



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

PRESENCIA DE BACTERIAS RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS EN LOS ALIMENTOS

Autor

Nicoleta Nastase

Director

Sara Malo Fumanal

Facultad de Veterinaria

2015

DATOS PERSONALES

Apellidos: Nastase

Nombre: Nicoleta

DNI: X8989439G

Dirección: C/ Gascón y Marín, nº1, 4ºD. 50002 - Zaragoza

Teléfono: 677100453

Correo electrónico: nicole.nastase93@gmail.com

ÍNDICE

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
 - 2.1.MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS
 - 2.2.UTILIZACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS
 - 2.3.RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS
 - 2.4.ESTRATEGIAS DE MEJORA DEL USO DE ANTIBIÓTICOS
 - 2.4.1. PROGRAMAS Y SISTEMAS DE VIGILANCIA DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS Y DE RESISTENCIAS BACTERIANAS
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS
4. METODOLOGÍA
 - 4.1.FUENTES BIBLIOGRÁFICAS
 - 4.2.ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN
5. RESULTADOS
 - 5.1.RESULTADOS OBTENIDOS
 - 5.2.DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS
 - 5.3.PROPUESTAS DE MEDIDAS PARA MEJORAR LA SITUACIÓN
6. DISCUSIÓN
 - 6.1.LIMITACIONES
7. CONCLUSIONES
8. APORTACIONES Y VALORACIÓN DE LA ASIGNATURA
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREVIATURAS

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina
DNA	Ácido desoxirribonucléico
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EFSA	European Food Safety Authority
EMA	European Medicines Agency
ESAC-Net	European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network
ESBL	Extended spectrum beta-lactamase
ESVAC	European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption
FWD-Net	Food and Waterborne Diseases and Zoonoses
IBECS	Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud
LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NARMS	National Antimicrobial Resistance Monitoring System
OMS	Organización Mundial de la Salud
Red VAV	Red de Vigilancia Veterinaria de Resistencias a Antimicrobianos
REVERA	Red Española para la Vigilancia y el Estudio de la Resistencia a Antibióticos

1. RESUMEN

La resistencia bacteriana a los antibióticos ha adquirido un alcance mundial. La gravedad de las consecuencias, tanto a nivel humano como veterinario, de no disponer de antibióticos para tratar enfermedades infecciosas graves, ha hecho que esta problemática sea altamente importante. Ya se conoce que un uso irracional de los antibióticos puede tener como consecuencia la aparición de resistencias en los microorganismos a dichos fármacos, por lo que es necesario conocer su presencia en los distintos ecosistemas, para así tomar las medidas apropiadas para minimizar su impacto.

Este Trabajo Fin de Grado tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica sobre la presencia de las bacterias resistentes a los antibióticos de uso humano en los alimentos, así como proponer actuaciones a realizar en el ámbito de la producción de alimentos, en base a los resultados obtenidos.

Para conseguir este objetivo, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las bases de datos de Medline, IBECS y LILACS. Se han revisado un total de 12 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. Los resultados de estos estudios han mostrado la frecuente presencia de microorganismos resistentes a los antibióticos en alimentos de consumo humano. En general, se ha observado que los gérmenes resistentes se dan sobre todo en carnes, y los antibióticos a los que mayores niveles de resistencia presentan los microorganismos son los betalactámicos, los aminoglucósidos, las quinolonas, las tetraciclinas y los macrólidos.

Asimismo, se han propuesto algunas medidas de mejora, como por ejemplo: realizar un seguimiento del consumo de antibióticos y de las resistencias bacterianas, mejorar la prevención de enfermedades en la cría de animales, mantener unas buenas prácticas a lo largo de la cadena alimentaria e indagar en nuevas vías de financiación para el desarrollo de nuevos antibióticos.

ABSTRACT

Bacterial antibiotic resistance has acquired a global reach. The severity of the consequences, both at human level and veterinary, of not having antibiotics to treat serious infectious diseases, has made this problematic be highly important. It is known that an irrational use of antibiotics may result in the emergence of resistance in

microorganisms to these drugs, so it is necessary to know its presence in the different ecosystems, to take appropriate measures to minimize its impact.

This final project aims to conduct a literature review on the presence of bacterial antibiotic resistance in food, and to propose measures based on the obtained results.

To achieve this objective, a literature search on the databases Medline, LILACS and IBECS has been done. A total of 12 studies meeting the inclusion criteria were reviewed. The analysis of these studies has shown the frequent presence of bacteria resistant to antibiotics in human food. In general it was observed that resistant germs occur mainly in meat, and antibiotics resistance levels were higher for the betalactams, aminoglycosides, quinolones, tetracyclines and macrolides.

Also, some improvement measures have been proposed, for example: monitoring consumption of antibiotics and bacterial resistance, improving the prevention of diseases in animal husbandry, maintaining good practices along the food chain and investigating new funding for the development of new antibiotics.

2. INTRODUCCIÓN

Un antibiótico es un compuesto químico que presenta un mecanismo de acción capaz de paralizar el desarrollo de los microorganismos, por su acción bacteriostática, o de causar la muerte de ellos, por su acción bactericida¹. Ciertos microorganismos sintetizan los antibióticos cuando se activa su metabolismo secundario, es decir, cuando se encuentran en condiciones que ponen en peligro su supervivencia. A partir de estas sustancias, la industria ha desarrollado compuestos sintéticos, para mejorar de esta manera su disponibilidad y actividad.

Los antibióticos son los fármacos utilizados en el tratamiento y la prevención de las infecciones de etiología bacteriana, tanto en humanos como en veterinaria, y en menor medida, en agricultura.

El hallazgo del primer antibiótico revolucionó el campo de la medicina, y supuso un gran avance en la salud pública de las poblaciones, aumentando la esperanza de vida. En 1928 Alexander Fleming descubrió accidentalmente la penicilina. Mientras estaba realizando unos experimentos, Fleming observó que su cultivo de bacterias (*Staphylococcus aureus*)

había sido destruido por un hongo perteneciente al género *Penicillium* que contaminaba las placas. En 1939, Howard Florey y Ernst Chain desarrollaron métodos para analizar la penicilina y para producirla a gran escala, ya que se conocía que las enfermedades infecciosas causaban un gran número de muertes entre los soldados. Al finalizar la Segunda Guerra Mundial ya se utilizaban grandes cantidades de penicilina, tanto a nivel militar como civil².

A partir de este hallazgo, sucede el descubrimiento de una gran variedad de antibióticos pertenecientes a distintas familias.

Sin embargo, su elevada e inadecuada utilización ha dado lugar al desarrollo de resistencias, que se define como la capacidad de una bacteria de sobrevivir a una dosis de antibiótico que a otras bacterias de su misma especie mataría³. De hecho, tres años después del inicio del uso clínico de la penicilina, ya se detectaron cepas de estafilococos resistentes, y hoy en día, más del 90 % de las cepas de *Staphylococcus aureus* son resistentes a la penicilina¹.

2.1.MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

Una infección requiere la administración de un antibiótico que tenga una actividad específica frente al agente responsable. Estos antibióticos se clasifican en función de su estructura química, su espectro de acción (las especies bacterianas sobre las que puede actuar), su efecto antimicrobiano (bacteriostático o bactericida) y su mecanismo de acción⁴.

En función del mecanismo de acción, los antibióticos se pueden clasificar en antibióticos que alteran la síntesis de la pared celular del microorganismo (como es el caso de las cefalosporinas), antibióticos que interfieren en la síntesis de ácidos nucleicos (como por ejemplo las quinolonas), antibióticos que inhiben la permeabilidad de la membrana plasmática (por ejemplo los macrólidos), antibióticos que inhiben las vías metabólicas (como es el caso de las sulfamidas) y, por último, antibióticos que inhiben la síntesis proteica (como por ejemplo las tetraciclinas)⁵.

2.2. UTILIZACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

Según un informe de la European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) y European Medicines Agency (EMA) en 2012, 3400 y 7982 toneladas de antibióticos fueron vendidas para uso en humanos y animales productores de alimentos, respectivamente⁶. Dentro de este total de ventas de antibióticos, encontramos mucha dispersión entre los países (Figura 1):

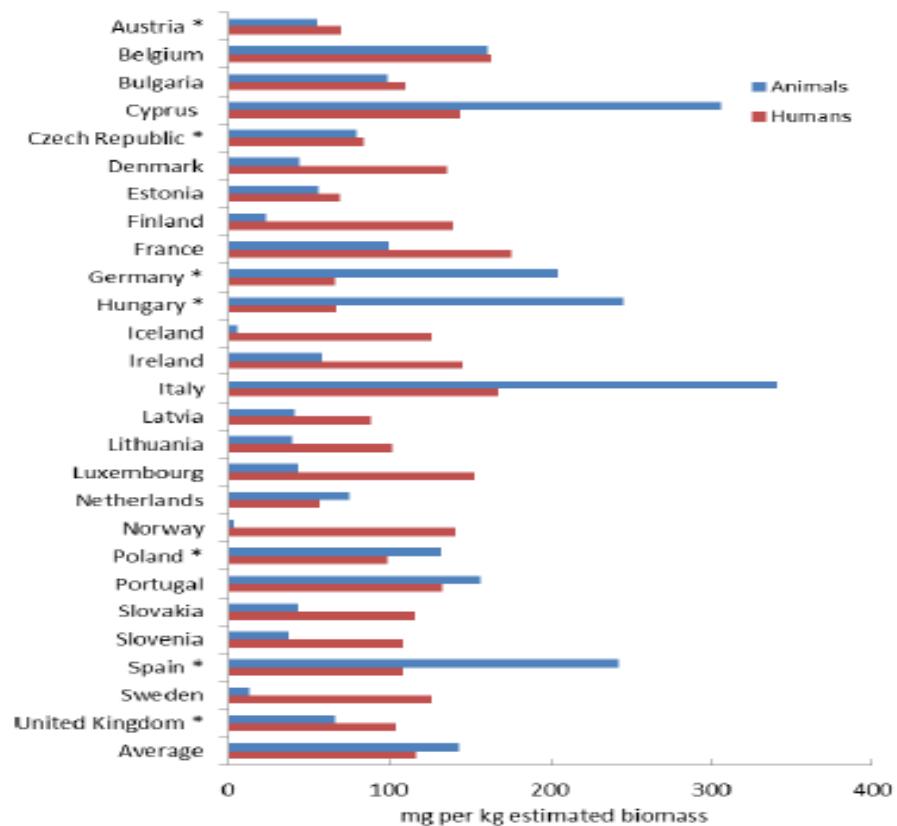


Figura 1. Comparación del consumo de antimicrobianos en humanos y animales productores de alimentos por país en los 26 países europeos en 2012⁶

En España, dentro de los antibióticos con mayores niveles de ventas a nivel veterinario, podemos encontrar las tetraciclinas, las penicilinas y las polimixinas⁷.

