidos | 27 |
| 6. CONCLUSIONES | 30 |
| 7. BIBLIOGRAFÍA..... | 32 |

FIGURAS

- Figura 1.** Prevalencia europea del uso de los antimicrobianos a nivel hospitalario (2011-2012).
- Figura 2.** Lista OMS de AIC 2019.
- Figura 3.** Estructuras moleculares de la vancomicina y avoparcina.
- Figura 4.** Impacto de la prohibición en 1995 del uso de avoparcina en el engorde de aves de corral de Noruega y Dinamarca.
- Figura 5.** Empleo de antibióticos en dietas animales en diferentes países en los años: 2010 (a) y 2030 (b).
- Figura 6.** Distribución europea en el 2016 de antibióticos destinados en animales criados para consumo humano (mg/PCU) en 2016.
- Figura 7.** Porcentaje de ventas totales en la UE medidos en mg/PCU (2016).
- Figura 8.** Esquema de selección de artículos.
- Figura 9.** Porcentaje de resistencia a ampicilinas y penicilinas por país en *E. coli* procedentes de pollos criados para consumo humano.
- Figura 10.** Medidas necesarias para controlar las RAB en animales criados para consumo humano desde una perspectiva “Una sola salud”.

TABLAS

- Tabla 1.** Total de ventas en Europa de antibióticos de uso veterinario (2016).
- Tabla 2.** Ventas de atb según las clases de España y la media europea por mg/PCU 2016.

1. RESUMEN

Cada día se observa un incremento muy notable de bacterias resistentes en humanos, con las fatales consecuencias que ello conlleva. La evidencia científica muestra que una gran parte de estas resistencias antibióticas bacterianas son originadas en los animales criados para consumo humano. El uso de antibióticos en dichos animales se relaciona con el aumento de las resistencias antibióticas bacterianas, las cuales se propagan a los humanos a través de diversas vías de transmisión tanto directas como indirectas. Las acciones para poder frenar el aumento y la diseminación de las resistencias antibióticas bacterianas tienen que ser transversales, multidisciplinarias y basarse en el concepto de una única salud (One Health), entendiendo que la salud humana, animal y medioambiental están conectadas entre sí.

Por todo ello, es muy importante modificar y optimizar los sistemas de producción animal actuales hasta llegar a aquellos en los que no se empleen antibióticos de forma profiláctica o como promotores del crecimiento. Se hace necesario monitorizar el uso de antibióticos en la industria ganadera recogiendo información sobre los patrones locales de enfermedad, las resistencias y el uso de antibióticos empleados para poder mejorar las políticas y las prácticas en estos campos, así como vigilar de forma estrecha el consumo de los antibióticos en los animales criados para consumo humano, e implementar sistemas de vigilancia integrados en la cadena alimentaria, para poder conocer en todo momento la situación y tendencia de las resistencias antibióticas bacterianas. Finalmente, se requiere también analizar las vías a través de las cuales los humanos adquieren esas resistencias antibióticas bacterianas para poder conocerlas, controlarlas y anticiparse a ellas.

RESUMO

Cada día obsérvase un aumento moi notable de bacterias resistentes nos humanos, coas consecuencias fatais que isto implica. A evidencia científica demostra que gran parte desta resistencia a antibióticos bacterianos orixínase en animais criados para o consumo humano. O uso de antibióticos nestes animais está relacionado co aumento da resistencia a antibióticos bacterianos, que se estende aos humanos a través de varias vías de transmisión directa e indirecta. As accións para deter o aumento e a propagación da resistencia a antibióticos bacterianos deben ser transversais, multidisciplinarias e baseadas no concepto dunha única saúde (One Health), entendendo que a saúde humana, animal e ambiental están interconectadas.

Polo tanto, é moi importante modificar e optimizar os sistemas actuais de produción animal chegando a aqueles nos que os antibióticos non se usen de xeito profiláctico nin como promotores do crecemento. É necesario controlar o uso de antibióticos na industria gandeira recollendo información sobre os patróns locais de enfermidades, a resistencia e o uso de antibióticos empregados para mellorar as políticas e prácticas nestes campos, así como controlar de preto o consumo de antibióticos en animais criados para o consumo humano, e tamén implementar sistemas de vixilancia integrados na cadea alimentaria para poder coñecer

en todo momento a situación e tendencia da resistencia aos antibióticos bacterianos. Por último, tamén é necesario analizar as vías polas que os humanos adquiren estas resistencias antibióticas bacterianas para poder coñecelas, controlalas e anticipalas.

ABSTRACT

Every day there is a very noticeable increase of resistant bacteria in humans, with the fatal consequences that this implies. Scientific evidence shows that a large part of these bacterial antibiotic resistances originate in animals bred for human consumption. The use of antibiotics in such animals is associated with an increase in bacterial antibiotic resistance, which spreads to humans through a variety of direct and indirect transmission routes. Actions to curb the increase and spread of bacterial antibiotic resistance have to be cross-cutting, multidisciplinary and based on the concept of One Health, understanding that human, animal and environmental health are interlinked.

Therefore, it is very important to modify and optimize current animal production systems to those where antibiotics are not used prophylactically or as growth promoters. It is necessary to monitor the use of antibiotics in the livestock industry by collecting information on local disease patterns, resistances and the use of antibiotics employed in order to improve policies and practices in these fields, as well as to closely monitor the consumption of antibiotics in animals reared for human consumption and to implement integrated surveillance systems in the food chain, in order to be aware of the status and trend of bacterial antibiotic resistances at any time. Finally, it is also necessary to analyze the pathways by which humans acquire these bacterial antibiotic resistances in order to understand, control and anticipate them.

2. INTRODUCCIÓN

Cada día se observa un incremento muy notable de bacterias resistentes a los antibióticos en humanos, con las fatales consecuencias que ello conlleva(1). Está aceptado que una gran parte de estas resistencias antibióticas bacterianas (RAB) son originadas en los animales criados para consumo humano. Según la Sociedad Española de Veterinaria de 1.415 patógenos humanos conocidos, compartimos 863 con los animales, un 61%. El 75% de las enfermedades emergentes como el Ébola, el VIH o la COVID-19, tienen origen animal y las enfermedades diarreicas de transmisión alimentaria o hídrica con origen animal, se cobran la vida de 2,2 millones de personas al año(2).

2.1. USO DE ANTIBIÓTICOS

Desde la introducción de los antibióticos en la práctica clínica, en la década de los años 1940, estos se han convertido en medicamentos esenciales para el tratamiento de la mayoría de los procesos infecciosos bacterianos, tanto para el hombre como en los animales(3).

2.1.1. Uso de Antibióticos en Humanos

Se han encontrado diferencias notorias en las tasas de consumo con respecto al uso de antibióticos en humanos, entre los distintos países. Según un estudio del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), se estima que en torno al 30% de los pacientes ingresados en los hospitales europeos reciben al menos un agente antimicrobiano(4). Estas cifras corresponden al 10% del total de antibióticos empleados en humanos. Este estudio muestra que España se encuentra por encima de la media europea, con unas cifras estimadas del 46%, lo que nos sitúa en la quinta posición en cuanto al consumo de antibióticos en Europa a nivel hospitalario.

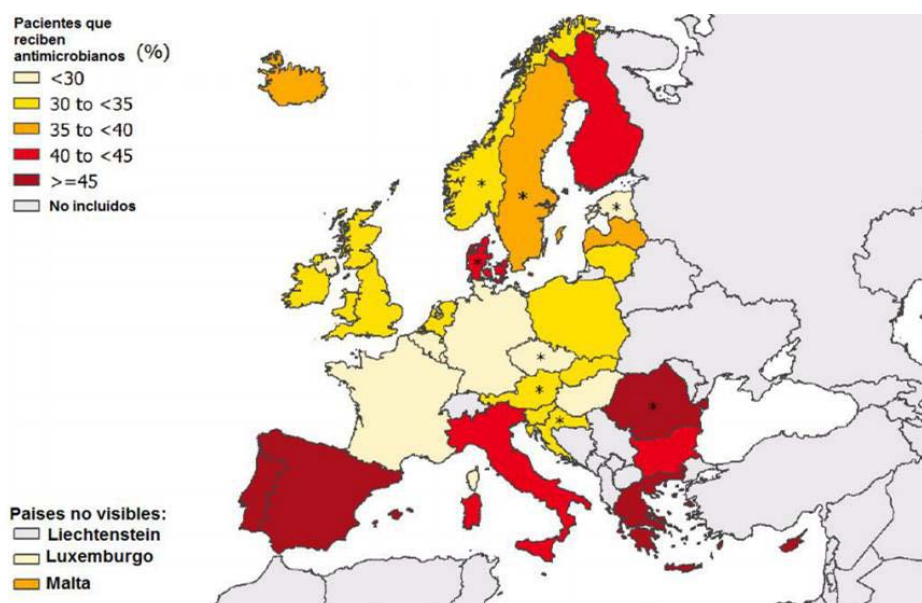


Figura 1. Prevalencia europea del uso de los antimicrobianos a nivel hospitalario (2011-2012)(4)

Es importante saber que el 90% del consumo de antibióticos se produce en atención primaria, donde una tercera parte de las consultas están relacionadas con infecciones del tracto respiratorio(5). Un informe de la OCDE mostró que España, tenía cifras relativamente similares al resto de países de la OCDE en cuanto al volumen prescrito de antibióticos(6).

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Americana de Preventiva y Salud Pública considera que con respecto a la salud humana, la instauración de tratamientos inadecuados acontece en torno al 50% de uso de los antibióticos, tanto en el ámbito hospitalario como en atención primaria(7).

En 2005 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista de Antimicrobianos de Importancia Crítica (AIC) para la Medicina Humana. El objetivo de esta lista era contribuir a gestionar la resistencia a los antimicrobianos, sobre todo los de importancia crítica, para que se utilizasen de forma prudente en la medicina tanto humana como veterinaria. En 2019 actualizó la lista de todos los antimicrobianos utilizados actualmente en la medicina humana y veterinaria, agrupándolos en tres categorías, en función de su importancia para la medicina humana: De importancia crítica, Muy importante e Importante.



Figura 2. Lista OMS de AIC 2019(8)

Destacan de esta lista los antimicrobianos de importancia crítica de máxima prioridad. La OCDE en 2019 publicó un informe sobre la salud de sus países miembros en el que compara el volumen de estos antibióticos prescritos entre dichos países. En él España presenta unas cifras similares al resto de países de su entorno, solamente destacando los niveles de uso de quinolonas y cefalosporinas en los que se sitúa por encima de la media de uso con respecto al resto de países de la OCDE(9), pero presentando un ligero descenso si lo comparamos al informe de 2015 de la misma entidad.

2.1.2. Uso de Antibióticos en Animales

Según un informe de la European Medicines Agency (EMA) publicado en 2016 sobre las ventas de antibióticos de uso veterinario, nunca antes se habían vendido en el continente europeo tantas cantidades ingentes de estos, como los empleados entre los años 2010 y 2016(10). Ante tales datos la OMS publica en noviembre de 2017 una serie de directrices sobre el uso de los antibióticos de importancia médica en animales destinados a la producción de alimentos. En dichas directrices la OMS afirma que el abuso y el uso indebido de los antibióticos en animales están contribuyendo al aumento de la resistencia a estos fármacos y que en la actualidad disponemos de muy pocas alternativas prometedoras en fase de investigación (I). Por primera vez la OMS marca un horizonte el 2050, fecha en la cual señala que la práctica totalidad de los antibióticos serían ineficaces para prevenir y tratar enfermedades humanas si, entre otras acciones, no se frena el actual uso excesivo de los antibióticos en los animales destinados para consumo humano(11).

1.1.2.1. Uso de Antibióticos como Promotores del Crecimiento Animal

El uso de antibióticos como promotores del crecimiento animal se comenzó a llevar a cabo en 1949. En ese año se observó que las aves alimentadas con productos de la fermentación de *Streptomyces aureofaciens* mejoraban su desarrollo. Se identificó que el factor de crecimiento pertenecía a un residuo de la fermentación de las tetraciclinas: la clortetraciclina(12). Estos residuos producían extraordinarios efectos en el crecimiento y engorde de los animales, mejorando su rendimiento productivo entre un 5 y un 15%(13).

En la actualidad aún se desconoce con exactitud el mecanismo por el cual los antibióticos favorecen el crecimiento. Lo único que se sabe es que actúan modificando cualitativa y cuantitativamente la flora microbiana intestinal, provocando una disminución de los microorganismos causantes de enfermedades subclínicas y disminuyendo la competitividad de dichos microorganismos con el propio animal por los nutrientes. Todo ello conduce a una mejora en la productividad y una reducción en la mortalidad de los animales(14).

En aquel entonces, debido a la euforia del descubrimiento nadie tuvo en cuenta el efecto sobre las resistencias bacterianas que podría acarrear su uso a largo plazo y a partir de 1950 se empezó a añadir antibióticos en pequeñas dosis a los piensos de los animales para facilitar el crecimiento animal de manera sistemática(15). A finales de los sesenta empezaron a surgir voces de preocupación por el aumento de las resistencias antibióticas, que culminaron en 1969 con la publicación del informe Swann, donde se alertaba del posible aumento de bacterias resistentes en animales que pudieran pasar al ser humano y recomendaba que no se emplearan antibióticos de uso médico humano o aquellos que seleccionasen resistencias cruzadas(16).

Tras examinar el informe Swann, en 1970 la Comunidad Europea decidió eliminar el uso de aquellos antibióticos que fueran utilizados en la medicina humana o veterinaria, de tal modo que se prohibían en Europa el empleo de tetraciclina o β -lactámicos como promotores del crecimiento en los piensos de animales(12).

23 años más tarde, se publicaron los primeros estudios en los que se demostraban la asociación entre el uso de avoparcina como promotor del crecimiento animal y el aumento de resistencias a vancomicina, debido a la estructura molecular similiar de ambos(17).

