



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

ÍNDICE

Resumen	Página 1
Summary	Página 2
Introducción	Páginas 3-4
Objetivos	Página 5
Material y métodos	Páginas 6-7
Resultados y discusión	Páginas 8-24
Conclusiones	Página 25
Conclusions	Página 26
Valoración personal	Página 27
Bibliografía	Páginas 28-29

EVALUACIÓN DEL RIESGO ASOCIADO A RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS EN LA CADENA ALIMENTARIA Y SU RELACIÓN CON LA SALUD PÚBLICA

Resumen

La resistencia antimicrobiana (RAM) es un problema de Salud Pública global, ya que puede comprometer seriamente el éxito de los tratamientos antibióticos que se aplican en medicina humana actualmente. Además, está probado que la RAM se puede expandir a lo largo de la cadena alimentaria debido a microorganismos tanto patógenos como comensales. En este trabajo se ha estudiado el estado de las RAM en la UE y en EEUU en los últimos años, centrándose en microorganismos aislados de alimentos y de animales destinados a consumo humano, y se han encontrado resultados preocupantes. *Salmonella* spp. y *Campylobacter* spp. presentan resistencia a numerosos agentes antimicrobianos, siendo especialmente relevante aquella frente a cefalosporinas de tercera generación y fluorquinolonas, dada la importancia de estos fármacos en medicina humana. Además, organismos comensales, como *E. coli* y *Enterococcus* spp., pueden ser una fuente potencial de resistencia en la cadena alimentaria frente a diversos antibióticos, tanto de uso amplio (tetraciclinas) como otros de más reciente desarrollo como las cefalosporinas de tercera generación. Este trabajo ha permitido llevar a cabo una evaluación del riesgo asociado a la aparición de RAM en la cadena alimentaria, llegando a la conclusión de que es un asunto urgente de Salud Pública y que debe ser atajado lo antes posible. Para ello, se proponen una serie de medidas razonadas basadas en el uso responsable de antimicrobianos y en la vigilancia permanente de RAM en la cadena alimentaria.

RISK ASSESSMENT OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN THE FOOD CHAIN AND ITS ASSOCIATION WITH PUBLIC HEALTH

Summary

Antimicrobial resistance (AMR) is a global public health issue, given that it may seriously compromise the success of antibiotic treatments in current human medicine. In addition, it is proven that AMR can expand along the food chain due to pathogenic and commensal microorganisms. The status of AMR in recent years in the EU and the USA has been evaluated in this study, focusing on microorganisms isolated from food and food-producing animals. *Salmonella* spp. and *Campylobacter* spp. show resistance to many antimicrobial agents, being specially relevant in the case of third generation cephalosporines and fluorquinolones, given the importance of these drugs in human medicine. Furthermore, commensal microorganisms, such as *E. coli* and *Enterococcus* spp. act as a potential source of AMR resistance in the food chain, including widely used antibiotics (tetracyclines) and newly developed-ones (third generation cephalosporines). This study has performed a risk assessment of AMR in the food chain, concluding that it is an urgent public health problem which must be solved as soon as possible. To achieve this, a series of actions based on the responsible use of antimicrobials and the permanent surveillance of AMR in the food chain are proposed.

1. Introducción

La resistencia antimicrobiana (RAM) es la capacidad adquirida de un microorganismo para resistir los efectos de un agente quimioterápico al que es sensible habitualmente. Esta capacidad es una propiedad inherente a prácticamente todos los microorganismos, ya que los productores de antibióticos son organismos que, para poder sobrevivir, desarrollan mecanismos de resistencia que neutralizan o destruyen sus propios antibióticos. Se considera que éste es el origen de los genes que codifican la resistencia a los antimicrobianos. Existen una diversidad de mecanismos por los que los microorganismos pueden ser resistentes a un determinado antibiótico, que incluyen condiciones pasivas del propio microorganismo (el microorganismo carece de la estructura que es inhibida o afectada por el antibiótico o es impermeable al mismo) y situaciones activas (el microorganismo es capaz de inactivar el antibiótico, desarrolla una vía metabólica alternativa a la inhibida por el fármaco o bombea hacia el exterior un antimicrobiano que haya penetrado en la célula) (Madigan *et al.*, 2011)

La RAM es codificada genéticamente por el microorganismo, bien en el cromosoma, bien en un plásmido de resistencia. Además del cromosoma, muchas células procariotas contienen plásmidos, éstos son elementos genéticos que se replican independientemente del cromosoma del hospedador y que portan genes no esenciales (aunque a menudo muy útiles). Los plásmidos de resistencia se denominan también plásmidos R, confieren resistencia a antibióticos y otros inhibidores del crecimiento. Algunos plásmidos R contienen varios genes distintos de resistencia a antimicrobianos, o una sola célula puede ser portadora de varios plásmidos R; en cualquier caso, el resultado es la resistencia múltiple. Está demostrado que estos plásmidos de resistencia se pueden transmitir mediante conjugación, lo cual permite su rápida expansión a través de poblaciones bacterianas.