Los antibióticos se utilizan tanto en medicina humana como en veterinaria con dos finalidades: terapéuticas (tratamiento de infecciones) y profilácticas (uso preventivo para evitar el desarrollo de infecciones).

A nivel veterinario, se utilizaron como promotores de crecimiento en animales, desde la década de los cincuenta, ya que se observó que unas dosis subterapéuticas incrementaban la producción de los animales de abasto. A finales de los años sesenta, surgieron las primeras teorías sobre la relación entre el incremento de la resistencia y el uso de los antibióticos como promotores de crecimiento, y ya a finales de los noventa se comenzaron a prohibir algunos antibióticos, hasta que en 2006 se prohibió el uso de antibióticos con este fin en la Unión Europea.

En general, la asimilación de estas sustancias es baja, eliminándose por heces y orina, y por ello se detectan en las excretas a nivel de mg/kg. El empleo de los estiércoles animales como fertilizantes, práctica agrícola común, favorece la incorporación de estos residuos a los campos agrarios⁸.

Aunque el uso excesivo de antibióticos en la medicina humana sea la causa principal de las elevadas tasas de resistencia a los antibióticos, la sobreutilización y mal uso de los antibióticos en la producción animal intensiva es también un factor importante, conllevando un riesgo para la salud significativo. Un uso inadecuado de antibióticos favorece el crecimiento de bacterias resistentes a antibióticos tales como *Campylobacter*, *Salmonella* y *Escherichia coli*, por lo que es más difícil tratar las intoxicaciones alimentarias u otras infecciones causadas por estas bacterias. Además, contribuye a la propagación de los genes de resistencia y a la aparición de nuevas cepas de bacterias multirresistentes que se pueden transmitir a la población humana a través del contacto con animales o alimentos⁹.

2.3. RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

Los problemas vinculados a la resistencia a los antibióticos están intrínsecamente relacionados con el uso de estos fármacos en cualquier entorno, incluyendo los usos no humanos y humanos. Estas bacterias resistentes no son destruidas durante un tratamiento normal, por lo que es necesario el uso de otros antibióticos generalmente más caros y de mayor prolongación para su uso.

En los orígenes, la resistencia microbiana quedaba restringida al entorno hospitalario, pero debido a diversas malas prácticas como el déficit de higiene y/o el inadecuado uso de antibióticos en la atención primaria, la presencia de bacterias patógenas resistentes a los antibióticos se ha convertido en un problema de mayor amplitud.

La resistencia a los antibióticos es un problema mundial creciente. Sin embargo, se trata de un fenómeno biológico evolutivo natural. Cada vez que un antibiótico se utiliza para tratar una infección, hay un riesgo de que éste seleccione las bacterias que son resistentes. Estas bacterias resistentes tendrán la posibilidad de extenderse a otros pacientes, lo que es especialmente relevante dentro de los hospitales. Por lo tanto, el aumento de los niveles de resistencia a un antibiótico es una consecuencia inevitable de su uso, aunque este incremento puede minimizarse.

Existen dos tipos de resistencia, natural y adquirida¹⁰. La resistencia natural o intrínseca es una propiedad específica de algunas bacterias. En el caso de la resistencia natural todas las bacterias de la misma especie son resistentes a algunas familias de antibióticos. Este tipo de resistencia puede ser la consecuencia de la dificultad del antibiótico de atravesar la membrana de la bacteria o la presencia de mecanismos (como por ejemplo los enzimas) que inhiben o eliminan el antibiótico. La resistencia adquirida sin embargo, se produce a través de mutaciones (cambios en la secuencia de bases de cromosoma) y por la trasmisión de material genético extracromosómico procedente de otras bacterias.

Las bacterias han desarrollado varios mecanismos para resistir la acción de los antibióticos¹¹. La adquisición de resistencia puede tener su procedencia a nivel cromosómico, puede deberse a la adquisición de plásmidos específicos, o a la transducción de partículas virales con el gen respectivo (bacteriófagos). El primer mecanismo, la mutación cromosómica, es el cambio de un gen determinado en la bacteria, lo que le puede conferir la capacidad de resistir a un antibiótico al cual previamente era sensible. Los genes son bastante estables, por lo tanto las mutaciones son poco frecuentes. El segundo mecanismo de resistencia a antibióticos es la adquisición de plásmidos específicos, que son material genético extracromosómico, con factores de resistencia, potencialmente transferibles entre bacterias de géneros diferentes o similares. Esto se logra mediante el mecanismo conocido como conjugación, durante el cual, el ácido desoxirribonucléico bacteriano (DNA), es transferido de célula a célula. El tercer mecanismo es la transducción mediante bacteriófagos. Los fagos son partículas virales que actúan como vectores de genes, que contienen información para la adquisición de resistencia a antimicrobianos entre las bacterias. Durante la replicación del DNA viral en el interior de la bacteria, los portadores de resistencia se incorporan al genoma del virus, pudiendo ser transferidos a otra bacteria.

Cuando los microorganismos patógenos se vuelven resistentes a los antibióticos, pueden constituir un riesgo para la salud humana como consecuencia del potencial fallo del tratamiento, la pérdida de opciones terapéuticas, mayor periodo de hospitalización, aumento de la severidad de la enfermedad y una mayor tasa de mortalidad. Todo ello conlleva un aumento de los costes sanitarios y sociales. La Comisión Europea estima que cada año 25000 pacientes mueren en la Unión Europea por una infección causada por microorganismos resistentes, suponiendo unos costes sanitarios adicionales de al menos 1,5 millones de euros al año¹².

Se han descrito varias fuentes importantes de bacterias resistentes a los antibióticos: el entorno ambulatorio y el hospitalario, debido al uso extendido de los mismos, la agricultura, la ganadería, la acuicultura, el tratamiento de las aguas residuales y el saneamiento de residuos humanos y animales. Además, existe un continuo intercambio de bacterias resistentes entre dichas fuentes. Un claro ejemplo es de animales a personas, mediante un contacto directo con los cuerpos o heces de animales infectados (como ocurre en el trabajo en una granja), mediante el consumo de alimentos contaminados con bacterias resistentes, o a través del medio ambiente, ya que las bacterias resistentes pueden ser transferidas mediante el agua, suelo y aire. Por otro lado, debido a la globalización que existe, se produce un flujo continuo de personas que viajan, animales, o incluso alimentos, lo que incrementa considerablemente la probabilidad de intercambio de bacterias resistentes y genes de resistencia (Figura 2).

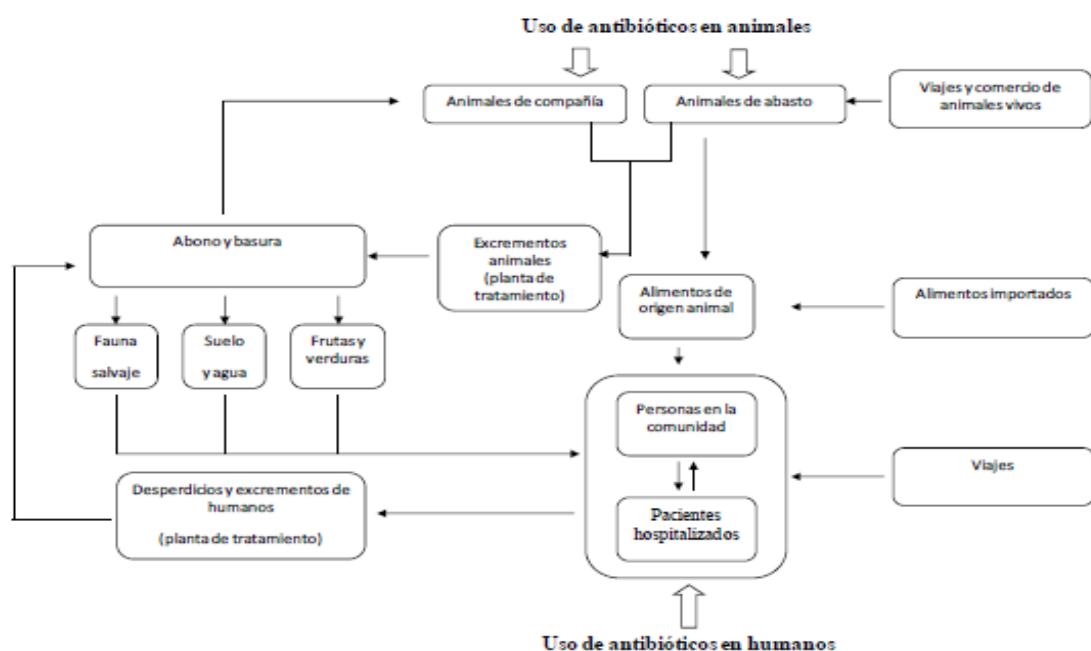


Figura 2. Posibles fuentes de bacterias resistentes y genes de resistencia¹³

Las relaciones entre el consumo de antibióticos y la aparición de resistencias bacterianas se han estudiado desde hace años con gran interés. Dichas vínculos se han puesto de manifiesto en numerosos trabajos, tanto en el ámbito hospitalario como en el extrahospitalario. Sin embargo, esta relación es compleja y con frecuencia condicionada por otros factores.

Por todo ello, es necesario establecer estrategias frente a la resistencia a los antibióticos, para minimizar su impacto sobre la salud de las poblaciones.

2.4. ESTRATEGIAS DE MEJORA DEL USO DE ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos utilizados en animales con frecuencia son los mismos o muy similares a los utilizados en humanos. Por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una lista de antibióticos de importancia crítica (*Critically Important Antimicrobials*)¹⁴, donde se incluyen aquellos antibióticos cuya pérdida de eficacia tendría un grave impacto en la salud humana, de forma que se haga un uso racional de los mismos.

Dentro de esta lista, los antibióticos se priorizan según varios aspectos: el primero es que el antibiótico sea el único o uno de una lista limitada de antibióticos disponibles que se puedan usar para el tratamiento de enfermedades graves; para ello, los antibióticos se ordenan en función del número de personas que sufren esa enfermedad y de la frecuencia de uso de ese antibiótico. La utilidad de los antibióticos que son los únicos o entre los pocos que se pueden utilizar para tratar enfermedades infecciosas graves, se debe preservar, ya que, si no se tratan, estas enfermedades pueden llevar a la muerte. El segundo criterio utilizado para priorizar es que ese antibiótico se utilice para tratar enfermedades causadas por microorganismos que se sabe que se transmiten con facilidad a los humanos y que puede adquirir genes de resistencia. Los antibióticos que reúnen todas estas características son las fluoroquinolonas, las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, los macrólidos y los glicopéptidos.