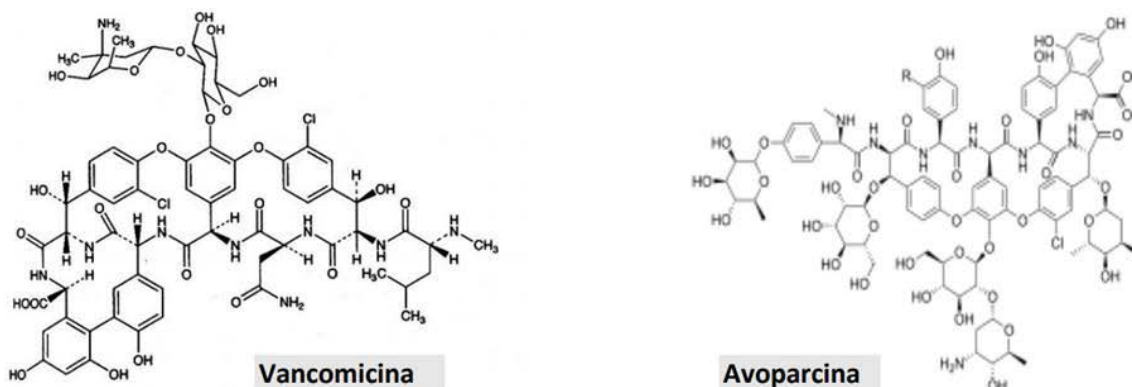


Figura 3. Estructuras moleculares de la vancomicina y avoparcina(17)

Dicha asociación provocó que en 1996 Dinamarca prohibiera el uso de avoparcina, tilosina, avilamicina y virginiamicina como promotores de crecimiento, siendo el primer país europeo en adoptar esta medida. El resultado de dicha prohibición fue una reducción muy significativa de las resistencias a vancomicina y a otros antibióticos en *Enterococcus faecium* aislados de aves y de animales porcinos(18).

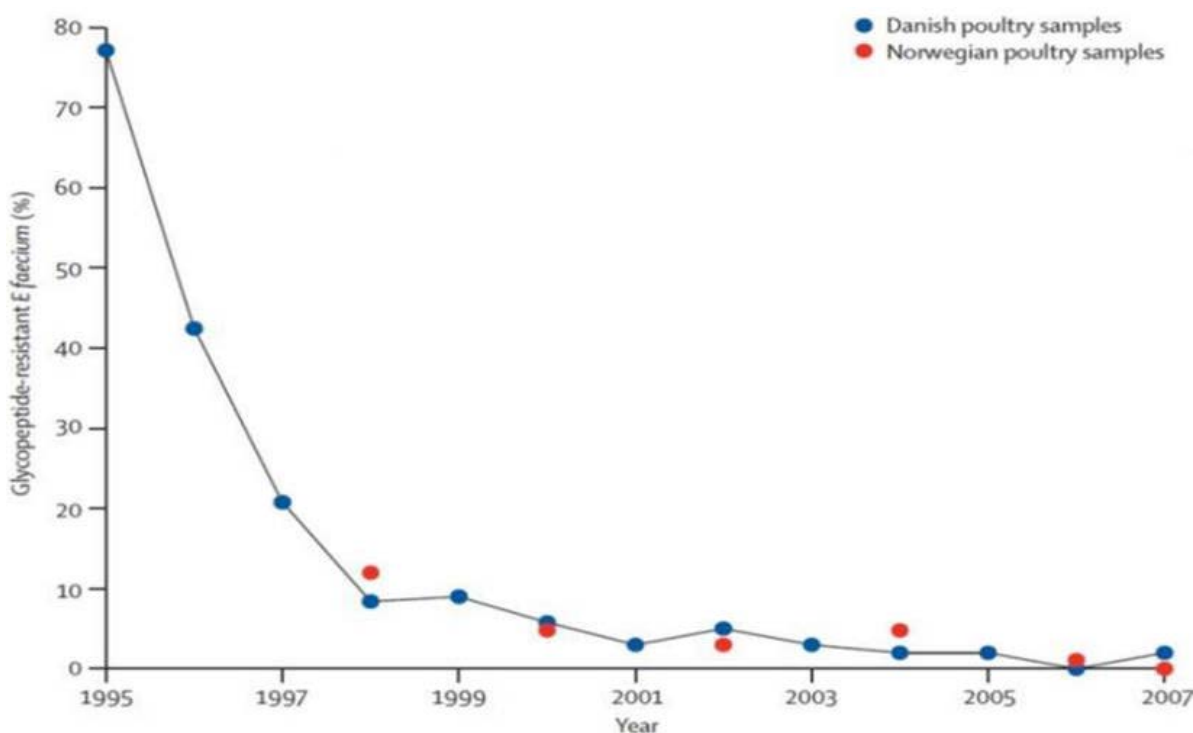


Figura 4. Impacto de la prohibición en 1995 del uso de avoparcina en el engorde de aves de corral de Noruega y Dinamarca(18)

Finalmente en 1997 ante la evidencia obtenida en diferentes estudios, se decidió prohibir el uso de avoparcina como promotor de crecimiento animal en la Unión Europea, permitiendo solamente el uso de avilamicina, monensina, salinomicina y flavosfosfolipol para este fin. En 2006 se prohibieron dichos antibióticos exceptuando la monensina y la salinomicina que

solamente está permitido su uso en aves destinadas para consumo humano como coccidiostáticos(17).

En la actualidad el uso de antibióticos como promotores del crecimiento animal está permitido en varios países entre los que destacan China y Estados Unidos. Ambos países son los mayores productores de carne a nivel mundial y las regulaciones y controles sobre el uso, cantidad y el tipo de antibióticos en animales son diferentes en cada país. Ambos países suman en la actualidad el 36% de empleo mundial de antibióticos en dietas animales y la Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) prevé que ese porcentaje aumente hasta el 40% en 2030 principalmente debido al país asiático(19).

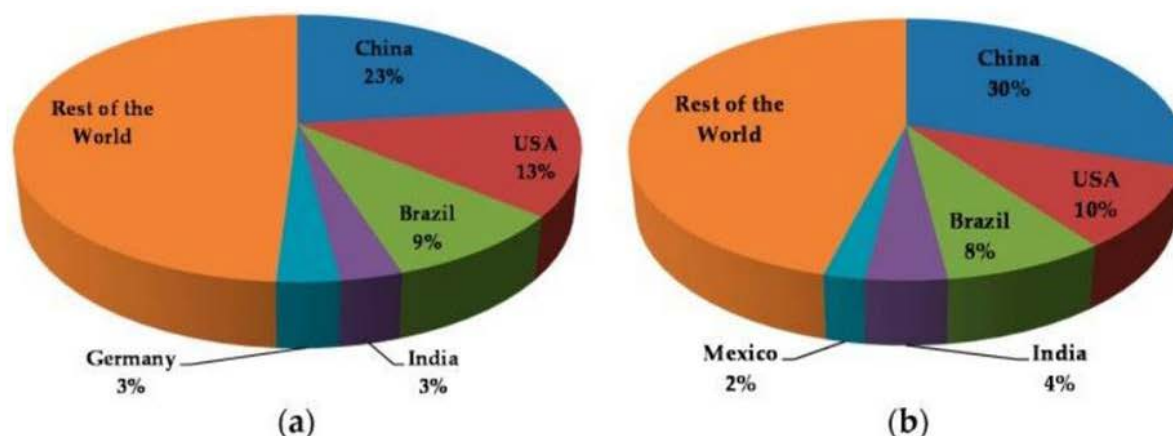


Figura 5. Empleo de antibióticos en dietas animales en diferentes países en los años: 2010 (a) y 2030 (b)(20)

En China casi de la mitad de las 220000 toneladas de antibióticos producidos se destinan al engorde de animales y se prevé un aumento de uso de entre un 10 a un 67% en un periodo de 20 años. Un estudio del profesor Thomas Van Boeckel de la Universidad de Zurich estima que Brasil, México, Rusia, India, China, Tailandia, Vietnam, Estados Unidos y Sudáfrica concentren el 99% de uso de antibióticos para dicha finalidad en finales de 2030(21).

En 2013 se publicó un estudio realizado en una granja de animales porcinos localizada en el sur de China, en el cual se encontraron restos de antibióticos en abonos, aguas residuales animales y los propios animales, cuyo uso están prohibidos en Europa en la actualidad como son: clortetraciclina, bacitracina, salinomicina y monensina(22).

Cabe destacar que de los 41 antibióticos aprobados por la U.S. Food and Drugs Administration (FDA) en Estados Unidos para el uso en animales, 31 tienen gran trascendencia en el tratamiento médico actual humano(21).

1.1.2.2. Uso de Antibióticos en Veterinaria

Cada vez más utilizamos cantidades ingentes de antibióticos, siendo el uso veterinario uno de los que más en auge se encuentra en los últimos años(1).

En 2016 la EMA publica un informe sobre las ventas de antibióticos de uso veterinario en el territorio europeo.

Tabla 1. Total de ventas en Europa de antibióticos de uso veterinario (2016)(10)

| País | Total de Toneladas |
|-----------------|--------------------|
| Alemania | 787,6 |
| Austria | 44,4 |
| Bélgica | 242,3 |
| Bulgaria | 61,1 |
| Chipre | 46,4 |
| Croacia | 26,7 |
| Dinamarca | 99,5 |
| Eslovaquia | 12,4 |
| Eslovenia | 5,8 |
| Estonia | 7,4 |
| España | 2726,5 |
| Finlandia | 11,2 |
| Francia | 529,4 |
| Grecia | 80,6 |
| Hungría | 155,9 |
| Irlanda | 103,4 |
| Islandia | 0,7 |
| Italia | 1223,4 |
| Letonia | 5,5 |
| Lituania | 12,8 |
| Luxemburgo | 2,1 |
| Noruega | 6,1 |
| Países Bajos | 184,7 |
| Polonia | 573 |
| Portugal | 212 |
| Reino Unido | 338,1 |
| República Checa | 44,3 |
| Rumania | 268,9 |
| Suecia | 10,6 |
| Suiza | 37,7 |
| Total 30 países | 7860,4 |

Tal como se puede ver en la Tabla 1, en el total de ventas de antibióticos destacan 2 países muy significativamente sobre los demás los cuales son: España e Italia. Si ajustamos las ventas por población Chipre se destaca como el primer país europeo con 453,4mg/PCU de antibióticos, España se coloca segundo, siendo con Chipre los únicos 2 países europeos que sobrepasan los 300mg/PCU con un total de 362,5mg/PCU de antibióticos, seguidos de Italia y Portugal con 294,8mg/PCU y 208mg/PCU de antibióticos respectivamente(10). Las cantidades de antibióticos de uso veterinario vendidos en los diferentes países, están

normalizadas por la población animal en riesgo de ser tratado con antibióticos en cada país. La EMA en su informe de 2016 denomina a esto como PCU (Population Correction Unit) que es puramente un sustituto de la población animal en riesgo.



Figura 6. Distribución europea en el 2016 de antibióticos destinados en animales criados para consumo humano (mg/PCU) en 2016 (10)

Este informe también desglosa las ventas de antibióticos de uso veterinario según las clases de estos mismos.

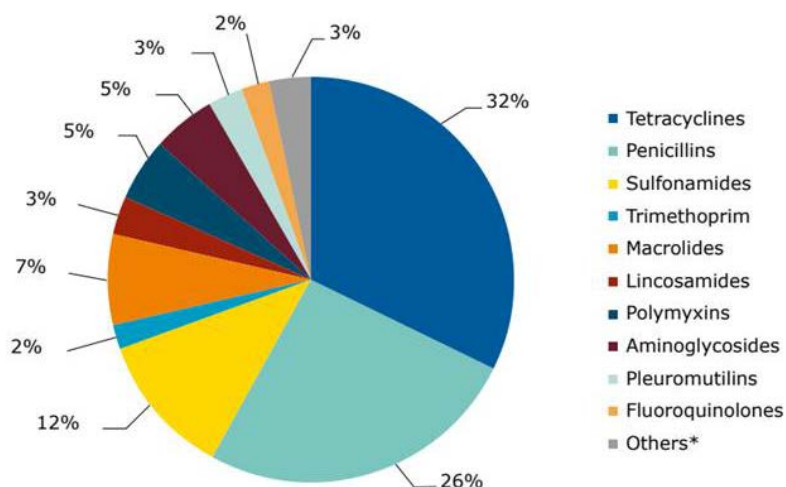
Tabla 2. Ventas de atb según las clases de España y la media europea por mg/PCU 2016

| Antibióticos | mg/PCU (España) | mg/PCU) |
|-----------------|-----------------|---------|
| Tetraciclinas | 117,5 | 21,2 |
| Penicilinas | 92,4 | 12,9 |
| Sulfonamidas | 37,3 | 7,2 |
| Aminoglucósidos | 27,5 | 2,5 |
| Polimixinas | 22 | 1 |
| Macrólidos | 17,5 | 3,7 |
| Lincosamidas | 15,4 | 0,4 |
| Quinolonas | 9,4 | 1,04 |
| Pleuromutilinas | 9,3 | 1,3 |

| | | |
|---|-----|-----|
| Trimetoprima | 7,2 | 1,1 |
| Anfenicoles | 3,5 | 0,7 |
| Otros(bacitracina, fosfomicina, furalfadona, metronidazol, novobiocina, paromomicina, rifaximina y espectinomocina) | 3,2 | 0,6 |
| 3ª- y 4ª-gen. cefalosporinas | 0,3 | 0,2 |
| 1ª- y 2ª-gen. cefalosporinas | 0,1 | 0,1 |

En España las tetraciclinas es la clase de antibiótico más vendido para uso veterinario, con una diferencia muy notable si lo comparamos con la media de países europeos. La segunda clase más empleada son las penicilinas, seguidas de las sulfamidas en tercer lugar. Estas tres clases representan el 68,2% del total de antibióticos usados en España, un porcentaje ligeramente menor respecto al conjunto de países europeos. Es importante destacar el excesivo uso de las polimixinas, macrólidos y aminoglucósidos que representa un 18,5% respecto al resto de países europeos en los que no llega a superar el 13% de uso(10).