La RAM se ha convertido en el principal problema a la hora de tratar las infecciones producidas por muchos microorganismos patógenos, ya que reduce la gama de fármacos disponibles para el tratamiento y dificulta el mismo. Especialmente, la aparición de cepas patógenas que presentan resistencia múltiple (a varios tipos de antibióticos) supone un riesgo para la salud humana y también para la producción animal. En el caso de microorganismos no patógenos, las bacterias comensales (como *E. coli* o *Enterococcus* spp.) que están presentes en el tracto digestivo de muchos animales de abasto suponen una fuente potencial de genes de resistencia que se pueden extender a otras bacterias patógenas a lo largo de toda la cadena alimentaria. Más aún, estas bacterias comensales se pueden tomar como indicadores de la presión selectiva ejercida por el uso de antibióticos en la población bacteriana de los animales de producción, además de que permiten monitorizar la emergencia y cambios en la resistencia a antimicrobianos en el conjunto de microorganismos de interés (EFSA, 2009).

Existen numerosas evidencias científicas que señalan una relación entre el uso de agentes antimicrobianos en animales de abasto y la resistencia a estos antimicrobianos en bacterias aisladas en seres humanos (Angulo *et al.*, 2004). Esto lleva a consecuencias en la salud humana, en forma de un mayor número de infecciones bacterianas y una mayor cantidad de fallos en el tratamiento antibiótico (con un incremento en la severidad de la infección). Esta severidad incrementada supone mayor duración de la enfermedad, más frecuencia de hospitalizaciones y aumento de la mortalidad.

Queda claro por lo tanto que este problema de salud se puede propagar a lo largo de la cadena alimentaria, desde la producción primaria hasta el consumidor. Como ejemplo de esto, la UE afirma que la resistencia a la ciprofloxacina en *Campylobacter jejuni* aislado en humanos y en carne de pollo procede de las aves domésticas, *Gallus gallus* en este caso (EFSA, 2011).

Dada la importancia de este problema, existen en la actualidad una serie de estrategias de control y vigilancia de las resistencias a antimicrobianos. Son de reciente implantación, y en este trabajo se va a hacer referencia especialmente a las llevadas a cabo por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA, European Food Safety Authority) y su equivalente estadounidense, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, Food and Drug Administration).

2. Objetivos

Con este trabajo se pretende evaluar el riesgo que supone la aparición y presencia de RAM en la cadena alimentaria. Esto es de especial relevancia en la actualidad por el crecimiento actual del riesgo generado por este problema, asociado en parte a las malas prácticas en el uso de antibióticos en medicina veterinaria y producción animal.

De forma específica se plantean los siguientes objetivos en esta revisión:

1. Recopilación de la información disponible sobre el estado actual de la resistencia antimicrobiana en la cadena alimentaria, en el marco de la Unión Europea y también de Estados Unidos.
2. Estudio de la evolución de la resistencia a antimicrobianos a lo largo del tiempo, de forma que se tenga una perspectiva temporal que permita realizar una previsión de futuro.
3. Estudio comparativo de los datos obtenidos en la Unión Europea y los Estados Unidos de América. Este estudio tiene interés debido a las importantes diferencias prácticas y legales que hay entre ambas regiones en relación al uso de agentes antimicrobianos (especialmente en producción animal).
4. Revisión de las medidas propuestas para atajar el problema actual de la resistencia a antimicrobianos, a la par que evitar que se den consecuencias futuras.

3. Material y métodos

3.1. RAM objeto de evaluación

De entre todas las opciones disponibles, se ha elegido para el presente estudio un número limitado de microorganismos patógenos de transmisión alimentaria (*Salmonella* spp. y *Campylobacter* spp.) y de microorganismos comensales presentes en los alimentos (*E. coli* y *Enterococcus* spp.). La justificación para la elección de los mismos se presenta en cada una de las secciones del capítulo de resultados y discusión de este trabajo.

Asimismo para este estudio se han seleccionado diferentes tipos de antimicrobianos de uso frecuente o de desarrollo más reciente calificados por la OMS como “Antimicrobianos Críticamente Importantes”.

3.2. Metodología para la evaluación del riesgo

El protocolo seguido para realizar este trabajo se basa en el método general establecido para una evaluación de riesgos alimentarios (Codex Alimentarius, 2011), en la cual se siguen una serie de fases sucesivas. La primera fase es la identificación del peligro, se determinan entonces los posibles agentes considerados de peligro y se justifica esta elección. A continuación se realiza la caracterización del peligro, consistente en analizar la situación, evolución y desarrollo del agente de peligro. Con estas dos primeras fases, es posible conocer el daño potencial que puede ser causado por el agente y su grado de severidad, lo cual constituye la información básica para una evaluación de riesgo.

La siguiente fase es la evaluación de la exposición y finalmente la caracterización del riesgo, se busca conocer la probabilidad con la que el agente de peligro puede llegar a causar un efecto perjudicial en la población. Una vez que se conocen la severidad de los efectos causados por el agente de peligro y la probabilidad de que se den estos efectos, se puede realizar la evaluación global del riesgo real.

En el caso concreto de este trabajo, la severidad del daño se deduce a partir de la patología causada por cada microorganismo (en el caso de los patógenos) y los posibles problemas surgidos a raíz de la RAM. La probabilidad de que se dé el efecto perjudicial se puede conocer a partir de la frecuencia de aparición de resistencias y la probabilidad de que éstas lleguen al ser humano (número de casos, relación con la cadena alimentaria).