La lucha frente a las resistencias bacterianas ha estado basada además, durante los últimos años, en algunas estrategias que se enumeran a continuación. Se han llevado a cabo programas de concienciación a todos los niveles (personal sanitario, pacientes, etc.), y desde el año 2006 se están realizando campañas en toda la Unión Europea, declarándose

el día 18 de noviembre como el Día Europeo para el Uso Prudente de los Antimicrobianos. Algunos países de otros continentes también se están sumando a esta iniciativa con la idea de poderlo convertir en el día mundial de concienciación de este problema. Asimismo, la OMS y la Comisión Europea han implementado una iniciativa para el desarrollo de 10 nuevos antibióticos para el 2020 (Iniciativa 10x20)¹⁵.

También es destacable, entre las acciones llevadas a cabo, el establecimiento de planes de vigilancia de la utilización de antibióticos, las campañas centradas en educar a no utilizar los antibióticos más importantes a nivel humano en veterinaria, o la introducción del concepto de uso prudente de los antibióticos, tanto en medicina humana como en veterinaria.

A nivel veterinario también se han propuesto una serie de medidas, cuyo objetivo es reducir la resistencia antimicrobiana. Algunas de estas medidas son la obligatoriedad de prescribir recetas médicas para todos los antibióticos, prohibir la utilización de los promotores de crecimiento, el desarrollo de un sistema de vigilancia del uso de antibióticos y de resistencias bacterianas, así como la elaboración de guías dirigidas a los veterinarios, para apoyar y facilitar el uso adecuado de los antibióticos.

2.4.1. PROGRAMAS Y SISTEMAS DE VIGILANCIA DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS Y DE RESISTENCIAS BACTERIANAS

Se han establecido algunos programas de vigilancia y seguimiento del consumo de antibióticos y de resistencias bacterianas, tanto a nivel humano como veterinario¹⁶.

En el ámbito humano, el consumo de antibióticos en atención primaria y a nivel hospitalario en la Unión Europea se controla a través de la red European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network (ESAC-Net), dependiente del ECDC. La mayoría de los países presentan los datos sobre el consumo total, aunque un tercio de los países aportan únicamente datos de reembolso, como es el caso de España. Para la vigilancia veterinaria de consumo de antibióticos, los datos se recogen a través del proyecto European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC), que recoge los datos anuales de consumo de medicamentos veterinarios de 26 países de la Unión Europea. En el caso español, en el que el control de la distribución y el uso de antimicrobianos se realiza por las autoridades competentes (comunidades autónomas), la

recogida de los datos se realiza por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con la colaboración de la Red de Vigilancia Veterinaria de Resistencias a Antimicrobianos (Red VAV), con la información suministrada por las industrias farmacéuticas del sector de medicamentos veterinarios.

La vigilancia de la presencia de bacterias resistentes a los antibióticos es necesario para conocer las tendencias, así como para saber la efectividad de las intervenciones llevadas a cabo. En el ámbito humano, la recogida de datos se realiza a través de la red Food and Waterborne Diseases and Zoonoses (FWD-Net) y European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). FWD-Net recopila datos de resistencia de patógenos de transmisión a través de alimentos y agua, como por ejemplo *Campylobacter spp.*, *Salmonella spp.* y *Escherichia coli*. Los países participantes, entre los que se encuentra España, presentan periódicamente sus datos al ECDC. Los datos de resistencia se publican además en el Informe de la EFSA / ECDC sobre la resistencia antimicrobiana en bacterias obtenidas de humanos, animales productores de alimentos y alimentos. En España, existe la Red Española para la Vigilancia y el Estudio de la Resistencia a Antibióticos (REVERA), coordinada desde el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, y actúa como sub-red española de EARS. Respecto a la vigilancia veterinaria de resistencia a los antimicrobianos en España, se utiliza la Red VAV.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Teniendo en cuenta lo expuesto, en cuanto a la gravedad que supone no disponer de antibióticos para tratar enfermedades infecciosas graves y el alcance de esta problemática, tanto a nivel hospitalario, de salud pública, como a nivel de la industria alimentaria, se ha propuesto el desarrollo de este Trabajo Fin de Grado, con el fin de aumentar el conocimiento sobre la presencia de bacterias resistentes en la cadena alimentaria y poder proporcionar unas medidas adecuadas a la situación actual.

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es realizar una revisión bibliográfica sobre la presencia de las bacterias resistentes a los antibióticos de uso humano en los alimentos, así como proponer actuaciones a realizar en el ámbito de la producción de alimentos, en base a los resultados obtenidos.

4. METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de artículos científicos.

4.1. FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

Las bases de datos consultadas han sido: Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LÍLACS) y Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline).

IBECS es una base de datos que ofrece referencias bibliográficas y resúmenes de artículos, elaborada por el Instituto de Salud Carlos III en colaboración con BIREME (Biblioteca Regional de Medicina).

LILACS es una base de datos regional, donde participan más de 600 Centros Cooperantes pertenecientes a 37 países de América Latina y el Caribe.

Medline es una base de datos de literatura internacional producida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, que contiene referencias bibliográficas y resúmenes de más de 4000 revistas.

4.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en las fuentes descritas.

La búsqueda en la base de datos IBECS se ha realizado siguiendo las estrategias detalladas en la Tabla 1:

1º	resistencia [Palabras] and salmonella [Palabras] and alimento [Palabras]
2º	resistencia [Palabras] and salmonella [Palabras] and animal [Palabras]
3º	resistencia [Palabras] and campylobacter [Palabras] and animal [Palabras]
4º	resistencia [Palabras] and campylobacter [Palabras] and alimento [Palabras]
5º	resistencia [Palabras] and clostridium [Palabras] and animal [Palabras]
6º	resistencia [Palabras] and clostridium [Palabras] and alimento [Palabras]
7º	resistencia [Palabras] and Escherichia coli [Palabras] and alimento [Palabras]
8º	resistencia [Palabras] and Escherichia coli [Palabras] and animal [Palabras]

9º	resistencia [Palabras] and <i>Staphylococcus aureus</i> [Palabras] and animal [Palabras]
10º	resistencia [Palabras] and <i>Enterococcus</i> [Palabras] and alimento [Palabras]
11º	resistencia [Palabras] and <i>Enterococcus</i> [Palabras] and animal [Palabras]
12º	resistencia [Palabras] and <i>Pseudomona aeruginosa</i> [Palabras] and animal [Palabras]
13º	resistencia [Palabras] and <i>Pseudomona aeruginosa</i> [Palabras] and alimento [Palabras]
14º	resistencia [Palabras] and <i>Klebsiella pneumoniae</i> [Palabras] and alimento [Palabras]
15º	resistencia [Palabras] and <i>Klebsiella pneumoniae</i> [Palabras] and animal [Palabras]
16º	resistencia [Palabras] and <i>Streptococcus</i> [Palabras] and animal [Palabras]
17º	resistencia [Palabras] and <i>Streptococcus</i> [Palabras] and alimento [Palabras]

Tabla 1. Estrategia de búsqueda: IBECS

Para la búsqueda en LILACS y Medline se utilizaron operadores booleanos que unen los términos que definen el tema de esta revisión.

La búsqueda en la base de datos LILACS se ha llevado a cabo utilizando las siguientes estrategias (Tabla 2):

1º	(tw:(resistencia)) AND (tw:(antibiótico)) AND (tw:(alimento)) AND (tw:(<i>Eschericha coli</i>)) OR (tw:(<i>Staphylococcus aureus</i>)) OR (tw:(<i>Pseudomona aeruginosa</i>)) OR (tw:(<i>Klebsiella pneumoniae</i>)) OR (tw:(<i>Salmonella</i>)) OR (tw:(<i>Campylobacter</i>)) OR (tw:(<i>Clostridium</i>)) OR (tw:(<i>Enterococcus</i>)) OR (tw:(<i>Streptococcus</i>)))
2º	(tw:(resistencia)) AND (tw:(antibiótico)) AND (tw:(animal)) AND (tw:(<i>Eschericha coli</i>)) OR (tw:(<i>Staphylococcus aureus</i>)) OR (tw:(<i>Pseudomona aeruginosa</i>)) OR (tw:(<i>Klebsiella pneumoniae</i>)) OR (tw:(<i>Salmonella</i>)) OR (tw:(<i>Campylobacter</i>)) OR (tw:(<i>Clostridium</i>)) OR (tw:(<i>Enterococcus</i>)) OR (tw:(<i>Streptococcus</i>)))

Tabla 2. Estrategia de búsqueda: LILACS

Referido a la base de datos Medline, se ha realizado una primera búsqueda, que se detalla en la Tabla 3. Sin embargo, se ha decidido restringir la búsqueda añadiendo otro criterio, que es seleccionar solamente aquellos trabajos que contengan en alguna parte del mismo la palabra “Europe” (Tabla 4).

```
"Drug Resistance"[Mesh] AND ("Escherichia coli"[Mesh] OR "Staphylococcus aureus"[Mesh] OR "Pseudomonas aeruginosa"[Mesh] OR "Klebsiella pneumoniae"[Mesh] OR "Salmonella"[Mesh] OR "Campylobacter"[Mesh] OR "Clostridium"[Mesh] OR "Enterococcus"[Mesh] OR "Streptococcus"[Mesh]) AND ("Food"[Mesh] OR "Human food"[All Fields]) AND ("2005/07/04"[PDAT] : "2015/07/01"[PDAT]) AND (English[lang] OR Spanish[lang])
```

Tabla 3. Estrategia de búsqueda: Medline

```
"Drug Resistance"[Mesh] AND ("Escherichia coli"[Mesh] OR "Staphylococcus aureus"[Mesh] OR "Pseudomonas aeruginosa"[Mesh] OR "Klebsiella pneumoniae"[Mesh] OR "Salmonella"[Mesh] OR "Campylobacter"[Mesh] OR "Clostridium"[Mesh] OR "Enterococcus"[Mesh] OR "Streptococcus"[Mesh]) AND ("Food"[Mesh] OR "Human food"[All Fields]) AND ("2005/07/04"[PDAT] : "2015/07/01"[PDAT]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND "Europe"[All fields]
```

Tabla 4. Estrategia de búsqueda: Medline

En la revisión se han considerado aquellos artículos que cumplen los criterios de búsqueda (redactados en inglés o español, cuya fecha de publicación esté comprendida entre los años 2005 y 2015), y también algunos artículos que habían sido seleccionados previamente por estar relacionados con el tema de estudio (búsqueda manual).

Una vez realizada la búsqueda, la selección de artículos se ha ejecutado revisando el título y el resumen, y a continuación se han descartado aquellos estudios que no han resultado relevantes por no estar relacionados directamente con el tema de estudio, así como los duplicados. Posteriormente, aquellos artículos que se han considerado adecuados se han revisado a texto completo. En último lugar, se han revisado las referencias bibliográficas de los trabajos elegidos y de los no incluidos en la revisión pero que previamente se habían considerado de interés, seleccionando aquéllos considerados relevantes (búsqueda inversa).