Para el conjunto de los 30 países, las ventas de tetraciclinas, penicilinas y sulfamidas en mg/PCU se correspondieron con el 70% del total de ventas en 2016. Es importante destacar que del total de ventas un 0,1% correspondió a cefalosporinas de primera y segunda generación y un 0,2% correspondió a cefalosporinas de tercera y cuarta generación(10).



*Amphenicols, cephalosporins, other quinolones and other antibacterials (classified as such in the ATCvet system)

Figura 7. Porcentaje de ventas totales en la UE medidos en mg/PCU (2016)(10)

Si se compara el uso de penicilinas en Europa, cabe destacar a los países nórdicos. En estos la proporción de uso de penicilinas sensibles a las Beta-lactamasas en el ámbito veterinario es significativamente más alto que el resto de países europeos, siendo en estos últimos más alto el uso de penicilinas con espectro extendido que en los países nórdicos(10).

En 2014 se registra el mayor consumo de antibióticos veterinarios nunca antes visto. Debido al periódico incremento en los últimos 20 años de este tipo de uso de los antibióticos, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

establecía en 2014 unas bases para una política antibiótica con un enfoque prudente, controlado y con un seguimiento coherente y adaptado en la actualidad(3). En referencia a los animales se promovía la filosofía de “una sola salud”. Esta estrategia se basa en una colaboración interdisciplinar y estrecha entre médicos y veterinarios en el cuidado de la salud de las personas, los animales y el medio ambiente, entendiendo que todo está interconectado(23). La SEIMC también promovía la limitación de uso de antibióticos de importancia crítica en animales, destacando las carbapenemas, dictaba el uso de forma racional del tratamiento en animales y de la metafilaxis, que según la Agencia Catalana de Seguridad Alimentaria (ACSA) es la administración de un antibiótico a un grupo de animales previo diagnóstico de una enfermedad clínica en parte del grupo, con el fin de tratar a los animales clínicamente enfermos y controlar la transmisión de la enfermedad a animales de estrecho contacto y en peligro y que ya puedan estar infectados de forma subclínica, y sugería la prohibición del uso de antibióticos como promotores de crecimiento y profilaxis(1). Ante tales datos ese mismo año surge en España el Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos (PRAN) que es un plan estratégico y de acción cuyo objetivo es reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos y reducir así el impacto de este problema sobre la salud de las personas y animales, preservando de manera sostenible la eficacia de los antibióticos existentes(24). En 2017 se obliga a la declaración del consumo de antibióticos veterinarios por parte de minoristas y farmacias en España, lo que provoca que en 2018 España registre el mayor descenso europeo en el consumo de antibióticos críticos en veterinaria y que culmina con una mayor caída de consumo de antibióticos veterinarios en 2019(24). Cabe destacar que estos descensos sitúan a España cada vez más cerca de los principales competidores europeos en producción animal, a pesar de las notables diferencias con respecto a la media de los países europeos.

2.2. RESISTENCIA BACTERIANA

Un microorganismo se considera resistente a un determinado antibiótico cuando presenta mutaciones o mecanismos adquiridos que le aportan resistencia a la acción de dicho antibiótico(25). La aparición y extensión de las infecciones causadas por bacterias resistentes al tratamiento con antibióticos erige una de las amenazas más importantes a las que se enfrenta la salud pública y supone uno de los retos más importantes para la medicina moderna(26).

2.2.1. Resistencia Bacteriana en Humanos

La aparición de bacterias resistentes a tratamientos antibióticos en humanos es un problema de gran calado que afecta a todos los países. Más concretamente en Europa hay una media de 33000 personas fallecidas cada año como consecuencia de las infecciones hospitalarias causadas por este tipo de bacterias. Es importante considerar que el tratamiento de este tipo de infecciones supone un sobrecoste añadido de 1500 millones de euros anuales en el conjunto de la Unión Europea(27).

Según el informe del PRAN de 2019, en todo el 2016 en España fallecieron 2956 personas como consecuencia de este tipo de infecciones hospitalarias(24). Cada año el tratamiento de estas infecciones representa para el sistema sanitario español un sobrecoste añadido de 150 millones de euros anuales(27).

En 2019 la Sociedad Gallega de Microbiología publicó un informe sobre las resistencias a antimicrobianos en Galicia en diversos microorganismos y sus diferencias respecto al conjunto de España.

Con respecto a la resistencia en *S. aureus* destaca que la resistencia a meticilina disminuye ligeramente frente al 2017. Si la comparamos con la media de la Unión Europea, a pesar de este descenso continúa por encima de esta, sin embargo el porcentaje de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, es inferior (18,5%) si lo comparamos con la media de España (19,2%). También destaca la concordancia entre las resistencias a meticilina y las resistencias a quinolonas y la ausencia de resistencias a vancomicina. Las resistencias de *P. aeruginosa* disminuyen en 2018 y se mantienen por debajo respecto a las del resto de España exceptuando en lo referente a la de ciprofloxacino y piperacilina/tazobactam. En términos de multiresistencia a 3 o más grupos de antibióticos las resistencias en Galicia (8,3%) son inferiores a las del resto de España (12,5%) y los países de la Unión Europea (13,3%). En *K. pneumoniae* se produjo un descenso respecto a las de 2017. Sin embargo el porcentaje de aislamientos resistentes a todos los antibióticos estudiados fue del 6,8% una cifra muy superior a la global de España y de los países de la Unión Europea (4,55%), solamente superada por Malta, Bulgaria, Chipre, Rumanía, Italia y Grecia. Respecto a *E. coli* los porcentajes de resistencias disminuyeron excepto en amikacina y ertapenem que aumentaron ligeramente y las cefalosporinas que en las que se mantuvieron constantes respecto al 2017. Galicia tiene porcentajes de resistencia combinada a cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos y quinolonas (2,6%) inferiores a las del resto del país (6,2%). El porcentaje de aislamientos vancomicina-resistentes respecto al *E. faecium* en Galicia (1,1%) fue muy inferior si lo comparamos con la media de la Unión Europea (14,9%) y ligeramente inferior respecto a España (1,2%). Por último si nos fijamos en el *S. pneumoniae*, el porcentaje de resistencia a la penicilina en Galicia (12,5%) descendió respecto al 2017 y se sitúa muy inferior al de la media de comunidades españolas (17,8%)(28,29).

2.2.2. Resistencia Bacteriana en Animales

En las últimas décadas existe una gran preocupación ante el riesgo de diseminación de microorganismos resistentes a diferentes familias de antibióticos a través de la cadena alimentaria y sus potenciales efectos para la salud humana(26). Esta preocupación se acrecentó cuando en 1990 se descubrieron los primeros *Enterococcus* con resistencia adquirida a la Vancomicina(ERV) con el genotipo *vanA*. En estos últimos 25 años especialmente por la emergencia y diseminación de ciertos mecanismos de resistencia en animales, alimentos y medioambiente han aumentado enormemente las carbapenemasas, ciertas líneas genéticas de SARM, las BLEEs y pAmpC entre otros(30).

En Estados Unidos cada año, 76 millones de personas son contagiadas por bacterias de origen animal. En casos graves, dichas personas pueden requerir el uso de antibióticos, lo que hace que la resistencia a estos en los patógenos transmitidos por los alimentos sea una preocupación considerable(31).

Con respecto a las resistencias antibióticas en *Campylobacter* destaca la resistencia a las quinolonas con un 40,7%, seguido de la resistencias a las tetraciclinas con un 16,4% en el continente europeo. En 2004 se demostró que dicha resistencia a las quinolonas se observó significativamente ($p < 0,005$) más en aislados de carne de pavo y pollo. En la *Salmonella* se observó que el 57,7% tenían resistencias antibióticas adquiridas. Las principales resistencias se observaron en las quinolonas (42%), destacando el ácido nalidíxico, seguido de las tetraciclinas con un 33%. *Yersinia enterocolitica* destaca sobre su amplia cantidad de

resistencias frente a las tetraciclinas, gentamicina y sulfonamidas al igual que el *E. coli*, en el que se observó en un 54% un fenotipo de multiresistencia frente a las tetraciclinas, sulfonamidas, ampicilinas y aminoglucósidos(32).

La European Food Safety Authority (efsa) junto a la European Centre for Disease Prevention and Control (ecdc) publicó en su página web en 2019 todos los datos país por país sobre la resistencia a los antibióticos de la *Salmonella*, *E. coli* y *Campylobacter* detectada en los animales destinados para consumo humano y sus diferencias frente a la detectada en los humanos en 2018.

Respecto a la *Salmonella* destaca como la segunda zoonosis más común en la Unión Europea solamente superada por el *Campylobacter*. En Europa preponderan en pollos las resistencias antibióticas frente al ciprofloxacino (51,7%), ácido nalidíxico (48,8%), sulfametoxazol (41,6%) y tetraciclinas (38,4%). Si las comparamos con España se puede ver un descenso en todos estos antimicrobianos nombrados anteriormente, destacando un aumento más significativo en la gentamicina (10,6%). Si comparamos con la media de la unión europea las resistencias antibióticas en pollos del *E. coli* podemos ver como es España son significativamente más altas frente al ciprofloxacino (80/55,9%), ácido nalidixico (75,9/51%), tetraciclinas (50,6/40,3) y gentamicina (23,5/7,1%)(33).

La vigilancia del consumo de antibióticos de uso veterinario es imprescindible y debe estar basada en una buena red que proporcione una fuente de datos fiable y representativa del consumo real. Un buen sistema de vigilancia debe cubrir todos los ámbitos relacionados con el consumo de antibióticos: las ventas de estos desde los laboratorios hasta los niveles de comercialización más cercanos al consumidor final, las prescripciones veterinarias y el uso de los antibióticos en las granjas(34).

2.3. VÍAS DE TRANSMISIÓN DE RAB

La transmisión de las RAB es uno de los aspectos más relevantes en la medicina actual. Existen numerosas vías de transmisión reconocidas y estudiadas, a través de las cuales las bacterias resistentes se propagan por el medio ambiente que les rodean(35).

Las principales vías de transmisión consideradas por la CDC (Centers for Disease Control and Prevention) de las RAB son 4(24,34):

- **Humano a Humano:** Las personas infectadas pueden transmitir las bacterias resistentes a otras, tanto en ausencia o presencia de síntomas. Esto se puede producir tanto por contacto directo como indirecto.
- **Animal a Humano:** Las bacterias resistentes son cada vez más frecuentes en los animales criados para consumo humano, debido a la cantidad cada vez más ingente de toma de antibióticos. Estas bacterias pueden transferirse a las personas que están en contacto directo con dichos animales o pueden transmitirse también debido a la contaminación de la comida. Esta vía es considerada por la OMS de alta prioridad, por ser la vía más en auge y costo-efectiva, para poder ser controlada.
- **Instalaciones sanitarias:** Esta es una de las vías más estudiadas durante el día a día, en la actualidad. En estos lugares se crea un entorno ideal para el desarrollo de bacterias resistentes. Los traslados de pacientes, el hacinamiento o la limpieza

de las instalaciones son aspectos muy importantes y que se tienen que tener muy en cuenta para prevenirla.

- **Viajes internacionales:** Hoy en día debido al mundo tan globalizado en el que vivimos constantemente se realizan viajes a regiones donde las RAB son altas. Esto provoca que dichas RAB se distribuyan a lo largo del planeta, generando nuevos e importantes problemas sanitarios en numerosos países.

2.3.1. Vías de Transmisión de RAB procedentes de Animales Criados para Consumo en Humanos

Hace unos años la mayoría de bacterias resistentes se encontraban en los suelos, pero el constante aumento del uso de antibióticos en la industria animal ha dado pie a la aparición, cada vez mayor, de RABs en los animales destinados a la alimentación(36). Según la FAO en 2016, la producción animal y el consumo de los mismos se han convertido en reservorios de cepas resistentes que se liberan al ambiente en las heces de los animales y pueden potencialmente propagarse a los hábitats circundantes.

Un estudio realizado conjuntamente por las universidades de Baltimore, Maryland y Johns Hopkins describió las vías de transmisión más relevantes que conectan el uso de antibióticos en los animales criados para consumo humano con la salud humana(37).

- **Transmisión directa animal-humano:** Esta vía de transmisión representa un alto riesgo para los veterinarios, granjeros y trabajadores de mataderos. Se debe al contacto directo con animales colonizados/infectados o sus sustancias biológicas. Para estudiar esta vía de transmisión es imprescindible realizar estudios intersectoriales de la población en riesgo junto con la presencia de bacterias resistentes en animales, residuos de estos y el ambiente.
- **Transmisión indirecta alimentación-humano:** Esta vía consiste en la ingesta de alimentos como huevos, carne, leche o productos lácteos que presentan bacterias resistentes. Estas bacterias pueden transferir su información genética a las bacterias presentes en el intestino humano.
- **Transmisión indirecta a través del manejo de residuos:** Los residuos de procedencia animal pueden contener bacterias resistentes y restos de antibióticos activos o sus metabolitos. Estos residuos pueden dar lugar a: la contaminación de cultivos al emplear dichos residuos sin tratar como fertilizantes, la contaminación de aguas y los aerosoles liberados desde las plantas de producción. El agua y el suelo son hábitats naturales de numerosas bacterias y gracias a los fenómenos de transferencia horizontal, selección y co-selección de genes de resistencia pueden entrar en contacto con las bacterias resistentes o antibióticos y desarrollar las RABs.

En 2016 Founou L, Founou R y Essak S, publican un artículo en el que demuestran que en los países subdesarrollados existe un riesgo muy alto tanto de transmisión directa como indirecta. Esto se debe a una gran carencia de bioseguridad en las plantas de producción y en el manejo de los residuos, sin embargo en los países desarrollados como España, predomina la vía de transmisión indirecta(38).