3.3. Fuentes de información

Las fuentes de información principales utilizadas en este trabajo para llevar a cabo la evaluación del riesgo son los informes anuales publicados por los organismos de seguridad alimentaria EFSA y FDA, así como otra bibliografía científica relacionada. En cuanto a los informes europeos, se han tomado los del periodo de cinco años más reciente posible (datos de 2009 a 2013). Son el resultado del trabajo conjunto entre EFSA y el Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (European Centre for Disease Prevention, ECDC), que recopilan datos procedentes de pruebas de resistencia a antimicrobianos en cultivo bacteriano en distintos países miembros de la UE. De cada informe se ha extraído la información que se consideraba más relevante, ya que hay una amplia variedad de resultados donde elegir, tanto respecto al agente antimicrobiano testado como al microorganismo implicado o la matriz de la que se ha obtenido.

En el caso de EEUU se han utilizado los informes que generan anualmente el NARMS (National Antimicrobial Resistance Monitoring System; Sistema Nacional de Monitorización de Resistencia a Antimicrobianos). Éste es un programa llevado a cabo por la autoridad superior en Seguridad Alimentaria de ese país, la FDA. Concretamente, se han elegido los cuatro informes más recientes disponibles (2009 a 2012) relativos a carne de consumo (Retail Meat Report), que se encuadra dentro del citado NARMS.

Los informes arriba mencionados se han extraído directamente de las páginas web oficiales de estas entidades. Para la búsqueda de artículos científicos relacionados con el tema se han utilizado los buscadores PubMed (perteneciente a la US National Library of Medicine) y Alcorze (Universidad de Zaragoza).

3.4. Análisis de los datos

Toda la información extraída de estos informes se presenta en forma de gráfica de elaboración propia mediante la utilización de la hoja de cálculo LibreOffice Calc. El objetivo es presentar los datos de forma más visual y que las tendencias (ascendentes o descendentes) sean más fáciles de apreciar. Se considera que estas gráficas son parte esencial del trabajo, ya que permiten el desarrollo del mismo y facilitan la comprensión de los datos, por lo que se ha decidido incluirlas en el propio texto y no relegarlas a un anexo.

4. Resultados y discusión

A continuación se exponen los resultados obtenidos de RAM y su valoración, ordenándolos según el microorganismo estudiado: *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. , *E. coli* y *Enterococcus* spp.

4.1. Evaluación del riesgo de RAM en *Salmonella* spp.

El Género *Salmonella* pertenece a la Familia Enterobacteriaceae. La taxonomía concreta de este género es complicada ya que ha cambiado varias veces a lo largo del tiempo conforme se realizaban nuevos descubrimientos, especialmente en el campo de la genética molecular. La bacteria es bacilar, Gram negativa y anaerobia facultativa. La mayoría de estas bacterias poseen flagelos y son móviles.

Esta bacteria se encuentra ampliamente dispersa por la naturaleza, incluido el tracto digestivo de mamíferos domésticos y silvestres, reptiles, aves e insectos. Son microorganismos comensales que pueden ejercer una acción patógena y provocar un amplio espectro de enfermedades en animales. Su amplia distribución en el medio, la prevalencia de este microorganismo en la cadena alimentaria y su virulencia y capacidad de adaptación hacen que revista una enorme importancia sanitaria y económica en el mundo.

Salmonella causa problemas de salud asociados a la cadena alimentaria, tanto por contaminación del alimento a partir de animales como de manipuladores. Los huevos y la carne se encuentran entre los alimentos implicados más frecuentemente en los brotes de salmonelosis. La patología causada varía según el serotipo implicado, dividiéndose en dos tipos de enfermedad: la fiebre tifoidea y la salmonelosis (no tifoidea). Esta última es la más relevante en la actualidad, ya que los serotipos que la producen son los predominantes en el medio, causa un cuadro clínico agudo que cursa con náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea y fiebre. La vía de infección es oral, a partir de alimentos contaminados, partículas fecales o agua. La dosis infectiva es altamente variable, depende del serotipo presente y de las características del hospedador (estado inmunitario, edad, patologías concurrentes, etc). La mortalidad es inferior al 1% pero aumenta en ancianos, además de que se pueden dar complicaciones graves, como deshidratación, desequilibrio electrolítico, artritis o septicemia en personas especialmente sensibles.

La fiebre tifoidea es causada exclusivamente por los serotipos Typhi y Paratyphi A, los cuales se encuentran exclusivamente en humanos. Se produce un cuadro clínico crónico de 2 a 4 semanas de duración, con diarrea, dolor abdominal, fiebre y posible aparición de síntomas cutáneos (sarpullido). La mortalidad puede alcanzar el 10%, con posibles complicaciones como septicemia, endocarditis o artritis séptica.