5. RESULTADOS

5.1. RESULTADOS OBTENIDOS

Los resultados obtenidos en la estrategia de búsqueda fueron: 10 artículos para la base de datos Ibecs, 37 artículos para la base de datos Lilacs, 1103 y 18 para Medline, con y sin el criterio de búsqueda “Europe” y 2 artículos obtenidos mediante búsquedas manuales. De esta manera, se obtuvieron un total de 67 artículos considerados de interés. De ellos, se eliminaron 5 que no cumplían los criterios de búsqueda. A continuación, se eliminaron 7 duplicados y 14 que no eran relevantes al leer su título y resumen. De esta manera, 41 estudios se revisaron a texto completo. Se eliminaron 39 artículos de los 41, y se incluyeron otros 10 obtenidos mediante búsqueda inversa. Tras realizar esta selección, 12 artículos se incluyeron en la revisión.

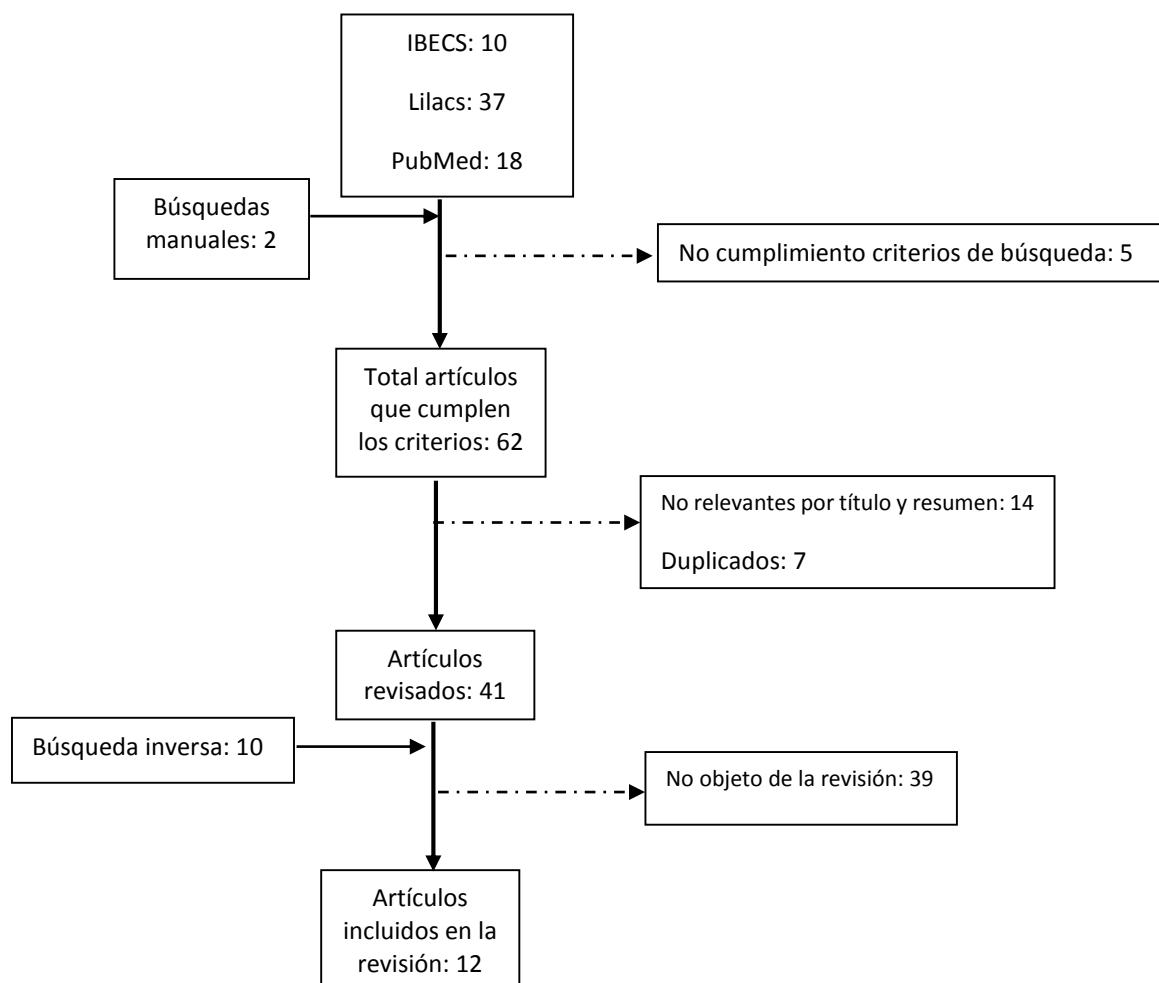


Figura 3. Resultados obtenidos con la estrategia de búsqueda

5.2. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

A continuación se resumen las principales características de los estudios seleccionados tras la búsqueda realizada (Tabla 5):

MICROORGANISMO	ESTUDIO	ANTIBIÓTICO	ALIMENTO
<i>Staphylococcus aureus</i>	De Boer et al. ²²	Meticilina	Vacuno, ovino pollo, pavo, caza
	Pesavento et al. ²³	Ampicilina, oxacilina	Cerdo, pollo, vacuno
	Van Loo et al. ²⁴	Meticilina	Vacuno, cerdo
<i>Escherichia coli</i>	Warren et al. ²⁵	Quinolonas	Pollo
	Egea et al. ²⁶	Quinolonas	Pollo, pavo
<i>Salmonella</i>	Nógrády et al. ²⁷	Ácido nalidíxico, estreptomicina, sulfonamidas, tetraciclinas	Pollo
	Miko et al. ²⁸	Sulfametoxazol, estreptomicina, tetraciclina, ampicilina, cloranfenicol, espectinomicina	Vacuno, pollo, cerdo, pavo, huevos, productos cárnicos, dulces, cereales, vegetales
<i>Clostridium difficile</i>	Rodriguez et al. ²⁹	Moxifloxacino, eritromicina	Vacuno, cerdo
<i>Enterococcus spp.</i>	Pesavento et al. ³⁰	Gentamicina, tetraciclinas, ampicilina, penicilina	Vacuno, cerdo, pollo, ensaladas, jamón, queso
	Valenzuela et al. ³¹	Nitrofurantoina, eritromicina, rifampicina	Pescado crudo y congelado, moluscos

	Cariolato et al. ³²	Tetraciclinas, estreptomicina, eritromicina, norfloxacino, cloramfenicol, gentamicina, ampicilina, vancomicina, penicilina	Leche, queso, starters naturales
	Miranda et al. ³³	Ampicillina, cloramfenicol, doxiciclina, ciprofloxacino, eritromicina, vancomicina	Pollo, pavo

Tabla 5. Descripción de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica

Se describen a continuación de forma más amplia los resultados obtenidos:

En cuanto a *Staphylococcus aureus*, se encontraron tres estudios, que analizaban su resistencia a la meticilina (MRSA) en muestras de carnes de distintas especies:

- De Boer et al.²²: Se analizaron 2217 muestras de carne de vacuno, cerdo, ovino, pollo, pavo y caza, tanto fresca, como picada y en forma de preparados cárnicos, procedentes del comercio al por menor de los Países Bajos. Se detectó MRSA en 11,9 % de las muestras. Dentro de las mismas, las muestras de carne de pollo, pavo y vacuno mostraron el mayor porcentaje de prevalencia de MRSA. El estudio no encontró ninguna relación entre los distintos tipos de cortes y la prevalencia de MRSA. Además, las muestras de carnes procedentes de animales que no recibieron un tratamiento con promotores de crecimiento mostraron una menor prevalencia de MRSA que las muestras procedentes de animales en las que sí se utilizaron promotores, lo que sugiere una posible asociación entre el uso de antibióticos y la diseminación de MRSA.

- Pesavento et al.²³: En este estudio se analizaron muestras de carne cruda de vacuno, pollo y cerdo procedente de carnicerías y supermercados de Italia. Se encontró una alta prevalencia *Staphylococcus aureus* resistente a ampicilina en todas las muestras (42,86 %), y una alta prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la oxacilina en pollo. Sin embargo, en ninguna muestra se detectó resistencia a meticilina. También se detectó que el 30,95 % de las cepas de *Staphylococcus aureus* eran multirresistentes (resistentes al menos a tres antibióticos, de los 12 analizados).
- Van Loo et al.²⁴: En este estudio se analizaron 79 muestras de carne cruda de cerdo y vacuno procedentes de carnicerías y supermercados de los Países Bajos. Solamente en el 2,5 % de las muestras se detectó MRSA. Se destacó que, aunque se encontró en un porcentaje bajo, MRSA puede ser una amenaza para los manipuladores de alimentos.

Los estudios encontrados sobre *Escherichia coli*, analizan muestras de carne, y se centran sobre todo en encontrar *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (ESBL).

- Warren et al.²⁵: En este estudio se analizaron 129 muestras de filetes de carne de pollo frescos y congelados, tanto de producción nacional como importados, procedentes de distintos puntos de venta del Reino Unido. Se detectó *Escherichia coli* ESBL resistente a las quinolonas en el 40 % de las muestras que eran importadas de Brasil.
- Egea et al.²⁶: Este estudio comparó la prevalencia de la resistencia de *Escherichia coli* en 2007 y en 2010. Se analizaron 30 muestras de filetes de carne de pollo y pavo, procedentes de supermercados españoles. Se detectó *Escherichia coli* ESBL en el 93,3 % de las muestras, un nivel superior al detectado en 2007 (62,5 %).

En cuanto a *Salmonella*, se encontraron dos artículos, uno que trata sobre *Salmonella infantis*, y otro sobre *Salmonella enterica*.

- Nógrády et al.²⁷: este estudio investigó la propagación de *Salmonella infantis* multirresistente en distintos países de la Unión Europea (Austria, Alemania, Reino Unido, Polonia, Italia, Hungría, Rumanía y Turquía), en comparación con Hungría, en muestras de pollo. Se encontró una gran prevalencia de *Salmonella*

infantis multirresistente similares entre Hungría y los demás países analizados, lo que significa que estas cepas se han extendido.

- Miko et al.²⁸: En este estudio se analizaron 810 muestras de diferentes orígenes: carne y preparados cárnicos de vacuno, cerdo, pollo, pavo, patos, huevos y ovoproductos, dulces, cereales y vegetales, procedentes de Alemania, para evaluar la resistencia a los antibióticos de *Salmonella enterica* en muestras que ya contenían el microorganismo. Las prevalencias encontradas fueron: para estreptomicina 94 %, 92 % para sulfametoxazol, 81 % para tetraciclina, 73 % para ampicillina, 72 % para espectinomicina y 48 % para cloramfenicol.

En cuanto a *Clostridium difficile*, se encontró un artículo (Rodriguez et al.²⁹), que estudiaba el perfil de resistencia en 240 muestras de carne picada de vacuno y cerdo procedentes de minoristas de Bélgica. De las muestras analizadas, solamente en cuatro se detectó *Clostridium difficile*, y de esas cuatro, dos mostraron resistencia a moxifloxacino y eritromicina.