A parte de estas tres vías de transmisión surgieron muchas preguntas en la comunidad científica sobre el papel de los insectos que cohabitaban junto a los animales criados para consumo humano. Ante tales preguntas en diversos estudios se demostró la asociación de cepas bacterianas con múltiples RABs procedentes de animales criados para consumo humano, con moscas y cucarachas. También se demostró la proliferación bacteriana y la transferencia horizontal de genes de RAB en el tracto digestivo de los insectos y el potencial de estos insectos para transmitir estas bacterias resistentes a múltiples fármacos procedentes de los animales criados para consumo humano al entorno urbano(39,40).

Ante tales descubrimientos y la cada vez más creciente preocupación por las autoridades sanitarias como la FAO y WHO, en el año 2014, Ludek Zurek y Anuradha Ghosh, profesores de la universidad del estado de Kansas, propusieron para solucionar y limitar al máximo esta vía de transmisión tres medidas esenciales(36):

1. Incorporar el manejo integrado de las plagas en los alimentos antes y después de cada cosecha.
2. Desarrollar e incorporar programas de seguridad para minimizar la propagación de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos.
3. Implementar un uso prudente y comedido de antibióticos en la industria de alimentación animal, debido al cada día más fuerte vínculo entre los entornos agrícolas y urbanos.

3. OBJETIVOS

Las resistencias bacterianas a los antibióticos son una realidad cada vez más en auge actualmente. Este aumento es consecuencia de múltiples factores entre los que se destaca el uso masivo de antibióticos en animales criados para consumo humano.

El gran problema para la salud humana provocado por el uso inadecuado de antibióticos en los alimentos animales es significativo, debido a que las bacterias resistentes a antibióticos en estos animales están preparadas para entrar en contacto con el suministro de alimentos y difundirse ampliamente en estos. Bacterias comensales que se encuentran en el ganado están presentes frecuentemente en productos cárnicos frescos y pueden servir como reservorios de genes resistentes que podrían ser transferido a organismos patógenos en humanos(41).

Los países europeos en respuesta a este gran problema, han establecido programas nacionales de seguimiento, centrándose principalmente en la resistencia a los antibióticos en aislamientos bacterianos y genes de resistencia del ganado y la carne(42).

El objetivo principal del presente Trabajo Fin de Grado (TFG) es relacionar el uso de antibióticos en animales criados para consumo humano y su repercusión en la resistencia bacteriana. Para esto se establecen los siguientes objetivos específicos:

1. Relacionar el uso de antibióticos en animales criados para consumo humano con el aumento de las resistencias antibióticas bacterianas en dichos animales.
2. Relacionar el uso de antibióticos en animales criados para consumo humano con el aumento de las resistencias antibióticas bacterianas en humanos.
3. Describir las principales vías a través de las cuales los humanos adquieren las resistencias antibióticas bacterianas originadas en animales criados para consumo humano.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. INVESTIGACIÓN LITERARIA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed (Medline), Cochrane Library y EMBASE siguiendo la metodología PRISMA. Para encontrar información, se utilizó una estrategia de búsqueda predefinida que emplea una combinación de palabras clave y operadores booleanos (antibiótico; animal; consumo humano; resistencia) complementada con texto libre. También se buscó en el portal de información Fistera, AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), AESAN (Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, CDC (Centers for Disease Control and Prevention), ECDC (European Center for Disease Prevention and Control), EFSA (European Food Safety), EMA (European Medicines Agency), FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations), INE (Instituto Nacional de Estadística), Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos), OCV (Organización Colegial Veterinaria Española), SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica), SOGAMIC (Sociedad Gallega de Microbiología) y WHO (Organización Mundial de la Salud). El período de búsqueda utilizado fue desde enero de 2007 hasta marzo de 2021.

4.2. CRITERIOS DE INCUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión para añadir documentos en la revisión bibliográfica:

- I. Artículos originales incluyendo revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y revisiones bibliográficas.
- II. Con respecto al idioma: se incluyeron estudios en español, gallego, inglés, italiano y portugués.
- III. Se incluyeron informes realizados por diversas autoridades alimentarias, farmacéuticas; sanitarias y veterinarias.
- IV. Se incluyeron informes realizados por diversos países pertenecientes y no pertenecientes a la Unión Española..

4.3. ESTUDIOS SELECCIONADOS

Tras la búsqueda inicial (antibiotic resistance; food animals), sin aplicar ningún filtro, se obtuvieron un total de 6123 artículos. De estos 6123 artículos, se descartaron 6046 por no ser revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos o revisiones bibliográficas, quedando 77 artículos. De estos, se descartaron 2 artículos por no estar publicados en español, gallego, inglés, italiano o portugués, quedando 75. Estos 75 artículos se revisaron a partir del título y del *abstract* descartando 33 artículos por estar duplicados, por ser estudios que hacían referencia a las resistencias antibióticas en general y por ser estudios que no se centraban en el tema principal que se buscaba. Finalmente, se seleccionaron 44 artículos para la lectura de texto completo.

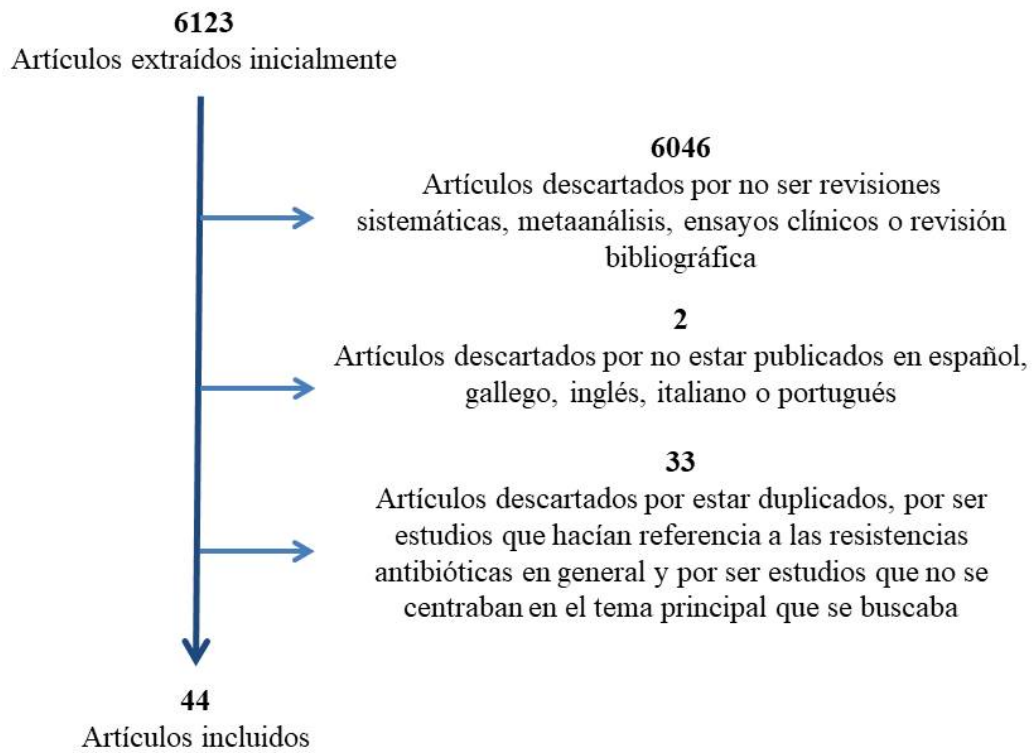


Figura 8. Esquema de selección de artículos.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla 2 del presente TFG se ordenan las principales familias de antibióticos empleados en el ámbito veterinario según el número de ventas por población animal en riesgo en España. En este punto se van a proceder a comentar los principales estudios en cada familia de antibióticos siguiendo el orden según dicha tabla.

5.1. TETRACICLINAS Y GLICILCICLINAS

En 2016 S. Wanninger *et al.* publicaron un estudio para intentar demostrar como la presión selectiva promueve la resistencia a las tetraciclinas de *Chlamydia suis* en los cerdos criados para consumo humano(43). *C. suis* es una bacteria gramnegativa comensal y oportunista que se encuentra habitualmente en el tracto gastrointestinal de los cerdos. *C. suis* pertenece a las *Chlamydiaceae*, una familia de bacterias gramnegativas que también incluyen *C. trachomatis*, que es la principal causa de enfermedades bacterianas de transmisión sexual en todo el mundo, así como el agente causante del tracoma cegador. Fue la primera bacteria intracelular obligada en adquirir resistencia estable a las tetraciclinas a través de la transferencia horizontal de genes. A pesar de que *C. suis* presenta una prevalencia del 94,2% en los cerdos procedentes de granjas, no se considera un patógeno primario para estos pero se ha asociado con varios complejos de enfermedades que incluyen conjuntivitis, así como trastornos reproductivos y casos de diarrea en el rebaño relacionados a una alta prevalencia. La resistencia a las tetraciclinas encontrada en *C. suis* están definidas principalmente por la presencia de un gen que codifica la bomba de eflujo llamado gen de resistencia a la tetraciclina de clase C. Antes de la realización de este trabajo se habían identificado un aumento significativo de cepas de *C. suis* portadoras de este gen en Bélgica, Chipre, EE.UU, Israel, Italia y Suiza en los últimos años(44,45). Además se tenían pruebas in vitro preliminares de presión selectiva como resultado del tratamiento con antibióticos en cerdos infectados por *C. suis*(46).

En el estudio se tomaron 158 muestras de hisopos identificadas como *C. suis* en cerdos procedentes de 24 granjas de Suiza. Las granjas se dividieron en tres grupos de tratamiento: A) Granjas sin tratamiento antibiótico, B) Granjas con profilaxis oral con trimetoprima, sulfadimidina y sulfatiazol o C) Granjas con profilaxis oral con clortetraciclina con o sin tilosina y sulfadimidina. Al azar se seleccionaron 59 aislamientos y se analizaron la presencia o ausencia del gen de clase C de resistencia a las tetraciclinas mediante una PCR convencional y pruebas in vitro. El fenotipo de los aislados se clasificó como sensible a la tetraciclina si tenía una concentración mínima inhibitoria (CIM) <2 µg/ml, intermedia si tenía una CIM entre 2 y 4 µg/ml, ambos incluidos o resistente si tenía una CIM mayor a 4 µg/ml(44).

Se encontró que el grupo C obtuvo significativamente mayores fenotipos resistentes de *C. suis* con 18 de 26 muestras aisladas (64,3%). De las muestras restantes, seis aislamientos fueron sensibles y dos intermedias. En el grupo A, no se aisló ningún fenotipo resistente. De los 18 cultivos investigados, 16 eran sensibles y dos pertenecían al fenotipo intermedio. Curiosamente, en el grupo B se aislaron diferentes cultivos positivos para *C. suis*. De los 15 aislamientos, cuatro fueron fenotípicamente resistentes, nueve sensibles y dos intermedios(44).

Gracias a este estudio se pudo observar como la ausencia de tratamiento con tetraciclinas previene o al menos reduce masivamente la incidencia de resistencias a estas, mientras que el tratamiento se asocia a un aumento significativo de resistencias a las tetraciclinas con las consecuencias que ello conlleva.

En mayo de 2019, T. He *et al.* informaron de la aparición de resistencias a la tigeciclina mediada por plásmidos debido a la presencia de dos nuevos genes tet (X3) o tet (X4) en numerosos aislados de *Enterobacteriaceae* y *Acinetobacter* en China(47) Esa publicación supuso una gran sorpresa mundial puesto que el 43,3% de las muestras procedentes de cerdo, pollo y vaca criados para consumo humano en tres provincias de china, portaban al menos uno de los 2 nuevos genes. La preocupación comenzó a surgir al detectarse por primera vez *E. Coli* y *A. baumannii* positivas para el gen tet (X4) en varias muestras de pacientes hospitalizados en dos de esas tres regiones chinas. Este estudio logró demostrar in vivo, en un modelo de ratón, como las dos nuevas resistencias a la tigeciclina podían comprometer gravemente la eficacia de la misma, lo que representaba una amenaza para la salud pública mundial(48).

Ante las enormes tasas de detección de genes tet (X3) y tet (X4) en bacterias procedentes de animales criados para consumo humano, los investigadores sugirieron que el origen de estos genes resultó de la presión selectiva de las tetraciclinas que se llevaban utilizando durante décadas en dichos animales. A finales de 2019, C. Sun *et al.* analizaron de forma retrospectiva un total de 2254 cepas de *E. coli*, obtenidas de pollos y cerdos criados en seis provincias chinas entre los años 2008 y 2018 ambos incluidos(48). Las cepas de *E. coli* se sometieron a placas de MacConkey. suplementadas con tigeciclina (2 mg/mL) y dando como resultado un total de 59 cepas aisladas resistentes a la tigeciclina, debido a la presencia de los genes de resistencia tet (X3) y tet (X4) descritos anteriormente por T. He *et al.* Todas las muestras positivas tenían una secuencia de ácidos nucleicos coincidentes al 100% con el gen tet (X4) y en ninguna de las muestras se detectó tet (X3). Para confirmar estos datos se realizaron pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos que confirmaron que todas las cepas positivas presentaban altos niveles de resistencia a la tigeciclina con un CMI de 16 a 64 mg/L, a la doxiciclina con un CMI de 64 a 128 mg/L y también se confirmó que todas las cepas eran multirresistentes (resistentes a 3 o más familias diferentes de antibióticos) e incluso dos cepas presentaban una corresponsión a la tigeciclina y colistina debido a la presencia conjunta del gen *mcr-1* y tet (X4)(49).

J. Sun *et al.* realizaron un estudio exhaustivo en el que acabaron detectando en muestras de cerdos y pollos criados para consumo humano procedentes de china, la presencia conjunta del gen *mcr-1* y el gen tet (X4) en el 22,5% de las muestras estudiadas en China(49).

Nunca se ha permitido el uso de la tigeciclina en animales criados para consumo humano en el mundo. Sin embargo sí se han permitido el uso masivo de tetraciclinas en la medicina veterinaria, siendo esta, la familia de antibióticos más empleada a nivel gallego, español, europeo y mundial. Por todo lo visto anteriormente se puede observar como el uso indiscriminado de las tetraciclinas ejerce una presión selectiva continua provocando la aparición de nuevos genes de resistencia. Hoy en día el mundo vive conectado entre sí y dado que cada vez se llevan a cabo más importaciones y exportaciones mundiales de productos cárnicos, se debería hacer hincapié en una mayor vigilancia y erradicación de estos nuevos genes así como proceder a la limitación y disminución progresiva en el empleo de esta familia de antibióticos para prevenir las fatales consecuencias que pueden y están surgiendo debido a la aparición de nuevos genes de resistencia.