Para evaluar el riesgo de resistencia antimicrobiana en *Salmonella*, se han extraído y sintetizado datos de los informes anuales que elaboran tanto la EFSA como la FDA. La información disponible incluye los

resultados de pruebas de resistencia microbiana a una amplia gama de antibióticos pero únicamente se han evaluado los datos relativos a cefotaxima, ciprofloxacina y tetraciclinas desde 2009 hasta 2013 a partir de bacterias aisladas de carne de pollo y carne de cerdo. La cefotaxima es una cefalosporina de tercera generación y su elección se basa en el hecho de que se trata de un antimicrobiano de desarrollo relativamente reciente, por lo que es un fármaco clave en el tratamiento de infecciones en medicina humana (su eficacia se debe a que la resistencia a estos antibióticos no existe o no está extendida entre las poblaciones bacterianas). La ciprofloxacina es una fluorquinolona, también de desarrollo reciente y, por lo tanto, sin resistencias ampliamente extendidas. Además, la Organización Mundial de la Salud, ya calificó a estos dos grupos de antibióticos como “Antimicrobianos Críticamente Importantes” en 2007 (FAO/OMS/OIE, 2007). Por último, las tetraciclinas son un grupo de antibióticos de muy amplio uso y se han elegido precisamente para conocer cuál es el estado de la RAM asociada a un fármaco de uso frecuente.

El estudio corresponde a poblaciones bacterianas con cualquier especie del Género *Salmonella* (*Salmonella* spp). Antes de entrar a valorar los datos, hay que tener en cuenta que este control de RAM en la UE es algo reciente, con lo que a lo largo de los años se han ido incorporando más países miembros a la realización de estos controles. Esto supone que algunos valores obtenidos en años iniciales pueden no ser totalmente representativos, ya que el tamaño de muestra es menor que en años siguientes. Como ilustración de esta situación, en el caso de la carne de pollo se pasó de 533 cultivos bacterianos en el año 2009 (obtenidos en 7 países miembros) a 1005 cultivos en el año 2013 (en 10 países miembros). El resultado para las muestras de carne de pollo se expresa en la figura 1.

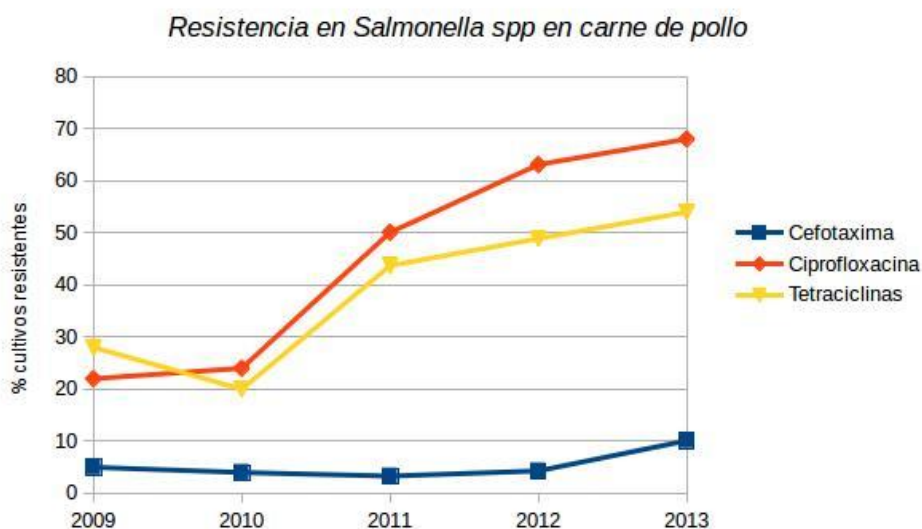


Figura 1.- Evolución de la resistencia antimicrobiana en *Salmonella* spp. aislada de carne de pollo en la UE

Se observa que en un periodo breve la resistencia bacteriana frente a ciprofloxacina y tetraciclinas aumenta del 22% al 68% y del 28% al 54% de los cultivos, respectivamente. La resistencia a cefotaxima se mantiene estable, pero con un repunte significativo en el año 2013, en el que el porcentaje de cultivos resistentes creció desde el 4,3% al 10,1%. La figura 2 muestra los resultados obtenidos en el caso de carne de cerdo.

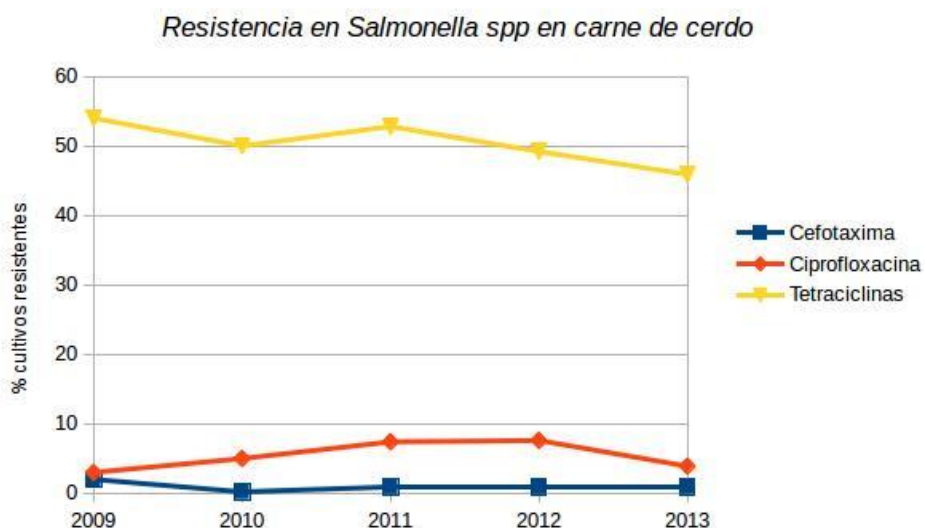


Figura 2.- Evolución de la resistencia antimicrobiana en *Salmonella* spp. aislada de carne de cerdo en la UE