En cuanto a *Enterococcus*, la búsqueda ha resultado en 4 estudios:

- Pesavento et al.³⁰: Se analizaron 1315 muestras de carne cruda de vacuno, cerdo y pollo, queso, ensaladas listas para comer y jamón, procedentes de supermercados de Italia. Se detectó una alta prevalencia de *Enterococcus faecalis* resistente a las tetraciclinas (51 %), seguido por la resistencia a ampicilina, gentamicina y penicilina de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*.
- Valenzuela et al.³¹: En este estudio se analizaron muestras de pescado y moluscos, procedentes de supermercados de España. Se detectó *Enterococcus faecium* resistente a nitrofurantoina (50 %), eritromicina (33,33 %) y a rifampicina (33,33 %).
- Cariolato et al.³²: En este estudio se compararon 42 cepas de enterococos procedentes de leche, queso y starters de Italia. Se detectó *Enterococcus faecalis* resistente a tetraciclinas (65,8 %), estreptomicina (42,1 %), eritromicina (28,9 %), norfloxacino (21,1 %), cloramfenicol (18,4 %) y gentamicina (10,5 %), y también *Enterococcus faecium* resistente a norfloxacino (47,5 %), estreptomicina (45,0

%), eritromicina (40,0 %), ampicilina (35,0 %), vancomicina (32,5 %), penicillina (27,5 %), gentamicina (27,5 %) y tetraciclinas (20,0 %).

- **Miranda et al.³³**: Se analizaron 90 muestras de carne fresca de pollo y pavo, orgánicos y no orgánicos, procedentes de carnicerías y supermercados de España. Se detectó que los enterococos aislados de las carnes orgánicas eran menos resistentes a los antibióticos analizados (ampicilina, cloramfenicol, doxiciclina, ciprofloxacino, eritromicina y vancomicina), y además, había un menor porcentaje de enterococos multirresistentes.

Los artículos excluidos de la revisión y el motivo de exclusión fueron (Tabla 6):

Estudio	Motivo de exclusión
Agbonlahor et al.³⁴	No objeto de la revisión.
Asai et al.³⁵	No objeto de la revisión.
Avent et al.³⁶	No relevante por título y resumen.
Blanc et al.³⁷	No objeto de la revisión.
Boyanova et al.³⁸	No objeto de la revisión.
Cabello et al.³⁹	No objeto de la revisión.
Cadima et al.⁴⁰	No relevante por título y resumen.
Calbo et al.⁴¹	No objeto de la revisión.
Caleja et al.⁴²	No objeto de la revisión.
Callens et al.⁴³	No objeto de la revisión.
Cardona et al.⁴⁴	No objeto de la revisión.
Chaffin et al.⁴⁵	No relevante por título y resumen.
Clarks et al.⁴⁶	No objeto de la revisión.
Collignon et al.⁴⁷	No objeto de la revisión.
Corrente et al.⁴⁸	No relevante por título y resumen.
Cox et al.⁴⁹	No relevante por título y resumen.
Craven et al.⁵⁰	No objeto de la revisión.
De Neeling et al.⁵¹	No objeto de la revisión.
Ekkelenkamp et al.⁵²	No relevante por título y resumen.
Freitas et al.⁵³	No objeto de la revisión.
Fricke et al.⁵⁴	No objeto de la revisión.

Gamboa-Coronado et al.⁵⁵	No cumple los criterios de búsqueda.
García et al.⁵⁶	No objeto de la revisión.
García-Fernández et al.⁵⁷	No objeto de la revisión.
Garcia-Migura et al.⁵⁸	No objeto de la revisión.
Gilbert et al.⁵⁹	No relevante por título y resumen.
Gonçalves et al.⁶⁰	No relevante por título y resumen.
González et al.⁶¹	No objeto de la revisión.
Gutierrez et al.⁶²	No cumple los criterios de búsqueda.
Høiby et al.⁶³	No objeto de la revisión.
Hopkins et al.⁶⁴	No objeto de la revisión.
Kehrenberg et al.⁶⁵	No objeto de la revisión.
Kemaloglu et al.⁶⁶	No objeto de la revisión.
Ku B.K. et al.⁶⁷	No cumple los criterios de búsqueda.
Lee et al.⁶⁸	No objeto de la revisión.
Leonard et al.⁶⁹	No objeto de la revisión.
Martí et al.⁷⁰	No objeto de la revisión.
Menzies-Gow et al.⁷¹	No objeto de la revisión.
Millanao et al.⁷²	No cumple los criterios de búsqueda.
Moreillon et al.⁷³	No relevante por título y resumen.
Nachman et al.⁷⁴	No objeto de la revisión.
O'Mahony et al.⁷⁵	No objeto de la revisión.
Pagano et al.⁷⁶	No relevante por título y resumen.
Riaño et al.⁷⁷	No objeto de la revisión.
Ribes et al.⁷⁸	No objeto de la revisión.
Rodriguez-Siek et al.⁷⁹	No relevante por título y resumen.
Salmerón et al.⁸⁰	No objeto de la revisión.
Schnellmann et al.⁸¹	No objeto de la revisión.
Shimamura et al.⁸²	No relevante por título y resumen.
Southwood et al.⁸³	No objeto de la revisión.
Southwood et al.⁸⁴	No relevante por título y resumen.
Thibodeau et al.⁸⁵	No objeto de la revisión.
Vieira-Pinto et al.⁸⁶	No objeto de la revisión.

Vieira-Pinto et al.⁸⁷	No cumple los criterios de búsqueda.
Werner et al.⁸⁸	No objeto de la revisión.
Wittekamp et al.⁸⁹	No objeto de la revisión.
Wulf et al.⁹⁰	No objeto de la revisión.
Wulf et al.⁹¹	No relevante por título y resumen.

Tabla 6: Descripción de los estudios excluidos y motivo de exclusión

5.3.PROPUESTAS DE MEDIDAS PARA MEJORAR LA SITUACIÓN

Teniendo en cuenta el contexto descrito anteriormente, se plantean algunas propuestas para la mejora de la situación actual:

Para empezar, es necesario abordar la problemática de la resistencia a los antibióticos como un problema multidisciplinar, y a escala internacional, que implique tanto a los profesionales en medicina humana y veterinaria, como a las autoridades sanitarias, la industria farmacéutica y los pacientes. Asimismo, se tienen que considerar todos los ecosistemas que se ven afectados a nivel mundial.

Es necesario formar continuamente a los profesionales sanitarios, de forma que estén al día en el uso de antibióticos y control de las resistencias bacterianas.

Resulta imprescindible hacer un seguimiento del consumo de antibióticos y de las resistencias bacterianas, tanto en los humanos como en animales, e incluso a nivel ambiental, normalizando los métodos de obtención de los resultados, la difusión de los resultados, etc., para tener de esta manera unos resultados fiables. Además, es preciso igualar la calidad de las redes de vigilancia de consumo y resistencia en los países menos desarrollados respecto a los más desarrollados.

Otra recomendación es reducir la utilización de antibióticos en la cría de animales, mejorando la prevención de enfermedades y las buenas prácticas a lo largo de la cadena alimentaria. Además, hacer un uso prudente de los antibióticos, es decir, utilizarlos solamente cuando se necesiten, con la dosis y duración del tratamiento correctas. Algunas de las medidas que se pueden adoptar pueden ser: utilizar un sistema de producción extensivo en lugar de uno intensivo, reducir el estrés de los animales y mantener una densidad de animales baja. Además, es importante desarrollar unas guías de tratamiento

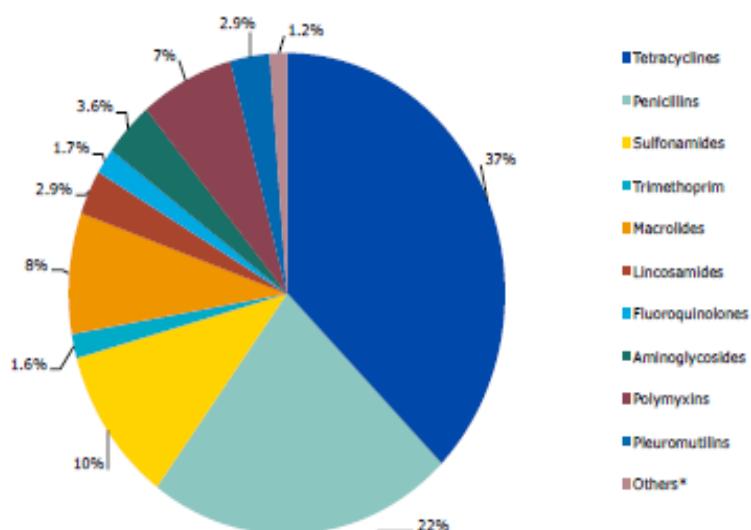
actualizadas y sencillas de utilizar para los veterinarios, con el fin de evitar el exceso o el mal uso de los antibióticos.

Po último, es necesario indagar en nuevas vías de financiación para aumentar el apoyo hacia la investigación de los microorganismos resistentes a los antibióticos, así como para el desarrollo de nuevos antibióticos.

6. DISCUSIÓN

Respecto a los resultados obtenidos en esta revisión, cabe destacar que en la mayoría de los estudios considerados se analizan carnes, sobre todo de vacuno, cerdo, pavo y pollo. Las muestras generalmente son de carne cruda, y en menor medida, de carnes congeladas, picadas o productos cárnicos.

En términos generales, se observó que los antibióticos a los que mayor resistencia presentan los microorganismos estudiados en los alimentos son los betalactámicos, los aminoglucósidos, las quinolonas, las tetraciclinas y los macrólidos. Estos datos de resistencia coinciden con las ventas de antibióticos en veterinaria en la Unión Europea, por lo que podría haber una relación entre el consumo de esos antibióticos por los animales y la presencia de resistencia a los mismos⁷ (Figura 4).



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

Figura 4. Ventas totales de antibióticos a nivel veterinario en el año 2012⁷

Esta misma relación se estudió en el informe de la ECDC/EFSA/EMA⁶: analizaron el consumo de antibióticos en los animales productores de alimentos y la resistencia a los mismos en el año 2012. Se encontró una asociación positiva entre el consumo de tetraciclinas y la resistencia a dichos fármacos en *Escherichia coli* aislado de vacuno, aves domésticas y cerdos; lo mismo ocurrió en el caso de *Salmonella spp.* (Figura 5). La misma relación positiva se encontró entre el consumo de cefalosporinas de tercera y cuarta generación y la resistencia a los mismos en *Escherichia coli* y *Salmonella spp.* aislados de carne de vacuno, aves domésticas y cerdo, aunque en el caso de las quinolonas, esta relación no se detectó.