5.2. ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS

En 2020 el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación publicó el informe anual del consumo de alimentación española a lo largo de todo el 2019. En ese informe la comunidad gallega destaca de manera llamativa en el consumo de carne, siendo la tercera comunidad que más carne consume con una media de casi 50 kilogramos de consumo de carne por cada habitante en todo el 2019. En dicho informe el ministerio deja plasmado su asombro a la hora de clasificar los tipos de carne. La carne más consumida por la población gallega es el cerdo, siendo la comunidad que más tipo de carne consume proveniente de este animal con una cantidad de 13,26 kilogramos de consumo de carne por cada habitante, superando en 3,63 kilogramos, un 38% más, la media nacional(50).

A mediados de 2018 T. Dang *et al.* publicaron un estudio en el cuál se demostraba que las bacterias RAB podían transmitirse entre los animales en los que se originaban y los trabajadores ganaderos y agrícolas(51). Para ello compararon y determinaron la prevalencia y la genética de *E. coli* resistente a cefotaxima y productora de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en aislamientos fecales procedentes de trabajadores y cerdos en cien granjas localizadas en el norte de Vietnam. Se fijaron unas dimensiones para incluir a los cerdos en el estudio, se les proporcionó unas directrices basadas en una dieta comercial mixta con alimentos tradicionales de la zona y se encuestó a los ganaderos y agricultores sobre las prácticas de uso de antibióticos, el tipo, la dosis, la duración del uso, el tiempo de espera antes del sacrificio, el tipo de enfermedades porcinas, su tratamiento habitual, y factores que determinan la elección del agricultor para comprar ese antibiótico, incluido el precio, la experiencia y los consejos de los veterinarios locales. Se aisló a *E. coli* en un medio de agar MacConkey que contenía 2 mg/L de cefotaxima (CTX) para determinar la susceptibilidad a las diferentes cefalosporinas por difusión en disco y cribar la aparición de genes que codifican BLEE mediante PCR. Se obtuvieron unos resultados en los que se objetivaba el uso generalizado de antibióticos, incluyendo en estos varias clases consideradas de alta y crítica importancia para la medicina humana. Las dosis fueron de 0,5 a 2 veces superiores a las recomendadas y muchas veces los antibióticos eran administrados continuamente hasta el mismo momento del sacrificio. La prevalencia de *E. coli* resistente a CTX fue del 89% en los cerdos y 86% en los trabajadores ganaderos. También se objetivó una clara transferencia de estas cepas de *E. coli* a los trabajadores de las plantaciones agrícolas colindantes, registrándose en el 76% de los mismos. Se detectó *E. coli* productoras de BLEE en el cerdos y trabajadores procedentes del 69% de las granjas, siendo el fenotipo CTX-M y el fenotipo TEM los más frecuentes y de prevalencia prácticamente coincidente entre cerdos y trabajadores(52).

Este estudio nos demuestra que el mal uso de antibióticos en estos animales provoca un aumento de las RAB y la transmisión de estas a los humanos. La alta incidencia de *E. coli* productora de BLEE demostrada en trabajadores y cerdos supone un riesgo de propagación de estas cepas a la comunidad. Según la FAO, Vietnam es el sexto productor mundial de carne de cerdo(52), lo que supone que este uso actual de antibióticos en estos animales criados para consumo humano debe ser revisado y modificado para evitar los problemas que esto acarrea a nivel mundial.

El 38% del total de la carne consumida en los hogares españoles corresponde a la carne de pollo(51). En 1996 se crea la Red de Vigilancia de Resistencias Antibióticas en Bacterias de Origen Veterinario (VAV). En 2018 el Ministerio de agricultura, pesca y alimentación publica un informe en el que muestra la evolución de las RAB en de *E. coli* procedentes de

pollos criados para consumo humano en España. Como se puede ver en dicho informe, las tasas de resistencia en *E. coli* frente a la Ampicilina corresponden a un 70%, coincidiendo en porcentaje con las tasas europeas si se compara dicho informe con los datos de la ECDC. En 2019, N. Roth *et al.* publicaron una revisión en la que el 80% de los pollos criados para consumo humano en China son resistentes a la ampicilina, correspondiéndose la resistencia global a las penicilinas en Estados Unidos entorno a un 20%. Esto último puede ser explicado debido a que en Estados Unidos está prohibido el uso de ampicilinas en pollos criados para consumo humano(53).

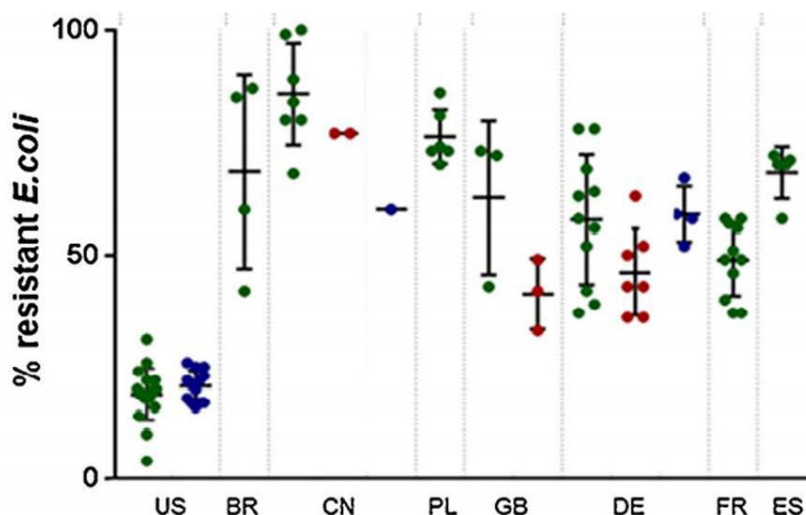


Figura 9. Porcentaje de resistencia a ampicilinas y penicilinas por país en *E. coli* procedentes de pollos criados para consumo humano(54)

En 2012 la OMS notificó sospechas de transmisión de RAB en la leche. Ante tales sospechas en 2016 M. A. Gonggrijp *et al.* realizaron un estudio transversal para evaluar la prevalencia de BLEE y *E. coli* productora de AmpC asociadas a las vacas lecheras. Para la realización de dicho estudio contactaron al azar con 500 ganaderos pertenecientes a granjas holandesas de los cuales 100 aceptaron participar en el estudio. Se realizó una encuesta a cada ganadero sobre: las características generales de cada res, el lugar de vivienda de estas, la higiene, la alimentación, las características e higiene de la toma de la leche producidas por ellas, el número de mastitis y enfermedades y el tratamiento específico dado. Se tomaron 2 muestras de leche y purines separadas seis meses entre ellas y se analizaron y tipificaron a través de PCR y aislamientos en medios de MacConkey con 1mg/L de cefotaxima. Se aislaron BLEE y *E. coli* productora de AmpC en el 41% de las reses, describiéndose finalmente 7 tipos de genes distintos de BLEE y 2 genes distintos de AmpC. Se observó que el número total de dosis diaria de antibióticos utilizados en animales por año no fueron significativamente diferentes entre los rebaños positivos y los negativos. Sin embargo se encontró que el uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación se asociaba significativamente a una mayor probabilidad de BLEE/AmpC positiva. También se encontró una transmisión significativa en los purines procedentes de las granjas positivas(55).

Este estudio nos demuestra como el tipo y clase de antibiótico empleado es significativo para la aparición de RAB. También en él se demuestra que la transmisión se produce a través

de varias vías como pueden ser los purines. En Galicia el centro de investigaciones agrarias de Mabegondo (CIAM) estima que las explotaciones se ahorran 65 millones de euros sustituyendo el uso de abono por el de purines. El hecho de que en estos últimos se puedan transmitir numerosas RAB, es indicativo de que se necesita un estricto control por las consecuencias que pueden acarrear la transmisión y dispersión de las mismas para la salud de las personas, animales y plantas.

A mediados del año pasado, M. Tello *et al.* publicaron un estudio español sobre la estimación a nivel de rebaño de la prevalencia de *E. coli* BLEE, AmpC y productoras de carbapenemasas en los rumiantes procedentes del País Vasco(55). Para ello se realizó una encuesta transversal entre los años 2014 y 2016 ambos incluidos en 300 rebaños mediante un aislamiento selectivo. Los investigadores estimaban la presencia de estas cepas de *E. coli* en el 50% de los rumiantes. Se aisló *E. coli* productora de BLEE/ AmpC en el 32,9% de los rebaños dedicados a la producción de leche, el 9,6% en los rebaños dedicados a la producción de carne y en el 7% de los rebaños ovinos. No se aisló ninguna *E. coli* productora de carbapenemasas. Para determinar la sensibilidad antibiótica fenotípica, se realizó una microdilución en caldo usando EUCAST y se observó una co-resistencia generalizada de espectro extendido a las cefalosporinas, tetraciclinas, sulfametoxazoles, al trimetoprim y al ciprofloxacino en el 81,48% de las muestras aisladas. Todos los aislamientos fueron susceptibles a la tigeciclina, imipenem, meropenem y colistina. Se detectaron 55 genes de BLEE y 11 genes de AmpC y solamente una muestra aislada de un bovino co-albergó un gen de BLEE y un gen de AmpC. En el estudio, se detectó que la mayoría de genes BLEE/ AmpC estaban ubicados en el plásmido IncI1(56).

Este estudio proporcionó una visión de la prevalencia de *E. coli* resistente a la cefotaxima en rumiantes del País Vasco. Los resultados en bovinos fueron similares a los encontrados en otros países europeos, mientras que los de ovejas constituyeron una contribución importante al depósito limitado de datos sobre ganado ovino, en el que España se encuentra entre los 5 principales países productores del mundo. Estos resultados mostraron que los rumiantes son reservorios de *E. coli* comensal MDR, sin embargo, todos aislamientos fueron susceptibles a tigeciclina, imipenem, meropenem y colistina, lo que resulta tranquilizador porque algunos de estos compuestos son agentes antibióticos de última línea para el tratamiento de infecciones humanas.

Los resultados de este estudio español, nos deja entre ver la necesidad de convertir esta investigación a corto plazo en un programa de vigilancia a largo plazo. Las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos a través de métodos fenotípicos y moleculares son clave en los programas de vigilancia para mejorar la detección temprana del desarrollo de resistencias, monitorear tendencias de resistencia y proporcionar una orientación a los médicos para seleccionar la terapia adecuada; todo con el objetivo final de mitigar la propagación de las resistencias.

5.3. SULFAMIDAS, MACRÓLIDOS, MACROCÍCLICOS, LINCOSAMIDAS Y QUINOLONAS

En 2004 S. Mayrhofer *et al.* publicaron un estudio en el cuál, evaluaban la tasa de resistencia a los antibióticos en las cinco principales bacterias transmitidas por la carne, para así poder compararlos y definir un patrón común(56) Para la realización de este estudio S. Mayrhofer *et al.*, se basaron en el estudio de J. Schlundt *et al.* publicado en 2002 en el que demostraron a *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Yersinia enterocolítica*, *E. coli*, y

Listeria monocytogenes como las cinco principales bacterias transmitidas en la carne(57). S. Mayrhofer *et al.* recopilaron en un periodo de 3 años el total de 922 muestras de carne. Del total de las muestras 220 pertenecían a carne de cerdo, 134 a carne de ternera, 288 a carne de pollo, 266 a carne de pavo y 14 a carne picada previamente preparada. Todas estas muestras fueron recolectadas de supermercados, carnicerías, mercados y mataderos en Austria y seleccionadas al azar. Todos los microorganismos fueron aislados y sometidos a pruebas de resistencias a los antibióticos mediante el método de difusión en disco.

Campylobacter spp. fue encontrado en el 2,3% de las muestras de cerdo, el 1,5% de las muestras de ternera, el 43% de las muestras de pollo, el 27% de las muestras de pavo y en ninguna muestra procedente de la carne picada. Del total de los aislamientos de *Campylobacter spp.* el 40,7% eran resistentes a las quinolonas, ácido nalidíxico y ciprofloxacino. El 16,4% eran resistentes a las tetraciclinas, el 9,7% a la estreptomina y el 8,6% a la ampicilina. En menor medida el 4% era resistente a la eritromicina, el 1,5% a la gentamicina y el 0,7% al cloranfenicol. La presencia de resistencias a las tetraciclinas y quinolonas fue significativamente mayor ($p < 0,005$) en los aislamientos de carne de pavo, pollo y ternera.

Salmonella spp. fue hallada en el 1,3% de las muestras de cerdo, el 16,4% de las muestras de pollo, el 0,3% de las muestras de pavo y en ninguna muestra de ternera y carne picada. Del total de aislamientos de *Salmonella spp.* el 57,7% eran resistentes al menos a un antibiótico, de los cuales el 60% eran resistentes a dos o más antibióticos. El 42% presentaba resistencia al ácido nalidíxico, el 33% a las tetraciclinas, el 27% a la estreptomina, el 17% a la ampicilina y cloranfenicol y el 9,6% al ciprofloxacino.

Y. enterocolítica fue hallada en el 7,6% de las muestras de cerdo, el 6,9% de las muestras de ternera, el 13,9% de las muestras de pollo y el 3,7% de las muestras de pavo. Solamente en una muestra de carne de pollo se encontró a *Y. enterocolítica* resistente a las tetraciclinas, el en el resto de las muestras *Y. enterocolítica* era sensible a las sustancias probadas.

E. coli fue encontrado en el 5,4% de las muestras de cerdo, el 7,5% de las muestras de ternera, el 7,1% de las muestras de carne picada, 2,4% de las muestras de pollo y 1,9% de las muestras de pavo. Del total de aislamientos de *E. coli* el 54% eran resistentes al menos a un antibiótico y el 51,3% eran resistentes a dos o más antibióticos.