Se puede observar que la resistencia a las tetraciclinas se encuentra en ligero descenso, del 54% en 2009 al 45,9% de cultivos resistentes en 2013. Cefotaxima y ciprofloxacina se encuentran en niveles reducidos y estables de resistencia microbiana. El análisis de los datos demuestra diferencias en función de la especie animal. Concretamente, la ciprofloxacina presenta una prevalencia de resistencia superior al 50% en *Salmonella* aislada de carne de ave e inferior al 10% en el caso de carne de cerdo. Asimismo se observa una clara tendencia ascendente de la RAM en *Salmonella* asociada a la carne de pollo mientras que en el caso de carne de cerdo la prevalencia parece estabilizada desde 2009.

Para poder comparar los datos de la UE con los de EEUU, se ha evaluado la resistencia a ceftriaxona (en este país no se analiza la resistencia a cefotaxima, con lo que se ha tenido que elegir otra cefalosporina de tercera generación) y a tetraciclinas. Sólo se tienen resultados en carne de pollo, ya que es la única en la que este análisis se realiza de forma rutinaria; existen algunos análisis en carne de cerdo pero el tamaño de muestra es insuficiente (alrededor de 20 muestras al año). La figura 3 refleja la situación de las resistencias a antimicrobianos en *Salmonella* spp. en este país:

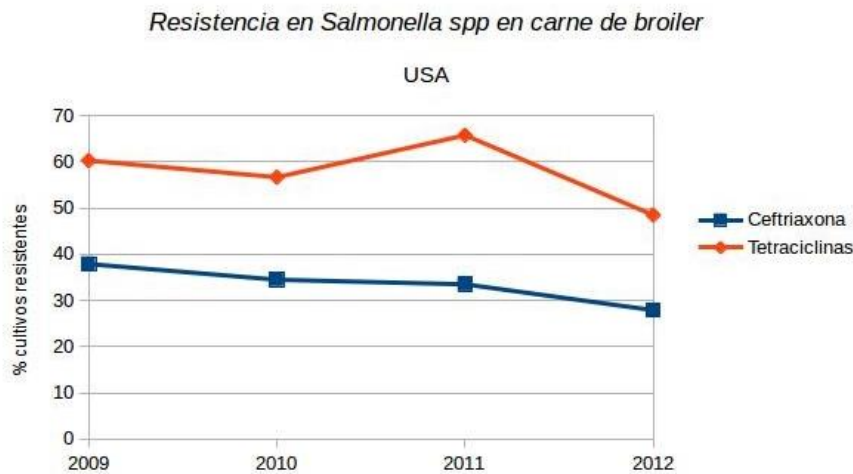


Figura 3.- Evolución de la resistencia antimicrobiana en *Salmonella* spp. aislada de carne de broiler en EEUU

Aunque se observa una tendencia descendente en la prevalencia de ambas resistencias, el porcentaje de cultivos resistentes es más elevado que en el caso de la UE. La diferencia más significativa se aprecia en el hecho de que en el año 2012 la resistencia a ceftriaxona alcanzó el 48,5%, un dato muy llamativo ya que se trata de una cefalosporina de tercera generación. El equivalente a este antibiótico en el conjunto de datos europeos (la cefotaxima) muestra únicamente un 4,3% de cultivos resistentes para ese año 2012 y del 10% en 2013.

Como resumen de esta parte, se puede afirmar que la resistencia a antibióticos en bacterias del Género *Salmonella* aisladas en alimentos (carne de cerdo y pollo) constituye un peligro significativo. Se puede ver una resistencia muy extendida a las tetraciclinas en las zonas geográficas comparadas en este estudio. Las cefalosporinas de tercera generación presentan una prevalencia de resistencia mayor en Estados Unidos que en Europa. Sin embargo, en este último caso se constata un incremento importante con tendencia ascendente en la prevalencia de *Salmonella* resistente a ciprofloxacina.

Una vez expuesta la situación de la resistencia a antimicrobianos en *Salmonella*, es necesario tener en cuenta la exposición de la población general a esta bacteria. Esto se consigue mediante la consulta de los registros (tanto europeos como estadounidenses) que recogen los casos de infección producidos a lo largo del tiempo. Los últimos datos disponibles relativos a la Unión Europea son los publicados por el ECDC en 2014, que contienen la información epidemiológica del año 2012 y anteriores. El total de casos registrados en 2012 fue de 92.911, esta cifra supone alrededor de 22 casos por cada 100.000 habitantes. Se observa también una tendencia descendente en los datos epidemiológicos a lo largo de los años (134.581 casos en 2008, 110.179 en 2009, 101.589 en 2010, 96.682 casos en el año 2011 y 82.694 en 2013).