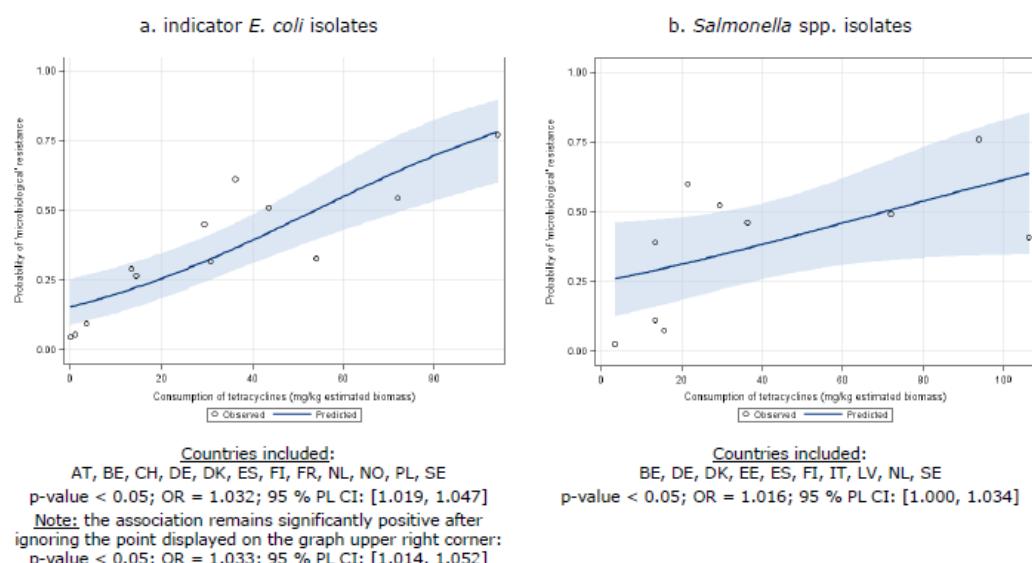
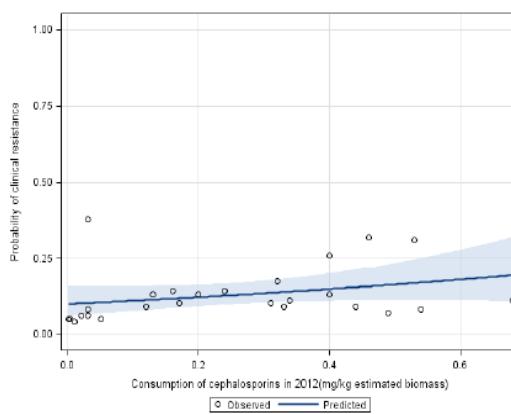


Figura 5. Asociación entre el consumo de tetraciclinas en animales productores de alimentos y la resistencia a las tetraciclinas de *Escherichia coli* y *Salmonella spp.*⁶

Asimismo, estos antibióticos son los que aparecen en la lista de antibióticos de importancia crítica (CIA), lo que significa que no se están tomando medidas necesarias para reducir su uso en veterinaria, o que estas medidas adoptadas no son suficientes.

Respecto a los métodos de producción orgánico e inorgánico, encontramos un análisis de *Enterococcus* en carnes de pollo y pavo³³ que afirmaba que la presencia de bacterias resistentes en las carnes orgánicas era menor respecto a las carnes convencionales. Sin embargo, otro estudio que analizaba la producción de leche orgánica e inorgánica¹⁷ afirmaba que no había una relación entre el método de producción y la resistencia a los antibióticos, aunque es necesario estudiar más a fondo esta relación.

Hay estudios que comparan la resistencia de los microorganismos en los alimentos con la resistencia en humanos; por ejemplo, en un estudio que comparó la resistencia a los antibióticos de enterococos en los productos lácteos respecto a muestras fecales humanas, llevado a cabo en Italia³¹, se encontró una mayor prevalencia de enterococos resistentes en humanos, por lo que se concluyó que los productos lácteos no parecían ser la principal causa de propagación de la resistencia. Otro estudio¹⁸ que comparaba los genes de resistencia de *Escherichia coli* ESBL en humanos y carne de pollo procedentes de los Países Bajos, encontró que el 19 % de los genes de resistencia en humanos eran idénticos a los aislados de las muestras de pollo; aunque estos resultados no demuestran que la carne de pollo es la principal causa de transmisión a los humanos, sí que demuestran que es una causa importante de transmisión de los genes de resistencia. Otro estudio importante que analiza la relación entre el consumo de antibióticos en veterinaria y la resistencia en humanos es el informe de la ECDC/EFSA/EMA⁶ citado anteriormente: para empezar, comparan el consumo de cefalosporinas de tercera y cuarta generación y la resistencia a los mismos en *Escherichia coli* en el año 2012 (Figura 6), pero no se encontró una relación positiva entre el consumo y la resistencia en humanos. Sin embargo, sí que se encontró una asociación positiva entre el consumo de quinolonas en animales productores de alimentos y la resistencia a las quinolonas en *Escherichia coli* aislado de humanos (pero no en el caso de *Salmonella spp.*), así como en el caso del consumo de tetraciclinas y la resistencia a las tetraciclinas de *Salmonella spp.* aislado de humanos.



Countries included: AT, BE, BG, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, NL, NO, PL, PT, SE, SI, SK, UK
 OR = 1.122; 95 % PL CI: [0.962, 1.308] - not significant

Figura 6. Análisis de asociación entre el consumo de cefalosporinas de 3^a y 4^a generación y la resistencia de *Escherichia coli* aislado de humanos en 2012⁶.

Si los comparamos con los resultados obtenidos en esta revisión, podemos observar que hay estudios que sí apuntan a una relación entre el consumo de quinolonas en animales y la resistencia a las quinolonas en *Escherichia coli*. Por otro lado, se encontraron estudios que hablaban de la resistencia de *Salmonella spp.* a las tetraciclinas y los betalactámicos, pero no de *Escherichia coli*.

En un estudio que comparaba las resistencias bacterianas en los países europeos¹⁹ se observó que, en el caso de *Escherichia coli*, la resistencia al ácido nalidíxico se mantuvo alta en el caso de la carne de pollo, mientras que en la carne de vacuno y porcino la presencia de bacterias resistentes al ciprofloxacino era muy baja en todos los países. También cabe destacar que, en el caso de *Salmonella*, la resistencia al ciprofloxacino era baja en todos los países, a excepción de Polonia (73,3 % de resistencia al ciprofloxacino en 2011). En el caso de *Enterococcus*, se observó que la resistencia a los macrólidos mostraba un menor nivel en los países del norte que en los del sur. En España y los Países Bajos se detectó el mayor nivel de resistencia a quinupristin/dalfopristin.

Si confrontamos estos datos con los proporcionados por el informe de National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS), que comparaba datos de resistencia en carnes vendidas en establecimientos minoristas de los Estados Unidos durante los años 2002 y 2012, podemos destacar: en el caso de *Salmonella*, se observó un incremento en la resistencia a las quinolonas y betalactámicos en carnes de pollo y pavo, además de un aumento en la multirresistencia. En cuanto a *Enterococcus*, se detectó un incremento en las resistencias a betalactámicos, quinolonas y nitrofuranos. *Enterococcus faecalis* procedente de la carne de pollo mostró una mayor resistencia a los aminoglucósidos y macrólidos que *Enterococcus faecium*. Con respecto a *Escherichia coli*, no se detectó resistencia a las quinolonas en ninguna muestra de carne, pero se detectó un aumento en la resistencia a los betalactámicos entre 2002 y 2012 en carnes de pavo.

6.1.LIMITACIONES

Hay que tener en cuenta las limitaciones de esta búsqueda bibliográfica.

Con el objeto de no exceder las exigencias ni el tiempo de dedicación estimado para este trabajo, la búsqueda bibliográfica se ha restringido a tres bases de datos, limitando a su vez los idiomas y el periodo de tiempo de búsqueda. Además, debido al gran número de resultados obtenidos en la primera búsqueda realizada en la base de datos Medline, se ha especificado que los artículos contengan la palabra “Europe” en alguna parte del mismo (título, abstract, palabras clave o descriptores), ya que los países europeos comparten legislación en cuanto a antibióticos. Debido a ello, es posible que no se hayan incluido algunos trabajos que hubieran podido aportar información relevante en relación al tema estudiado.

Por otra parte, un gran número de artículos que en la búsqueda inicial se consideraban de interés, se han eliminado debido a que las muestras procedentes de carnes eran de origen fecal, intestinal, nasal, etc. Dado que el objetivo de este Trabajo Fin de Grado es buscar presencia de antibióticos resistentes en los alimentos, se han considerado solamente aquellos estudios que analizaban las mismas muestras de carne, con la finalidad de unificar los resultados. No obstante, es cierto que los microorganismos estudiados pueden estar presentes en las fuentes eliminadas de la búsqueda, y pueden reincorporarse a la cadena alimentaria mediante el uso de abonos naturales, etc., aumentando cada vez más su prevalencia y el nivel de resistencia.

7. CONCLUSIONES

- La mayoría de los estudios encontrados en la revisión analizaban, sobre todo, muestras de carnes de vacuno, cerdo, pavo y pollo.
- Se observó que los subgrupos de antibióticos a los que mayor resistencia presentan los microorganismos en los alimentos estudiados son los betalactámicos, los aminoglucósidos, las quinolonas, las tetraciclinas y los macrólidos, todos ellos indicados frecuentemente en el tratamiento de infecciones en humanos.

- Son necesarios más estudios sobre las resistencias en los distintos ecosistemas y es imprescindible normalizar los métodos de obtención de datos.
- Se han propuesto unas recomendaciones para mejorar la situación actual como pueden ser: realizar un seguimiento del consumo de antibióticos y de las resistencias bacterianas, mantener unas buenas prácticas a lo largo de la cadena alimentaria e indagar en nuevas vías de financiación para el desarrollo de nuevos antibióticos.

CONCLUSIONS

- Most of the studies found in the review analyzed especially samples of beef, pork, turkey and chicken.
- It was observed that the subgroups of antibiotics to those who microorganisms exhibit increased resistance in the studied foods are betalactams, aminoglycosides, quinolones, tetracyclines and macrolides, all frequently indicated in the treatment of infections in humans.
- More studies are needed on resistance in different ecosystems and is essential to standardize data collection methods.
- Improvement measures have been proposed, for example: monitoring consumption of antibiotics and bacterial resistance, maintaining good practices along the food chain and investigate new funding for the development of new antibiotics.

8. APORTACIONES Y VALORACIÓN DE LA ASIGNATURA

Las aportaciones que me han supuesto realizar este Trabajo Fin de Grado relacionado con el aprendizaje son varias: en primer lugar he tenido la posibilidad de profundizar sobre un tema totalmente desconocido, me ha aportado independencia, ya que realizar un trabajo tan extenso me ha permitido trabajar de forma autónoma y gestionar los tiempos de trabajo, y por último, he tenido la oportunidad de plantear soluciones a los distintos problemas que han surgido.