L. monocytogenes fue hallado en el 9% de las muestras de cerdo, el 8% de las muestras de ternera, el 23% de las muestras de carne picada, el 8% de las muestras de pollo y el 11% de las muestras de pavo. Del total de aislamientos de *L. monocytogenes* no se reveló ninguna cepa resistente.

Las resistencias halladas en *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.* y *E. coli* eran extremadamente altas para los investigadores y fueron similares en estas tres bacterias. Para los investigadores esto tuvo lugar gracias al proceso de adaptación a los antibióticos empleados en la cría de animales y a la estrategia de supervivencia para los microorganismos entéricos que tienen en su entorno dentro del huesped. Revisando el estudio fue llamativo las altas tasas de multiresistencia en dichos microorganismos. En *Campylobacter spp.*, y *Salmonella spp.* se encontró que la tasa de resistencias a Quinolonas era tan alta (40%) como en *E. coli* y esto pudo ser debido al origen de la fuente, ave en *Campylobacter spp.*, y *Salmonella spp.*, cerdo y ternera en *E. coli*. Un dato muy importante es que en Austria las aves de corral suelen ser tratadas con fluoroquinolonas para prevenir infecciones por *Salmonella spp.*(58), Con respecto al *Campylobacter spp.*, se observó una asociación, previamente ya conocida en la literatura, entre la resistencia al ácido nalidíxico y el ciprofloxacino en la

mayoría de aislamientos, observándose con menor frecuencia en *E. coli* y *Salmonella spp.*(59). Las fluoroquinolonas son fármacos útiles para tratamiento de la campilobacteriosis y la salmonelosis graves(60). Actualmente debido a las altas tasas de resistencias frente a las fluoroquinolonas (40% en *Campylobacter spp.*) y el gran número de infecciones que no responden a ningún antibiótico de uso común causadas por cepas multirresistentes de *Salmonella spp.*, el ministerio de salud austríaco no recomienda el empleo de estos fármacos frente a infecciones entéricas en humanos. En el estudio también se observó una tasa de resistencias alta frente a las tetraciclinas. Esto último nos deja ver un perfil de resistencia a los antibióticos consecuente al uso de antibióticos en animales criados para consumo humano, ya que las tetraciclinas es la principal familia de antibióticos empleada en dicho fin, siendo un antibiótico de segunda línea en la medicina humana. En este estudio tanto las cepas de *L. monocytogenes* como de *Y. enterocolitica* rara vez dieron pruebas de resistencia a los antibióticos.

La importancia de este estudio fue que las tasas de resistencia en las bacterias entéricas fueron significativamente mucho más altas con las consecuencias que ello acarrea en la salud humana. El potencial de transmisión de bacterias entéricas resistentes a los antibióticos de animales criados para consumo a humanos, lleva siendo un problema de salud pública durante décadas. Es importante vigilar los cambios en la susceptibilidad antibiótica de estas bacterias y el animal de origen. Para ello, existen programas de seguimiento veterinario que recogen bacterias en los animales criados para consumo humano en el momento del sacrificio y determinan la susceptibilidad de estos frente a antibióticos relevantes para la medicina humana.

A finales del 2009 surgieron muchos debates acerca del uso de fluoroquinolonas en los animales criados para consumo humano. En 2011 A. de Jong *et al.* publicaron un estudio en el que daba una visión sobre las resistencias de *Salmonella spp.*, frente a fluoroquinolonas, obtenidas a partir de muestras de ganado y aves destinados para consumo humano en Europa(61). En 2009 el mismo A. de Jong *et al.* publicaron los datos de resistencias en Europa frente al ciprofloxacino de *E. coli*(62). La resistencia frente al ciprofloxacino en *E. coli* proveniente de muestras bovinas y porcinas destinadas para consumo humano, se halló en menos del 1% de las mismas. En muestras de pollo, se observó una tendencia creciente en Europa pasando de un 2% en 2003 a un 9% en 2006. En estos datos no se incluyó a España, puesto que en dichos periodos presentaba un nivel significativamente mayor con respecto al resto de países europeos (en ambos periodos un 24%). En el estudio de 2011 se concluyó que entre el 2 y 6% de las muestras obtenidas presentaban cepas de *Salmonella spp.* resistentes a ciprofloxacino. A la vista de los datos los investigadores concluyeron que a pesar del debate que existía sobre las fluoroquinolonas, la resistencia clínica frente a estas en *E. coli* y *Salmonella spp.* provenientes de animales criados para consumo humano, era poco frecuente en Europa a excepción de en algunos países como Chipre, Italia, España y Portugal.

En 2016 R. Espitia *et al.* publicaron un estudio sobre la detección de resistencias bacterianas frente a las sulfamidas, penicilinas y aminoglucósidos en productos cárnicos bovinos procedentes de mataderos del municipio de Jalisco en México(63). Para ello emplearon un método cualitativo para detectar residuos de inhibidores bacterianos en 224 muestras de tejido músculo esquelético y renal procedente de animales recién sacrificados. Como control positivo, en cada placa se empleó un disco con un inhibidor bacteriano seleccionado en una concentración determinada que a un pH específico del medio de cultivo, debía producir un halo de inhibición utilizando *Bacillus subtilis*, para permitir la detección de antibióticos a diferentes pH (6, 7,2 y 8) en tejido muscular y renal. En el 16,5% de las

muestras se detectaron resistencias frente a los tres antibióticos anteriormente nombrados. Un 4,1% de las muestras obtenidas de músculo y riñón tenían resistencias frente a las penicilinas, un 4,5% de las muestras procedentes de riñón tenían resistencias frente a las sulfamidas, un 3,7% de las muestras procedentes de riñón tenían resistencias frente a los aminoglucósidos y en el resto de muestras no se detectaron resistencias bacterianas.

La presencia de antibióticos en las muestras, indica que los animales muchas veces están siendo expuestos a estos semanas o hasta días antes de ser llevados para su sacrificio. Esto se puede observar por la mayor presencia de RAB en las muestras procedentes del riñón, siendo la vía de eliminación principal de los aminoglucósidos, penicilinas y sulfamidas. Para prevenir la presencia de RAB en estos órganos es necesaria una mayor vigilancia en el uso de los antibióticos en los animales criados para consumo humano, haciendo especial hincapié en los empleados cerca al sacrificio de los animales.

En 2018 la microbióloga clínica L. Ruíz-Roldán *et al.* publicaron un estudio en el que describió la presencia de *Enterobacteriaceae* y *Escherichia coli* multirresistente a antibióticos en carne adquirida en mercados tradicionales en Lima, Perú(64). Para ello se recolectaron de forma aleatoria 30 muestras de chuleta de cerdo, 44 muestras de lomo de ternera y 64 muestras de muslos de pollo, procedentes de mercados tradicionales del norte, centro y sur de la ciudad de Lima. Tras el aislamiento y la detección de las RAB, se identificaron 830 bacterias pertenecientes a 17 géneros bacterianos, de los cuales 3, un 17,6% pertenecían a las familias *Aeromonadaceae*, *Moraxellaceae* (únicamente aisladas en muestras procedentes de ternera) y *Pseudomonaceae*, y 14, el 82,6% pertenecían a la familia *Enterobacteriaceae* (801 bacterias aisladas). Entre las 830 bacterias identificadas las más comunes fueron: *E. coli* en el 49% de los aislamientos (407), *Providencia spp.* en el 13,5% (112), *Proteus spp.* en el 10,1% (84), *Citrobacter spp.* en el 7,1% (59) y *Enterobacter spp.* en el 5,8% (48). *Salmonella spp.*, *Proteus spp.* y *Escherichia spp.* fueron significativamente ($p < 0,05$) más frecuentes en las muestras de pollo que en las muestras de cerdo y ternera.

El 64,1% de las cepas de *E. coli* (261 aislamientos: 159 de pollo, 57 de ternera y 45 de cerdo) presentaron diferencias significativas ($p < 0,05$) en los porcentajes de resistencia frente a antibióticos. En los aislamientos de *E. coli* procedentes de pollo, el 100% fueron resistentes a cotrimoxazol, el 90% a ampicilina y tetraciclinas, el 80% a quinolonas (ácido nalidíxico y ciprofloxacino) y a cloranfenicol. Los investigadores destacaron la ausencia de resistencia frente a imipenem. En los aislamientos de *E. coli* procedentes de cerdo, el 95% fueron resistentes a ampicilina, el 90% a tetraciclinas, el 59,4% a Quinolonas y el 54,5% a cotrimoxazol y cloranfenicol. En los aislamientos de *E. coli* procedentes de ternera, el 52% fueron resistentes a tetraciclinas, el 48% a ciprofloxacino y el 44% a ampicilina. El 98,2% de *E. coli* procedente de muestras de pollo fueron MDR, al igual que el 86,4% de cerdo y el 28% de ternera. En 19 cepas de *E. coli*, procedentes de muestras de pollo se detectaron la presencia de BLEE y en 2 cepas se encontraron la presencia de pAmpC, mientras que no se encontraron BLEE en ninguna muestra de ternera y cerdo y 1 cepa de *E. coli* productor de pAmpC en una muestra procedente de ternera. En el estudio también se detectó la presencia de *Salmonella spp.* en el 30% de las muestras de pollo. En el estudio se detectó que el 80% de las bacterias eran MDR y destacó la alta presencia de BLEE en las muestras procedentes de pollo comparado con la presencia de estas en cerdo y ternera. Los investigadores asocian estos hallazgos al gran uso de antibióticos en las granjas de pollos, debido al gran proceso industrial en la producción de esta carne por el alto nivel de consumo de la población. En Perú, los antibióticos más utilizados en medicina veterinaria son las penicilinas, las tetraciclinas y el cotrimoxazol(65). En el estudio, los niveles de resistencia más altos se encontraron para

ampicilina, amoxicilina, cotrimoxazol y tetraciclina, todos ellos usados actualmente en la medicina veterinaria.

Es necesario realizar mayores investigaciones para mostrar las rutas de transmisión de bacterias productoras de RAB, así como los genes de resistencia circulantes y el impacto de la presión selectiva en los reservorios (animal, humano y el entorno), para mejorar las estrategias y programas locales dirigidos a reducir la carga de resistencia a los antibióticos.

5.4. POLIMIXINAS Y AMINOGLUCÓSIDOS

Dentro de la familia de las Polimixinas vale la pena destacar a la colistina (polimixina E). La colistina es un antibiótico peptídico catiónico con efecto bactericida. Debido a la nefrotoxicidad y neurotoxicidad que produce, el uso de esta en medicina humana durante décadas fue escaso. Sin embargo, la aparición de bacilos gramnegativos multirresistentes (particularmente *P. aeruginosa* y *A. baumannii*) ha obligado a recurrir nuevamente a la colistina(66). La colistina ha sido ampliamente utilizada en medicina veterinaria especialmente en animales criados para consumo humano. En la actualidad el principal uso de este antibiótico en animales criados para consumo humanos es profiláctico (99% de uso de la colistina)(67). También se emplea para uso terapéutico frente a *E. coli* y como promotor de crecimiento en algunos países. Este uso masivo de colistina produjo un aumento de las resistencias bacterianas a nivel mundial.

Frente al enorme aumento de resistencias que estaban a ocurrir, los españoles A. Quesada *et al.* publicaron en julio de 2014 un estudio sobre la susceptibilidad frente a la colistina en enterobacterias procedentes de muestras de huevos y cerdos criados en España para consumo humano y en el que pretendían averiguar la base de esa resistencia a la colistina(68). Para ello se pusieron en coordinación con la Red Española de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana en Bacterias de Origen Veterinario (Red VAV) y los programas de vigilancia española para alimentos de origen animal. Se aislaron *S. enterica* y *E. coli* obtenidas de muestras de huevos extraídos de diferentes supermercados españoles elegidos al azar y muestras de heces porcinas extraídas de mataderos españoles también elegidas al azar y se examinaron las cepas para determinar la resistencia a la colistina mediante el uso de determinaciones de CMI interpretadas de acuerdo con las recomendaciones de EUCAST. Se detectaron nueve cepas resistentes a la colistina de 739 enterobacterias (*S. enterica* y *E. coli*). En esas cepas de enterobacterias detectaron variaciones en el gen *PmrAB*, que se amplificó mediante PCR y se secuenció detectando mutaciones cromosómicas en las enterobacterias resistentes frente a la colistina. Los investigadores concluyeron que las cepas de *S. enterica* y *E. coli* portadoras de mutaciones en *PmrAB* adquirirían resistencia frente a las polimixinas, y que esa resistencia, que hasta el momento era muy inusual en España, podía evolucionar in vivo y era la primera vez que se describía en enterobacterias aisladas procedentes de animales o productos de estos, destinados para consumo humano.

En noviembre de 2015 Y. Liu *et al.* publicaron un estudio en el que se observó por primera vez una nueva vía de resistencia frente a la colistina a través de la transferencia horizontal (todas las anteriormente conocidas se producían a través de mutaciones cromosómicas)(69). Y. Liu *et al.* estaban realizando un estudio de vigilancia sobre la presencia de RAB en *E. coli* procedente de cerdos criados para consumo humano en China, en el cuál observó un aumento importante de la resistencia frente a la colistina. Aislaron esas cepas de *E. coli* portadoras del plásmido SHP45 resistente frente a la colistina y descubrieron

que dicho plásmido podía transferirse a otras cepas e informaron de la aparición del primer mecanismo de resistencia a las polimixinas mediado por plásmidos, que contenían el gen *mcr-1*, en enterobacterias. El gen *mcr-1* se identificó mediante secuenciación y subclonación del plásmido completo. Y. Liu *et al.* también investigaron sobre la prevalencia de este gen en cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* obtenidas de muestras de cadera de vaca procedentes de granjas de cinco provincias chinas y muestras provenientes de pacientes hospitalizados con infecciones producidas por *E. coli* y *K. pneumoniae*. Se observó la existencia del transporte de *mcr-1* en los aislamientos de *E. coli* obtenidos de 78 (15%) de las 523 muestras de carne de vaca cruda destinada a la venta para consumo humano en mercados locales de China y en 166 (21%) de las 804 muestras de vacas. Se detectó de forma significativa ($p < 0,05$) que las muestras en las que había una existencia del transporte *mcr-1*, procedían de granjas en las que se empleaba la colistina con un uso profiláctico y como promotor de crecimiento. También se detectó en 16 (1%) de las 1322 muestras de pacientes hospitalizados con infecciones producidas por *E. coli* y *K. pneumoniae*. Las 16 muestras en las que se detectó *mcr-1* provenían de pacientes que habitaban o trabajaban en regiones próximas a granjas en las que también se había detectado en las vacas.