En cuanto a EEUU, en el año 2006 se confirmaron 41.930 casos de salmonelosis en humanos. Sin embargo, se estima que cada año se producen en ese país un total de 1.027.561 casos, dando como resultado 378 muertes anuales (Scallan *et al.*, 2011). Esta estimación se ha realizado para tener en cuenta el porcentaje de casos no comunicados o no diagnosticados. De esta forma, *Salmonella* es el segundo patógeno alimentario que más casos de enfermedad causa (por detrás de *Norovirus*) y el primero en número de muertes. También se calcula que la enfermedad causada por *Salmonella* ocasiona pérdidas económicas anuales de alrededor de 3.300 millones de dólares (Batz *et al.*, 2011).

En resumen, *Salmonella* es responsable de un elevado número de casos de infección alimentaria en el mundo, a pesar de estar aparentemente en descenso. Las cifras de mortalidad que se le asocian también son preocupantes, aunque las muertes se suelen producir en pacientes ancianos, inmunodeprimidos o con patologías concurrentes. Tampoco se puede desdeñar el coste económico que causa anualmente; todo esto en conjunto hace que esta bacteria siga siendo un problema relevante de Salud Pública.

Una vez expuestos todos estos datos (relativos a la patología causada, número de casos, mortalidad y frecuencia de la resistencia a antibióticos), es momento de realizar una evaluación del riesgo asociado a la resistencia a antimicrobianos en *Salmonella*. Como se ha dicho antes, el riesgo deriva directamente de dos parámetros, que son la severidad de los efectos negativos ocasionados por el agente estudiado y la probabilidad de que se dé este efecto. En este caso concreto, el primer parámetro (la severidad) depende de la patología causada por la bacteria y de cómo esa patología podría complicarse debido a la resistencia a antimicrobianos. Pese a que el cuadro clínico generalmente no es grave y suele ser autolimitante, existe la posibilidad de que se complique debido al estado de salud del paciente. En cuanto a la RAM, tiene niveles muy preocupantes en ciertos antibióticos y además se encuentra en ascenso en otros fármacos críticos en medicina humana (cefalosporinas de tercera generación). La probabilidad de que una cepa resistente de *Salmonella* contacte con el ser humano es, dado el nivel de resistencia y el número de casos anuales, significativa. Como aspecto positivo, hay que destacar que los casos de salmonelosis en humanos descienden de forma bastante pronunciada cada año en la UE. Como conclusión, se puede afirmar que el riesgo asociado a la resistencia a antimicrobianos en *Salmonella* es significativo, lo cual lo convierte en un problema de Salud Pública prioritario.

4.2. Evaluación del riesgo de RAM en *Campylobacter* spp.

Campylobacter es una bacteria Gram negativa, microaerófila y con forma de S. Muchas cepas poseen movilidad, gracias a la presencia de un flagelo polar. Es un microorganismo poco estable en el medio externo, ya que es susceptible a la desecación y a otras condiciones desfavorables. Sin embargo, es una bacteria muy extendida en la naturaleza ya que su hábitat principal es el tracto digestivo de aves y mamíferos. Puede contaminar alimentos como carne y lácteos, además de agua y vegetales, causando infecciones alimentarias. La principal especie del Género es *Campylobacter jejuni*, por lo que es la estudiada en este trabajo. Otras especies también pueden causar enfermedad, como *C. coli* y *C. fetus*, aunque se considera que es *C. jejuni* el causante de la gran mayoría de procesos patológicos en humanos.

La patología causada por *C. jejuni* es la campylobacteriosis. La dosis infectiva es de unas 10000 bacterias, aunque cifras mucho menores pueden bastar en caso de que existan problemas de salud concurrentes. La manifestación clínica más común de esta enfermedad es un cuadro gastrointestinal con fiebre, diarrea (acuosa o hemorrágica), náuseas, vómitos y dolor abdominal; en general, la enfermedad se resuelve en un periodo de 2 a 10 días sin necesidad de tratamiento antibiótico. Una pequeña proporción de individuos afectados pueden desarrollar complicaciones severas como meningitis, colecistitis, pancreatitis o septicemia. Otra complicación a largo plazo que se puede asociar a la campylobacteriosis es el Síndrome de Guillain-Barré, el cual es un desorden autoinmune; se cree que esto ocurre porque algunos antígenos de *C. jejuni* son similares a los presentes en ciertos tipos de tejido nervioso humano, lo que lleva a una reacción autoinmune. No todos los casos de Síndrome de Guillain-Barré se deben a campylobacteriosis, pero la infección por *C. jejuni* sí es el factor más frecuente conocido que cause esta enfermedad autoinmune.

Los agentes antimicrobianos escogidos para estudiar la resistencia en *C. jejuni* han sido ciprofloxacina, ácido nalidíxico y tetraciclinas. El primero es una fluorquinolona y ha sido elegida porque, como ya se ha dicho anteriormente, supone un fármaco clave en la medicina humana actual. El ácido nalidíxico y las tetraciclinas son ambos antibióticos de uso habitual y con muchos años de aplicación en medicina humana y veterinaria, su elección se debe a la necesidad de comparar con otros de desarrollo reciente. Además, la FDA no incluye ninguna fluorquinolona en los estudios de resistencia en *C. jejuni*, con lo que se han elegido otros antibióticos para tener al menos dos que comparar.