Finalmente, opino que el Trabajo Fin de Grado nos ayuda mucho a los estudiantes en nuestra formación de cara al entorno laboral, a recopilar y analizar información, a razonar y a evaluar los datos que se nos dan.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manrique, C. T. (2007). La resistencia bacteriana a los antibióticos, ¿ cuestión de inteligencia o de azar?: lección inaugural del curso 2007/2008. Universidad de La Rioja.
2. Manrique C.T. (2012). La resistencia bacteriana a los antibióticos, siete décadas después de Fleming. Discurso leído en el acto de su recepción académica. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza.
3. Codex Alimentarius Commission. (2011). Guidelines for risk analysis of foodborne antimicrobial resistance. *CAC/GL 77-2011*, 1-29.
4. Lorenzo, P., Moreno, A., Leza, J. C., Lizasoain, I., Moro, M. A., Portolés, A. (2008). *Farmacología Básica y Clínica* (18^a edición). Madrid, España: Editorial Médica Panamericana.
5. Martínez, J. A., Sánchez, F. (2007). Mecanismo de acción de los antibióticos. *Jano, 1660*, 28-34.
6. ECDC, EFSA, EMA. (2015). ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. (Nº. 13).European Food Safety Authority. doi: 10.2903/j.efsa.2015.4006
7. European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (2014). Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2012. EMA/333921/2014
8. Carballo, M., Aguayo, S., Gonzalez, M., Esperón, F., De la Torre, A. (2013). Importancia ambiental de residuos de antibióticos en excretas ganaderas. *Revista de Toxicología*, 30(1), 86-87.
9. Silbergeld, E., Graham, J., Price, L. (2008). Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health. *Annu.Rev.Public Health*, 29, 151-169.Doi: 10.1146/annurev.publhealth.29.020907.090904
10. Cantn, R., Garbajosa, P. R., Oliver, A., Vila, J., Horcajada, J. P. (2013). Inappropriate use of antibiotics in hospitals: The complex relationship between

- antibiotic use and antimicrobial resistance. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31(SUPPL. 4), 3.
11. Martínez-Martínez, L., Calvo, J. (2010). Desarrollo de las resistencias a los antibióticos: causas, consecuencias y su importancia para la salud pública. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28, 4-9. doi: 10.1016/S0213-005X(10)70035-5
 12. Paphitou, N. I. (2013). Antimicrobial resistance: action to combat the rising microbial challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 42, S25-S28.
 13. Aarestrup FM (2006). Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. ASM Press, Washington D.C. Doi: 10.3201/eid1207.060503
 14. World Health Organization. (2011). Critically important antimicrobials for human medicine.
Disponible en: <http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-third/en/>
 15. Infectious Diseases Society of America, (2010). The 10 x '20 initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clinical Infectious Diseases*, 50, 1081-1083. doi: 10.1086/652237
 16. Rodríguez, L. D., Romo, M. Á. M., Calonge, M. C. P., Peña, S. T. (2010). Uso prudente de antimicrobianos y propuestas de mejora en veterinaria. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28, 40-44. doi: 10.1016/S0213-005X(10)70042-2
 17. Wilhelm, B., Rajić, A., Waddell, L., Parker, S., Harris, J., Roberts, K. C. et al (2009). Prevalence of zoonotic or potentially zoonotic bacteria, antimicrobial resistance, and somatic cell counts in organic dairy production: current knowledge and research gaps. *Foodborne pathogens and disease*, 6(5), 525-539.
 18. Leverstein-van Hall, M. A., Dierikx, C. M., Cohen Stuart, J., Voets, G. M., Van Den Munckhof, M. P., van Essen-Zandbergen, A. et al (2011). Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clinical Microbiology and Infection*, 17(6), 873-880.
 19. Garcia-Migura, L., Hendriksen, R. S., Fraile, L., Arestrup, F. M. (2013). Antimicrobial resistance of zoonotic and commensal bacteria in Europe: The missing link between consumption and resistance in veterinary medicine. *Veterinary Microbiology*, 170, 1-9. doi:10.1016/j.vetmic.2014.01.013

20. Gérvas, J. (2000). La resistencia a los antibióticos, un problema de salud pública. *Atención primaria*, 25(8), 589-596.
21. World Health Organization. (2012). The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. Disponible en: <http://www.who.int/patientsafety/implementation/amr/publication/en/>

Referencias de estudios incluidos en la revisión

22. De Boer, E., Zwartkruis-Nahuis, J. T. M., Wit, B., Huijsdens, X. W., De Neeling, A. J., Bosch, T., Heuvelink, A. E. (2009). Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat. *International journal of food microbiology*, 134(1), 52-56.
23. Pesavento, G., Ducci, B., Comodo, N., Nostro, A. L. (2007). Antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* isolated from raw meat: A research for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Food Control*, 18(3), 196-200.
24. Van Loo, I. H., Diederens, B. M., Savelkoul, P. H., Woudenberg, J. H., Roosendaal, R., Van Belkum, A., et al (2007). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat products, the Netherlands. *Emerging infectious diseases*, 13(11), 1753.
25. Warren, R. E., Ensor, V. M., O'neill, P., Butler, V., Taylor, J., Nye, K., Hawkey, P. M. (2008). Imported chicken meat as a potential source of quinolone-resistant *Escherichia coli* producing extended-spectrum β -lactamases in the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(3), 504-508.
26. Egea, P., López-Cerero, L., Torres, E., del Carmen Gómez-Sánchez, M., Serrano, L., Sánchez-Ortiz, M. D. N., Pascual, A. (2012). Increased raw poultry meat colonization by extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the south of Spain. *International journal of food microbiology*, 159(2), 69-73.
27. Nógrády, N., Király, M., Davies, R., Nagy, B. (2012). Multidrug resistant clones of *Salmonella Infantis* of broiler origin in Europe. *International journal of food microbiology*, 157(1), 108-112.
28. Miko, A., Pries, K., Schroeter, A., Helmuth, R. (2005). Molecular mechanisms of resistance in multidrug-resistant serovars of *Salmonella enterica* isolated from foods in Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56(6), 1025-1033.

29. Rodriguez, C., Taminiau, B., Avesani, V., Van Broeck, J., Delmée, M., Daube, G. (2014). Multilocus sequence typing analysis and antibiotic resistance of *Clostridium difficile* strains isolated from retail meat and humans in Belgium. *Food microbiology*, 42, 166-171. doi:10.1016/j.fm.2014.03.021
30. Pesavento, G., Calonico, C., Ducci, B., Magnanini, A., Nostro, A. L. (2014). Prevalence and antibiotic resistance of *Enterococcus* spp. isolated from retail cheese, ready-to-eat salads, ham, and raw meat. *Food microbiology*, 41, 1-7. doi:10.1016/j.fm.2014.01.008
31. Valenzuela, A. S., Benomar, N., Abriouel, H., Cañamero, M. M., Gálvez, A. (2010). Isolation and identification of *Enterococcus faecium* from seafoods: antimicrobial resistance and production of bacteriocin-like substances. *Food microbiology*, 27(7), 955-961.
32. Cariolato, D., Andriguetto, C., Lombardi, A. (2008). Occurrence of virulence factors and antibiotic resistances in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* collected from dairy and human samples in North Italy. *Food Control*, 19(9), 886-892.
33. Miranda, J. M., Guarddon, M., Mondragó, A., Fente, C. A., Cepeda, A., Franco, C. M. (2007). Antimicrobial resistance in *Enterococcus* spp. strains isolated from organic chicken, conventional chicken, and turkey meat: a comparative survey. *Journal of Food Protection*, 70(4), 1021-1024.

Referencias de estudios excluidos en la revisión

34. Agbonlahor, D. E., Mirabeau, T. Y., Faith, O., Inoigbe, O. P., Samuel, T. K., Clarence, Y. S. (2008). High prevalence of *Plasmodium falciparum* Pfmdr1 86Y mutant gene in sickle cell disease in Nigeria. *Journal of microbiology, immunology, and infection*, 41(5), 393-396.
35. Asai, T., Itagaki, M., Shiroki, Y., Yamada, M., Tokoro, M., Kojima, A., et al (2006). Antimicrobial resistance types and genes in *Salmonella enterica* *Infantis* isolates from retail raw chicken meat and broiler chicken on farms. *Journal of Food Protection*, 69, 214–216.

36. Avent, M. L., Rogers, B. A., Cheng, A. C., Paterson, D. L. (2011). Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. *Internal medicine journal*, 41(6), 441-449.
37. Blanc, V., Mesa, R., Saco, M., Lavilla, S., Prats, G., Miró, E., et al. (2006). ESBL- and plasmidic class C β -lactamase-producing *E. coli* strains isolated from poultry, pig and rabbit farms. *Veterinary microbiology*, 118(3), 299-304.
38. Boyanova, L., Kolarov, R., Mitov, I. (2007). Antimicrobial resistance and the management of anaerobic infections. *Expert review of anti-infective therapy*, 5(4), 685.
39. Cabello, F. C. (2006). Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture: a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environmental microbiology*, 8(7), 1137-1144.
40. Cadima Terrazas, M. Á., Calderón López, M. E. (2011). Gérmenes más comunes identificados en las heridas por mordeduras, sensibilidad y resistencia a los antibióticos. *Gaceta Médica Boliviana*, 34(2), 80-83.
41. Calbo, E., Zaragoza, R. (2014). Ceftarolina fosamil en la neumonía comunitaria y nosocomial. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 32, 38-43.
42. Caleja, C., de Toro, M., Gonçalves, A., Themudo, P., Vieira-Pinto, M., Monteiro, D., et al (2011). Antimicrobial resistance and class I integrons in *Salmonella enterica* isolates from wild boars and Bísaro pigs. *International Microbiology*, 14(1), 19-24.
43. Callens, B., Persoons, D., Maes, D., Laanen, M., Postma, M., Boyen, et al (2012). Prophylactic and metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds. *Preventive veterinary medicine*, 106(1), 53-62.
44. Cardona, P. J. (2003). Ventajas y limitaciones de los modelos de experimentación animal para el estudio de las enfermedades infecciosas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 21(7), 327-328.
45. Chaffin, M. K., Cohen, N. D., Martens, R. J. (2008). Chemoprophylactic effects of azithromycin against *Rhodococcus equi*-induced pneumonia among foals at equine breeding farms with endemic infections. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(7), 1035-1047.
46. Clark, S. (2010). Restrictions on antimicrobials in food-producing animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 237(2), 151-152.