Gracias a este estudio, se demostró que la resistencia a la polimixina se debía singularmente al gen *mcr-1* mediado por el plásmido pHNSHP45 y se asoció en un modelo in vivo, que la producción de *mcr-1* impedía la eficacia de la colistina, de forma significativa ($p < 0,05$). En este estudio se pudo observar como el mal y excesivo uso de la colistina produjo un aumento de las resistencias frente a esta, la transmisión de dichas resistencias entre animales y humanos, y las consecuencias que todo esto acarrea.

Posteriormente, el gen *mcr-1* ha sido identificado en diferentes plásmidos aislados de *E. coli* procedente de carne de pollo, pavo, cordero y cerdo. En diciembre de 2015 el danés H. Hasman *et al.* detectaron la presencia de *mcr-1* en 6 cepas de *E. coli* resistentes a la colistina procedentes de carne de pollo importada de China y una muestra de sangre de un paciente danés hospitalizado por sepsis producida por *E. coli*(70). El paciente infectado con *E. coli* positivo para *mcr-1* fue un anciano con cáncer de próstata e infecciones repetidas del tracto urinario con *E. coli* productora de BLEE (CTX-M-55) y AmpC (CMY-2) resistente a las cefalosporinas de tercera generación, gentamicina, sulfametoxazol, trimetoprim y ciprofloxacino. El paciente había sido tratado empíricamente con piperacilina / tazobactam y posteriormente con meropenem, pero nunca con colistina. El aislado de *E. coli* positivo *mcr-1* humano pertenecía a ST744, un tipo de secuencia poco común en Dinamarca y el paciente afirmaba que no había salido del país recientemente. Las cepas de *E. coli* procedentes de carne de pollo positivas para *mcr-1* también eran productoras de BLEE (CTX-M-55) y AmpC (CMY-2) y pertenecían a tipos de secuencia que no se encontraban con frecuencia en Dinamarca. La presencia de CTX-M-55 en cepas de *E. coli* provenientes de animales criados para consumo humano o pacientes hospitalizados es habitual en China, pero bastante inusual en países como Dinamarca y sugerían la posibilidad de una transferencia horizontal entre el paciente y los alimentos a estudio(71,72).

Según los investigadores, este estudio se convirtió en la primera prueba de *E. coli* positivo a *mcr-1*, resistente a la colistina fuera de China. La cepa de *E. coli* aislada procedente del paciente danés solamente fue susceptible frente a los antibióticos carbapenémicos, dejando muy pocas opciones de tratamiento posible si una cepa aislada como esta adquiriera resistencia frente a los antibióticos carbapenémicos. Esta publicación nos subraya la importancia del empleo de programas de vigilancia microbiológica continua y la limitación del uso de este tipo de antibióticos en animales criados para consumo humano.

En junio de 2016, los investigadores belgas B. Xavier *et al.* identificaron el gen *mcr-2*, un nuevo gen de resistencia frente a la colistina, portado por un plásmido localizado en una cepa de *E. coli* que no contenía *mcr-1* obtenida de muestras de origen bovino y porcino(73). Para ello evaluaron 53 *E. coli* resistentes a la colistina aisladas de 53 lechones que presentaban diarreas frecuentes tratadas con colistina, procedentes de granjas belgas. Se detectó que 7 lechones, el 13,2% presentaban *E. coli* con el gen de resistencia *mcr-1* presente, mientras que 11 lechones, el 21% presentaban un nuevo gen, *mcr-2* que presentaba una homología del 80,65% con *mcr-1*.

Estos datos dejan ver el aumento de resistencias bacterianas que por diversas vías a través de la alimentación, pueden llegar al ser humano y provocar graves consecuencias sanitarias y económicas. Para prevenirlo se necesitan un buen uso responsable de los antibióticos en los animales criados para consumo humano y la realización de planes de prevención y cribados masivos.

Para la OMS los aminoglucósidos son antibióticos de importancia crítica, muy utilizados para el tratamiento de numerosas infecciones en animales y humanos(8). En las dos últimas décadas se ha incrementado su uso en humanos y animales criados para consumo humano, con el consecuente surgimiento de resistencias entre patógenos humanos y animales que ello conlleva.

En 2013 los alemanes K. Schwaiger *et al.* al fijarse en el uso de antibióticos que algunas granjas de pollos alemanas empleaban en el día a día, publicaron un estudio en el que pretendían describir el perfil de las cepas de *E. coli* aisladas procedentes de muestras aleatorias de dichas granjas. La sorpresa para estos investigadores fue en relación a la resistencia de estas cepas de *E. coli* frente a la espectinomicina. Observaron que la prevalencia de resistencia aumentaba significativamente con la edad de las aves, a pesar de que en las granjas a estudio no se empleaban aminoglucósidos. Este aumento de prevalencia según los investigadores, se podía explicar debido al fenómeno de co-selección producido por el uso abusivo de otras familias de antibióticos. Un año más tarde E. Burow *et al.* realizaron una revisión sistemática sobre las consecuencias del uso de los antibióticos orales en cerdos destinados para la alimentación(74). En dicha revisión encontraron que la administración oral de aminoglucósidos aumentó la prevalencia de resistencia a estos en cepas aisladas de *E. coli*. En dicho estudio se observó que la duración de uso y las cantidades del antibiótico empleados se correlacionaron con un aumento significativo ($p < 0,05$) en la prevalencia de RAB frente a estos. En 2016, en un estudio danés publicado por A. Herrero-Fresno *et al.* se investigó el efecto del tratamiento con apramicina (aminoglucósido de uso muy habitual en veterinaria) sobre la transferencia y selección de una cepa aislada de *E. coli* multirresistente procedente del intestino de los cerdos criados para consumo humano(75). Los investigadores encontraron que el uso de apramicina aumentaba la propagación de RAB contra la gentamicina, con las consecuencias que eso conllevaba para el propio animal y el ser humano.

Revisando la literatura científica, existe la suficiente evidencia de que el uso de aminoglucósidos en medicina veterinaria, especialmente en los animales criados para consumo humano, está asociado con una mayor prevalencia de resistencia frente a estos y otras clases de antibióticos en bacterias procedentes de animales. La consecuente pérdida de eficacia de los aminoglucósidos y la posible transferencia de estas resistencias a las personas supone un impacto negativo muy grave en la salud y el bienestar de los animales y seres humanos. El uso responsable tanto en la medicina humana, como en la medicina veterinaria es de gran importancia para poder frenar las consecuencias anteriormente mencionadas.

6. CONCLUSIONES

Las acciones para poder frenar el aumento y la diseminación de las RAB tienen que ser transversales, multidisciplinarias y basarse en el concepto de una única salud (*One Health*), entendiendo que la salud humana, animal y medioambiental están conectadas entre sí.

Todos los países tienen que hacer un frente común contra el aumento de las resistencias bacterianas producidas en los animales criados para consumo humano. Para ello es necesario:

- I. Informar, educar y sensibilizar a las personas que forman todos los pisos de la escalera alimentaria (ganaderos, veterinarios, manipuladores de alimentos y consumidores).
- II. Modificar y optimizar los sistemas de producción animal actuales hasta llegar a aquellos en los que no se empleen antibióticos de forma profiláctica o como promotores del crecimiento.
- III. Mejorar la transparencia en el etiquetado, permitiendo a los consumidores poder conocer en que productos se usan o no se usan antibióticos y elegir aquellos que deseen de forma libre y completamente informada.
- IV. Monitorizar el uso de antibióticos en la industria ganadera recogiendo información sobre los patrones locales de enfermedad, las resistencias y el uso de antibióticos empleados para poder mejorar las políticas y las prácticas en estos campos.
- V. Vigilar de forma estrecha el consumo de los antibióticos en los animales criados para consumo humano.
- VI. Reforzar la educación de los veterinarios para mejorar las prescripciones antibióticas y hacerlas más adecuadas. Se estima que más del 45% de las prescripciones de antibióticos son inadecuadas y se recomienda que los antibióticos se empleen en los animales criados para consumo humano puntualmente con fines terapéuticos y excepcionalmente con fines profilácticos empleando antibióticos que no sean críticos para la medicina humana(35).
- VII. Invertir en métodos diagnósticos más eficaces y rápidos, para así evitar el uso empírico de los antibióticos y utilizar un mayor uso racionalizado e individualizado de estos.
- VIII. Implementar sistemas de vigilancia integrados en la cadena alimentaria, para poder conocer en todo momento la situación y tendencia de las RAB.
- IX. Realizar un cambio de perspectiva impulsando la investigación en nuevos antibióticos y apostando por el empleo de nuevas alternativas a los antibióticos como son las vacunas, los inmunomoduladores, los anticuerpos monoclonales...
- X. Redactar y aplicar una legislación estricta y actualizada en los tiempos que nos encontramos a cerca de los residuos producidos por los animales. Este punto es muy importante porque como ya se ha comentado anteriormente cerca del 70% de los antibióticos administrados en los animales criados para consumo humano son

excretados vía fecal o urinaria sin llegarse a absorber. Un ejemplo de esto es la alta cantidad de resistencias frente a la colistina procedentes en los desechos de estos animales debido a la pobre absorción de esta en el tracto gastrointestinal animal.

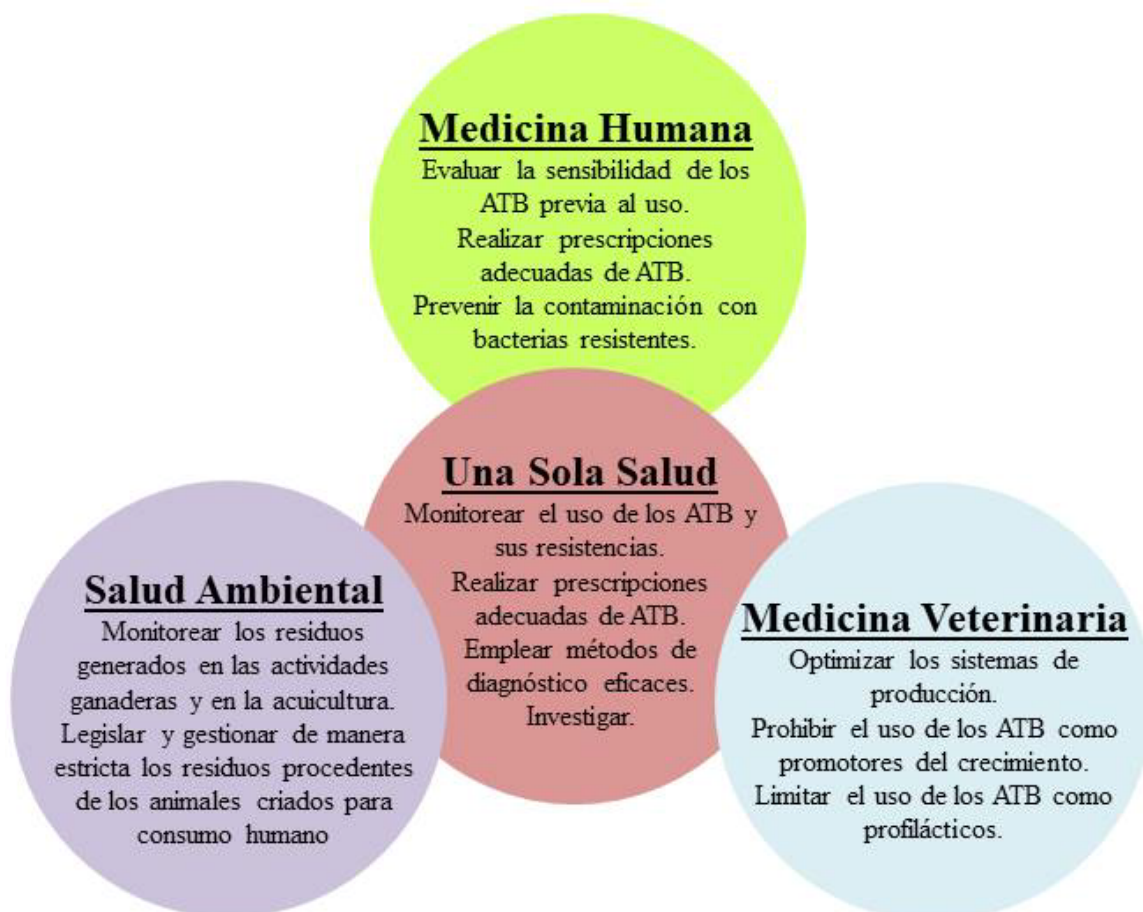


Figura 10. Medidas necesarias para controlar las RAB en animales criados para consumo humano desde una perspectiva "Una sola salud".

Con todo lo desarrollado hasta ahora, enlazado a los objetivos anteriormente descritos, es posible concluir que el uso de antibióticos en animales criados para consumo humano se relaciona con el aumento de las resistencias antibióticas bacterianas en dichos animales y en los humanos, con las fatales consecuencias que todo eso conlleva. Es muy importante continuar investigando en este campo y analizar las vías a través de las cuales los humanos adquieren esas resistencias antibióticas bacterianas para poder conocerlas, controlarlas y anticiparse a ellas.