El tipo de muestra en el que se van a estudiar los datos es únicamente la carne de pollo, debido principalmente a que ni en la UE ni en EEUU se realizan estudios amplios en carne de otras especies (a partir de 2013 se empezaron a incluir muestras de otro tipo en la UE, pero aún de forma residual). En la figura 4 se representan los resultados obtenidos en Europa:

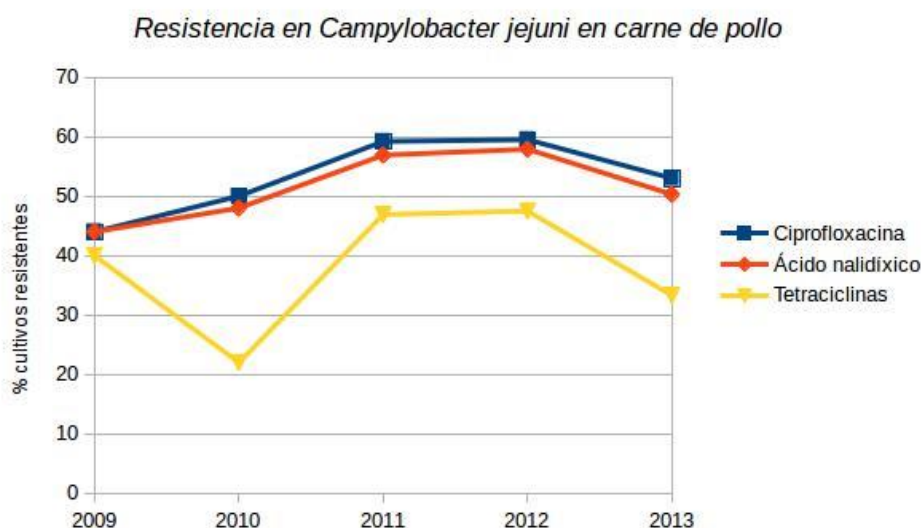


Figura 4.- Evolución de la RAM en *Campylobacter jejuni* aislada de carne de pollo en la UE

Se observa que el porcentaje de cultivos con resistencia a los tres fármacos estudiados es bastante elevado, los niveles sufren variaciones en ambos sentidos y es difícil predecir si la tendencia es ascendente o descendente. Estas variaciones contradictorias se pueden explicar parcialmente porque de un año para otro el número de países participantes en el estudio varía (y con ello el número de muestras); en el año 2009 participaron 7 países miembros (633 muestras), que pasaron a ser 9 países en 2011 y 8 en 2013 (832 muestras). El dato que más llama la atención es el elevado nivel de resistencia frente a la ciprofloxacina, que alcanzó un máximo del 59,5% de cultivos resistentes en 2012 para luego bajar al 53% en 2013, aunque hay un aumento considerable desde el año 2009 (44%). La similitud entre los niveles de resistencia frente a ciprofloxacina y ácido nalidíxico puede deberse a que su mecanismo de acción es similar y, por lo tanto, puede existir resistencia conjunta a ambos fármacos en una cepa bacteriana. Por último, se observa que el nivel de cultivos resistentes frente a tetraciclinas es menor que con los otros antimicrobianos, pero aun así es bastante elevado. No están representados en forma de gráfica, pero los datos de resistencia en *C. coli* recogidos en los informes de la UE son muy similares a los que aparecen en *C. jejuni*.

En el caso de EEUU, sólo se han extraído datos relativos a ácido nalidíxico y tetraciclinas, ya que la gama de antibióticos estudiada en este país en el caso de *C. jejuni* es menor. Los resultados se representan en la figura 5.

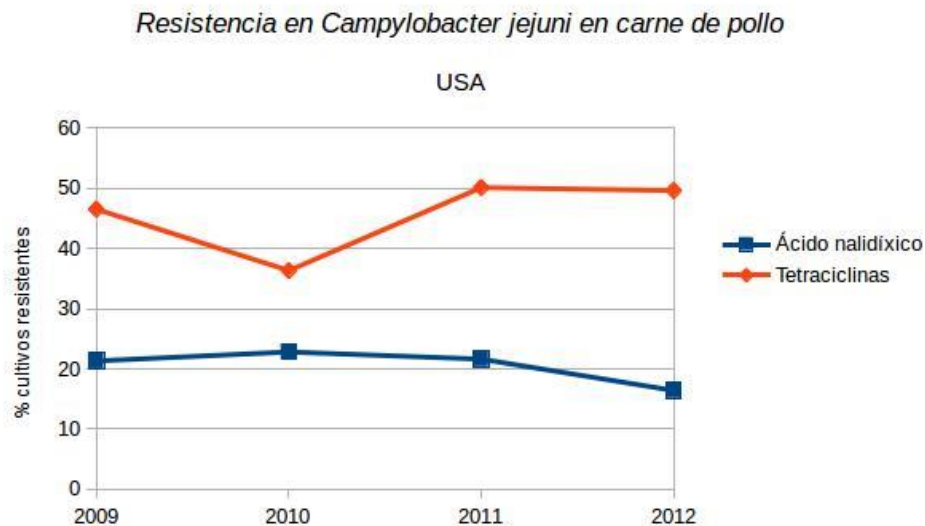


Figura 5.- Evolución de la RAM en *Campylobacter jejuni* aislada de carne de pollo en EEUU