47. Collignon, P., Aarestrup, F. M., Irwin, R., McEwen, S. (2013). Human deaths and third-generation cephalosporin use in poultry, Europe. *Emerging infectious diseases*, 19(8), 1339-1340.
48. Corrente, M., Normanno, G., Martella, V., Bellacicco, A.L., Quaglia, N.C., Dambrosio, A., Buonavoglia, D., D'Abramo, M., Buonavoglia, C. (2007). Comparison of methods for the detection of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates from food products. *Letters in Applied Microbiology*, 45, 535–539.
49. Cox, L. A., Ricci, P. F. (2008). Causal regulations vs. political will: why human zoonotic infections increase despite precautionary bans on animal antibiotics. *Environment international*, 34(4), 459-475.
50. Craven, N. (2011). Antimicrobials in the balance: prudence and the precautionary principle. *Veterinary Record*, 169(19), 498-499.
51. De Neeling, A. J., Van den Broek, M. J. M., Spalburg, E. C., van Santen-Verheuvel, M. G., Dam-Deisz, W. D. C., Boshuizen, H. C., et al (2007). High prevalence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Veterinary microbiology*, 122(3), 366-372.
52. Ekkelenkamp, M.B., Sekkat, M., Carpaïj, N., Troelstra, A., Bonten, M.J. (2006). Endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* originating from pigs. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 150, 2442–2447.
53. Freitas, A. R., Tedim, A. P., Novais, C., Ruiz-Garbazosa, P., Werner, G., Laverde-Gomez, J. A., et al. (2010). Global spread of the hylEfm colonization-virulence gene in megaplasmids of the *Enterococcus faecium* CC17 polyclonal subcluster. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 54(6), 2660-2665.
54. Fricke, W.F., McDermott, P.F., Mammel, M.K., Zhao, S., Johnson, T.J., Rasko, D.A. et al (2009). Antimicrobial resistance-conferring plasmids with similarity to virulence plasmids from avian pathogenic *Escherichia coli* strains in *Salmonella enterica* serovar Kentucky isolates from poultry. *Applied and Environmental Microbiology*; 75, 5963–5971.
55. Gamboa-Coronado, M. D. M., Mau-Inchaustegui, S., Rodríguez-Cavallini, E. (2011). Caracterización molecular y resistencia antimicrobiana de aislamientos de *Clostridium perfringens* de diferentes orígenes en Costa Rica. *Rev. Biol. Trop.*, 59(4), 1479-1485.

56. García, G. C., Rossini, M., Vivas, I. H. (2012). Evaluación del desarrollo de babas (Caiman crocodilus crocodilus) alimentadas con una dieta medicada con antibiótico. *Rev. Fac. Cienc. Vet*, 53(2), 61-68.
57. García-Fernández, A., Villa, L., Moodley, A., Hasman, H., Miriagou, V., Guardabassi, L., Carattoli, A. (2011). Multilocus sequence typing of IncN plasmids. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(9), 1987-1991.
58. Garcia-Migura, L., Sunde, M., Karlsmose, S., Veldman, K., Schroeter, A., Guerra, B., et al (2012). Establishing streptomycin epidemiological cut-off values for *Salmonella* and *Escherichia coli*. *Microbial Drug Resistance*, 18(1), 88-93.
59. Gilbert, N. (2012). Rules tighten on use of antibiotics on farms. *Nature*, 481, 125.
60. Gonçalves, F. A., Andrade Neto, M., Bezerra, J. N., Macrae, A., Sousa, O. V. D., Fonteles-Filho, A. A., et al (2008). Antibacterial activity of GUAVA, *Psidium guajava* Linnaeus, leaf extracts on diarrhea-causing enteric bacteria isolated from Seabob shrimp, *Xiphopenaeus kroyeri* (Heller). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 50(1), 11-15.
61. González, M., Afonso, O. (2009). Susceptibilidad a antimicrobianos y tipificación molecular de *Enterococcus faecium* aislados de muestras de origen humano, animal y ambiental en Gran Canaria. *Revista Española de Quimioterapia*, 22(3), 120-126.
62. Høiby, N., Ciofu, O., Johansen, H. K., Song, Z. J., Moser, C., Jensen, P. Ø., et al (2011). The clinical impact of bacterial biofilms. *International journal of oral science*, 3(2), 55.
63. Hopkins, K. L., Kirchner, M., Guerra, B., Granier, S. A., Lucarelli, C., Porrero, M. C., et al (2010). Multiresistant *Salmonella enterica* serovar 4,[5], 12: i:-in Europe: a new pandemic strain?. *Eurosurveillance*, 15(22), 19580.
64. Kehrenberg, C., Friederichs, S., de Jong, A., Michael, G.B., Schwarz, S. (2006). Identification of the plasmid-borne quinolone resistance gene *qnrS* in *Salmonella enterica* serovar *Infantis*. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*; 58(1), 18-22.
65. Kemaloglu, C. A., Günay, G. K., Perçin, D., Deniz, K. (2014). An unpredicted side effect of prophylactic antibiotic use. *Journal of Chemotherapy*, 26(3), 154-158.
66. Ku, B. K., Kim, H. J., Lee, Y. J., Kim, Y. I., Choi, J. S., Park, M. Y., et al (2011). Genetic characterization and antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* spp.

- isolated from domestic and imported chicken meats and humans in Korea. *Foodborne pathogens and disease*, 8(3), 381-386.
67. Lee, J.H. (2006). Occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from cattle and chicken, and analyses of their *mecA*, *mecR1* and *mecI* genes. *Veterinary Microbiology*, 114(1), 155-159.
68. Leonard, F. C., Markey, B. K. (2008). Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals: a review. *The Veterinary Journal*, 175(1), 27-36.
69. Martí, V. H., Sánchez, E. R., Lletí, M. S., Ribelles, V. B., Andrés, J. L. P. (2007). Daptomicina: revitalizando un antiguo fármaco ante la necesidad de nuevos agentes activos frente a bacterias grampositivas multirresistentes. *Revista Española de Quimioterapia*, 20(3), 261-276.
70. Menzies-Gow, N. J., Young, N. J. (2011). Antibiotic resistance in faecal bacteria isolated from horses receiving virginiamycin for the prevention of pasture-associated laminitis. *Veterinary microbiology*, 152(3), 424-428.
71. Millanao, B. A., Barrientos, H. M., Gomez, C. C., Tomova, A., Buschmann, A., Dölz et al (2011). Injudicious and excessive use of antibiotics: public health and salmon aquaculture in Chile. *Revista médica de Chile*, 139(1), 107-118.
72. Moreillon, P., Wilson, W. R., Leclercq, R., Entenza, J. M. (2007). Single-dose oral amoxicillin or linezolid for prophylaxis of experimental endocarditis due to vancomycin-susceptible and vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51(5), 1661-1665.
73. Nachman, K. E., Smith, T. J., & Martin, R. P. (2014). Antibiotics: call for real change. *Science (New York, NY)*, 343(6167), 136.
74. O'Mahony, R., Abbott, Y., Leonard, F. C., Markey, B. K., Quinn, P. J., et al. (2005). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from animals and veterinary personnel in Ireland. *Veterinary microbiology*, 109(3), 285-296.
75. Orden Gutiérrez, J. A., de la Fuente López, R. (2001). Repercusiones en la salud pública de la resistencia a quinolonas en bacterias de origen animal. *Revista Española de Salud Pública*, 75(4), 313-320.
76. Pagano, L., Lumb, J. (2011). Update on invasive fungal disease. *Future microbiology*, 6(9), 985-989.
77. Riaño, I., Moreno, M. A., Teshager, T., Sáenz, Y., Domínguez, L., Torres, C. (2006). Detection and characterization of extended-spectrum β -lactamases in

- Salmonella enterica strains of healthy food animals in Spain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(4), 844-847.
78. Ribes, S., Doménech, A., Cabellos, C., Tubau, F., Liñares, J., Viladrich, P. F., et al. (2003). Meningitis experimental producida por una cepa de Streptococcus pneumoniae serotipo 23F con elevada resistencia a cefalosporinas. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 21(7), 329-333.
79. Rodriguez-Siek K.E., Giddings C.W., Doekott C et al (2005). Comparison of Escherichia coli isolates implicated in human urinary tract infection and avian colibacillosis. *Microbiology*, 151(6), 2097-2110.
80. Salmerón, J. P., García, F. M., Conesa, D. R. (2006). Comparación de la eficacia de quinupristina-dalfopristina en monoterapia y combinada con gentamicina, teicoplanina, imipenem o levofloxacino en un modelo experimental de endocarditis por Enterococcus faecium multirresistente. *Revista Española de Quimioterapia*, 19(3), 257-266.
81. Schnellmann, C., Gerber, V., Rossano, A., Jaquier, V., Panchaud, Y., Doherr, M. G., et al (2006). Presence of new mecA and mph (C) variants conferring antibiotic resistance in Staphylococcus spp. isolated from the skin of horses before and after clinic admission. *Journal of clinical microbiology*, 44(12), 4444-4454.
82. Shimamura, M., Saunders, U., Rha, B., Guo, L., Cassady, K. A., George, et al. (2011). Ganciclovir transiently attenuates murine cytomegalovirus-associated renal allograft inflammation. *Transplantation*, 92(7), 759-766.
83. Southwood, L. L. (2006). Principles of antimicrobial therapy: what should we be using?. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 22(2), 279-296.
84. Southwood, L. L. (2014). Perioperative antimicrobials: Should we be concerned about antimicrobial drug use in equine surgical patients?. *Equine veterinary journal*, 46(3), 267-269.
85. Thibodeau, A., Quessy, S., Guévremont, E., Houde, A., Topp, E., Diarra, M. S., et al (2008). Antibiotic resistance in Escherichia coli and Enterococcus spp. isolates from commercial broiler chickens receiving growth-promoting doses of bacitracin or virginiamycin. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 72(2), 129.
86. Vieira-Pinto, M., Morais, L., Caleja, C., Themudo, P., Torres, C., Igrejas, G., et al (2011). Salmonella sp. in game (Sus scrofa and Oryctolagus cuniculus). *Foodborne pathogens and disease*, 8(6), 739-740.

87. Vieira-Pinto, M., Temudo, P., Martins, C. (2005). Occurrence of *Salmonella* in the ileum, ileocolic lymph nodes, tonsils, mandibular lymph nodes and carcasses of pigs slaughtered for consumption. *Journal of Veterinary Medicine, Series B*, 52(10), 476-481.
88. Werner, G., Coque, T. M., Hammerum, A. M., Hope, R., Hryniwicz, W., Johnson, A., et al (2008). Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. *Eurosurveillance*, 13(47), 5437-5453.
89. Wittekamp, B. H., Bonten, M. J. (2012). Antibiotic prophylaxis in the era of multidrug-resistant bacteria. *Expert opinion on investigational drugs*, 21(6), 767-772.
90. Wulf, M., Voss, A. (2008). MRSA in livestock animals—an epidemic waiting to happen?. *Clinical Microbiology and Infection*, 14(6), 519-521.
91. Wulf, M.W.H., Markestein, A., van der Linden, F.T., Voss, A., Klaassen, C., Verduin, C.M. (2008). First outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 in a Dutch hospital, June 2007. *Eurosurveillance*, 13(9), 1854-1861.