Finalmente es importante recalcar que esto no es únicamente un problema de seguridad alimentaria o salud animal, sino que también es un problema que afecta a la salud humana y medioambiental.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica[Internet]. Madrid: SEIMC; 2014, Declaración WAAAR contra la resistencia a los antibióticos [consultado: 15 Sep 2020].
2. Organización Colegial Veterinaria Española [Internet]. Madrid: OCV; 2020, Infografía día mundial de las zoonosis [consultado: 14 Sep 2020].
3. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica[Internet]. Madrid: AEMPS; 2014, Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos [consultado: 15 Sep 2020].
4. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Estocolmo: ECDC; 2013. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals [consultado: 16 Sep 2020].
5. Palop V, Melchor A, Martínez I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria*. 2003 Jun 15; 32(1):42-7.
6. Llor C, Hernández S. Infectious disease in primary care: 1-year prospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 Ago 31; 28(4):222-6.
7. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, Huskins WC, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007 Ene 15; 44(2):159-77.
8. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2019, Lista OMS de antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana [consultado: 26 Dic 2020].
9. Organisation for Economic Co-operation and Development [Internet]. Paris: OECD; 2019, Health at a Glance [consultado: 26 Dic 2020].
10. European Medicines Agency humana [Internet]. Amsterdam: EMA; 2018, Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2016 [consultado: 21 Dic 2020].
11. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; 2017, Directrices de la OMS sobre el uso de antimicrobianos de importancia médica en animales destinados a la producción de alimentos [consultado: 15 Ago 2020].
12. Torres C, Zarazaga M. Antibióticos como promotores del crecimiento en animales. ¿Vamos por el buen camino?. *Rev Esp Quimioterapia*. 2002; 11:29-35.
13. Gimeno E. La resistencia bacteriana transmitida al hombre a través de los alimentos y el uso responsable de los antimicrobianos como moduladores de crecimiento. *Rev Esp Quimioterapia*. 2001; 26:96-98.

14. Mullin P. Antibiotic Conference, British Veterinary Poultry Association 1997 Dic 1.
15. Turnidge J. Antibiotic use in animals: prejudices, perceptions and realities. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004; 53(1):26-27. [consultado: 15 Ago 2020].
16. Committee of the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine [Internet]. Londres: HMSO, Swann Committee Report 1969.
17. Bager F. Avoparcine used as a growth promoter is associated with the occurrence of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on Danish poultry and pig farms. *Preventive veterinary medicine*. 1997; 31(1-2):95-112.
18. Johnsen PJ, Townsend JP, Bøhn T. ¿Es reversible la resistencia a los antibióticos?. *The Lancet Infectious Diseases*. 2009; 9:357-64.
19. Tartari E, Calleja N, Voss A. Antimicrobial Resistance and Infection Control. *BioMed Central*. 2015; 4:16.
20. Lekshmi M, Ammini P, Kumar S, Varela M. The Food Production Environment and the Development of Antimicrobial Resistance in Human Pathogens of Animal Origin. *Microorganisms*. 2017; 5(1): 11.
21. Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell B, Levin S, Robinson T, Teillant A, Laxminarayan R. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015 Mar 19; 112(18) 5649-5654.
22. Zhou L. Use patterns, excretion masses and contamination profiles of antibiotics in a typical swine farm, south China. *Environmental Science: Processes Impacts*. 2013; 15:802.
23. Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid [Internet]. Madrid: COVM; 2014 [consultada: 22 Ago 2020].
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 2019, Plan nacional frente a la resistencia a los antibióticos 2019-2021 [consultado: 15 Dic 2020].
25. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación [Internet]. Madrid: MAPA; 2020, Informe de las resistencias antimicrobianas en bacterias zoonóticas e indicadoras de personas, animales y alimentos en 2018 [consultado: 17 Oct 2020].
26. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [Internet]. Madrid: SEIMC; 2016, Técnicas microbiológicas de detección de microorganismos multirresistentes en animales, alimentos y muestras ambientales [consultado: 23 Nov 2020].
27. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. *Review on Antimicrobial Resistance*. 2016.
28. Sociedad Gallega de Microbiología [Internet]. Vigo: SOGAMIC; 2019, Informe SOGAMIC sobre resistencias a antimicrobianos en Galicia 2018 [consultado: 23 Sep 2020].

29. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Estocolmo: ECDC; 2019. Surveillance atlas of infectious diseases [consultado: 21 Feb 2021].
30. EFSA. Technical specifications on randomised sampling for harmonised monitoring of antimicrobial resistance in zoonotic and comensal bacteria. EFSA journal. 2014; 12:3686.
31. Mathew A, Cissell R, Liamthong S. Antibiotic resistance in bacteria associated with food animals: A United States perspective of livestock production. Foodborne Pathogens and Disease. 2007; 4:2.
32. Mayrhofer S, Paulsen P, Smulders F, Hilbert F. Antimicrobial resistance profile of five major food-borne pathogens isolated from beef, pork and poultry. 2004 Dec 1; 97(1):23-9.
33. European Food Safety Authority [Internet]. Estocolmo: EFSA; 2019. Antimicrobial resistance in Europe [consultado: 17 Sep 2020].
34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Madrid: AEMPS; 2018, Informe JIACRA España. Primer análisis integrado del consumo de antibióticos y su relación con la aparición de resistencia [consultado: 17 Dic 2020].
35. Teale C. Antimicrobial resistance and the food chain. Applied Microbiology. 2002; 92Suppl:85S-9S.
36. Zurek L, Ghosh A. Insects represent a link between food animal farm and the urban environment for antibiotic resistance traits. Applied and Environmental Microbiology. 2016; 80(12):3562-7.
37. Silbergeld E, Graham J, Price L. Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health. Annual review of public health. 2008; 29(1):151-169.
38. Founou L, Founou R, Essack S. Antibiotic resistance in the food chain: A developing country-perspective. Frontiers in Microbiology. 2016; 7.
39. Marshall B, Petrowski D, Levy S. Inter and intraspecies spread of E. coli in a farm environment in the absence of antibiotic usage. Proc. Natl. Acad. 1990; 87:6609-6613.
40. Akhtar M, Hirt H, Zurek L. Horizontal transfer of the tetracycline resistance gene tetM mediated by pCF10 among Enterococcus faecalis in the house fly (Musca domestica L.) alimentary canal. Microb. Ecol. 2009; 58:509-518.
41. Landers T, Cohen B, Wittum T, Larson E. A Review of Antibiotic Use in Food Animals: Perspective, Policy, and Potential. Public Health Report. 2012; 127(1):4-22.
42. Schrijver R, Stijnjes M, Rodríguez J, Tacconelli E, Babu N, Voss A. Review of antimicrobial resistance surveillance programmes in livestock and their meat in Europe, with a focus on antimicrobial resistance patterns in humans. Clinical Microbiology and Infection. 2017; 1-14.

43. Wanninger S, Donati M, Francesco A, Hässig M, Hoffmann K, Seth H, Marti H, Borel N. Selective Pressure Promotes Tetracycline Resistance of *Chlamydia Suis* in Fattening Pigs. *Plos One*. 2016 Nov 28; 11(11).
44. Dugan J, Rockey D, Jones L, Andersen A. Tetracycline resistance in *Chlamydia suis* mediated by genomic islands inserted into the chlamydial *inv*-like gene. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(10):3989–95.
45. Di Francesco A, Donati M, Rossi M, Pignanelli S, Shurdhi A, Baldelli. Tetracycline-resistant *Chlamydia suis* isolates in Italy. *Vet Rec*. 2008 Ago 23; 163(8):251–252.
46. Borel N, Regenscheit N, Di Francesco A, Donati M, Markov J, Masserey YI. Selection for tetracycline-resistant *Chlamydia suis* in treated pigs. *Vet Microbiol*. 2012 Abr 23; 156(1–2):143–6.
47. He T, Wang R, Liu D. Emergence of plasmid mediated high-level tigecycline resistance genes in animals and humans. *Nat Microbiol*. 2019; 4(9):1450–1456.
48. Sun C, Cui M, Zhang S, Wang H. Plasmid-mediated tigecycline-resistant gene *tet(X4)* in *Escherichia coli* from food-producing animals China, 2008–2018. *Emerg Microbes Infect*. 2019; 8(1): 1524-1527.
49. Sun J, Chen C, Cui C-Y. Plasmid-encoded *tet(X)* genes that confer high-level tigecycline resistance in *Escherichia coli*. *Nat Microbiol*. 2019; 4(9):1457–1464.
50. Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación [Internet]. Madrid: MAPA; 2020, Informe del consumo de alimentación en España [consultado: 24 Feb 2021].
51. Dang S, Bortolaia V, Tran N, Le H, Dalsgaard A. Cephalosporin-resistant *Escherichia coli* isolated from farm workers and pigs in northern Vietnam. *Med Int Health*. 2018; 23(4):415-424.
52. Food and Agriculture Organization of the United Nations [Internet]. Roma: FAO; 2021 [consultada: 25 Ene 2021].
53. Roth N, Käsbohrer A, Mayrhofer S, Zitz U, Hofacre C, Domig K. The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in *Escherichia coli*: A global overview. *Poult Sci*. 2019 Abr 1; 98(4):1791-1804.
54. Gonggrijp M, Santman I, Heuvelink A, Buter G, Schaik G, Hage J, Lam T. Prevalence and risk factors for extended-spectrum β -lactamase-and AmpC-producing *Escherichia coli* in dairy farms. *Dairy Sci*. 2016; 99(11)9001-9013.
55. Tello M, Ocejo M, Oporto B, Hurtado A. Prevalence of cefotaxime-resistant *Escherichia coli* isolated from healthy cattle and sheep in Northern Spain: phenotypic and genome-based characterization of antimicrobial susceptibility. *Appl Environ Microbiol*. 2020 Jul 20; 86(15):742-820.
56. Mayrhofer S, Paulsen P, Smulders F, Hilbert F. Antimicrobial resistance profile of five major food-borne pathogens isolated from beef, pork and poultry. *Food Microbiol*. 2004 Dic 1; 97(1):23-9.
57. Schlundt, J. New directions in foodborne disease prevention. *International Journal of Food Microbiology*. 2002; 78(2) 3-17.

58. Feierl G, Berghold C, Furnpass T, Marth E. Further increase in ciprofloxacin-resistant campylobacter jejuni, e-coli in Styria, Austria. *Clinical Microbiology and Infection*. 1999; 5(1)59–60.
59. Taylor D, Lior N. Susceptibility of Campylobacter species to nalidixic acid, enoxacin, and other DNA gyrase inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1985; 28(2)708–710.
60. Graninger W, Zedtwitz K, Laferl H, Burgmann H. Quinolones in gastrointestinal infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1996; 42(1)43–53.
61. Jong A, Stephan B, Silley P. Fluoroquinolone resistance of Escherichia coli and Salmonella from healthy livestock and poultry in the EU. *Appl Microbiology*. 2012; 112(2)239-245.
62. Jong A, Bywater R, Butty P, Deroover E, Godinho K, Klein U, Marion H, Simjee S. A pan European survey (EASSA) of antibiotic susceptibility towards human-use antibiotic drugs among zoonotic and commensal enteric bacteria isolated from healthy food producing animals. *Antimicrobial Chemotherapy*. 2009; 63(1)733–744.
63. Espitía R, Hernández M, Pacheco C. Detección de antimicrobianos en carne de bovino por método microbiológico de inhibición en placa utilizando Bacillus subtilis BGA en dos plantas de beneficio municipal del estado de Jalisco, México. Repositorio Unillanos. 2016.
64. Ruiz L, Martínez S, Gomes C, Palma N. Presencia de Enterobacteriaceae y Escherichia coli multirresistente a antimicrobianos en carne adquirida en mercados tradicionales en Lima. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2018; 35(3)353-357.
65. Redding L, Cubas F, Sammel M, Smith G, Galligan D, Levy M. The use of antibiotics on small dairy farms in rural Peru. *Vet Med*. 2014;113(2)88-95.
66. Robert F, Stanley W, Robert L. A practical approach to infectious diseases. Lippincott Williams & Wilkins. 2002.
67. Catry B, Cavaleri M, Baptiste K, Grave K, Grein K, Holm A. Use of colistin containing products within the European Union and European Economic Area (EU/EEA): development of resistance in animals and possible impact on human and animal health. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015; 46(3):297-306.
68. Quesada A, Porrero M, Téllez S, Palomo G. Polymorphism of genes encoding PmrAB in colistin-resistant strains of Escherichia coli and Salmonella enterica isolated from poultry and swine. *Antimicrobial Chemotherapy*. 2015; 70(1):71-74.
69. Liu Y, Wang Y, Walsh T, Yi L, Zhang R, Spencer J. Emergence of plasmid mediated colistin resistance mechanism mcr-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016; 16(2):161-168.
70. Hasman H, Hammerum A, Hansen F, Hendriksen R, Olesen B, Agersø Y, Zankari E. Detection of mcr-1 encoding plasmid-mediated colistin-resistant Escherichia

-
- coli isolates from human bloodstream infection and imported chicken meat, Denmark 2015. *Euro Surveill.* 2015; 20(49).
71. Tong P, Sun Y, Ji X, Du X, Guo X, Liu J. Characterization of antimicrobial resistance and extended-spectrum β -lactamase genes in *Escherichia coli* isolated from chickens. *Foodborne Pathog Dis.* 2015; 12(4):345-52.
 72. Xu G, An W, Wang H, Zhang X. Prevalence and characteristics of extended-spectrum β -lactamase genes in *Escherichia coli* isolated from piglets with post-weaning diarrhoea in Heilongjiang province, China. *Front Microbiol.* 2015; 6:1103.
 73. Xavier B, Lammens C, Ruhel R, Kumar-Singh S, Butaye P, Goossens H. Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium, June 2016. *Eurosurveillance.* 2016; 21(27).
 74. Burow E, Simoneit C, Tenhagen B. Oral antimicrobials increase antimicrobial resistance in porcine *E. coli* a systematic review. *Prev Vet Med.* 2014; 113:364–75.
 75. Herrero A, Zachariassen C, Hansen M. Apramycin treatment affects selection and spread of a multidrug-resistant *Escherichia coli* strain able to colonize the human gut in the intestinal microbiota of pigs. *Vet Res.* 2016; 47:1–10.