Se puede ver que los niveles de resistencia se mantienen más o menos estables a lo largo del tiempo, en el caso del ácido nalidíxico van del 21,3% de cultivos resistentes en 2009 al 16,4% en 2012 (puede considerarse quizá como un ligero descenso). Para las tetraciclinas, se pasa de un 46,5% en 2009 a un 49,6% en 2012. Ambos niveles de resistencia son significativamente elevados. Es llamativo el hecho de que la resistencia frente a ácido nalidíxico en EEUU es bastante menor que en la UE. El nivel de cultivos resistentes a tetraciclinas es similar en ambas regiones, y lamentablemente los estudios en EEUU no incluyen una gama lo bastante amplia de fármacos como para poder comparar de manera más profunda o conocer datos relativos a antimicrobianos más importantes en la medicina actual. En el caso de *C. coli*, los resultados son similares, aunque en esta especie la resistencia frente a ácido nalidíxico es casi del doble a la encontrada en *C. jejuni*.

Para recapitular el estado de la resistencia a antimicrobianos en *C. jejuni*, se puede afirmar que el porcentaje de cultivos resistentes encontrado es bastante elevado en todos los casos estudiados en este trabajo. El resultado más alarmante es la gran proporción de resistencias que se observan frente a ciprofloxacina, teniendo en cuenta que se considera como antibiótico crítico en medicina humana. También hay que lamentar la imposibilidad de obtener datos de fármacos de desarrollo reciente en EEUU.

La campylobacteriosis es una de las enfermedades de transmisión alimentaria más frecuentes en la UE. Según el ECDC en 2013, el año más reciente del que se tienen datos, se produjeron en esta región 214.779 casos, lo cual supone un índice de 68 casos por cada 100.000 habitantes. La enfermedad se encuentra en una fase estable o de ligero incremento, con 190.579 casos en 2008, 201711 en 2009, 215397 en 2010 y 223.998 en 2011. Se dan de esta forma más del doble de casos de campylobacteriosis que de salmonelosis

cada año, con la preocupación adicional de que las cifras de enfermedad parecen aumentar casi todos los años. Otro asunto que convierte a esta enfermedad en una preocupación principal es el grado de afectación en niños menores de cinco años; en este grupo de edad, el índice aumenta a 145,5 casos por cada 100.000 niños. También se está comprobando en los últimos años un ligero incremento de la frecuencia en los individuos mayores de 65 años.

En EEUU, se estima que anualmente se dan 845.024 casos de campylobacteriosis, los cuales conllevan 8.463 hospitalizaciones y 76 muertes cada año (Scallan *et al.* 2011). Estas cifras son inferiores a las causadas por *Salmonella* pero suponen aun así una preocupación, ya que sitúan a *Campylobacter* como el cuarto mayor causante de enfermedad de origen alimentario y el quinto mayor productor de mortalidad dentro de estas mismas enfermedades. Por último, la combinación patógeno-alimento que mayores pérdidas económicas (asociadas a enfermedad) causa por sí sola en EEUU es *Campylobacter* en carne de ave, ocasionando anualmente una pérdida de alrededor de 1.250 millones de dólares (Batz *et al.* 2011).

En resumen, se debe considerar a *C. jejuni* como un problema importante de Salud Pública, dado el número de casos de enfermedad que ocasiona y su difusión a través de la cadena alimentaria. Para la evaluación del riesgo asociado a la resistencia a antimicrobianos en *C. jejuni*, la severidad debe considerarse elevada. Esto es así por las graves consecuencias que se derivarían de una campylobacteriosis causada por una cepa resistente; el cuadro clínico generalmente no es grave, pero si aparecen algunas de las complicaciones posibles en el caso de una bacteria resistente el daño a la salud sí puede ser grave. En cuanto a la probabilidad de que se dé esta situación, hay que combinar las probabilidades de que se dé un caso en humanos y de que la bacteria responsable sea resistente. El elevado número de casos anuales, combinado con la alta frecuencia de resistencia a antibiótico, supone que haya que considerar la probabilidad global como alta. En conclusión, *C.jejuni* (y en menor medida otras bacterias del Género *Campylobacter*) deben considerarse como un problema de Salud Pública, ya que el riesgo asociado a la RAM en esta bacteria es **significativo**.

4.3. Evaluación del riesgo de RAM en *E. coli*

Escherichia coli es una enterobacteria Gram negativa y bacilar. Es una de las especies más predominantes en el intestino humano y, como parte de la microbiota intestinal normal, algunas cepas producen efectos beneficiosos para el hospedador. Sin embargo, algunos biotipos de esta bacteria son capaces de elaborar formas de expresión que resultan patógenas para el ser humano, tales como el enteropatógeno (EPEC), enterohemorrágico (EHEC), enterotoxigénico (ETEC) o el enteroinvasivo (EIEC).

De entre los posibles patógenos pertenecientes a la especie *E. coli*, el grupo más relevante en los últimos años es el denominado enterohemorrágico, en el que se incluye el serotipo O157:H7. Éste es uno de los que se caracteriza por producir la llamada Shigatoxina, ocasionando en humanos un cuadro de colitis hemorrágica, con diarrea sanguinolenta, vómitos y dolor abdominal; además, pueden producirse en ocasiones complicaciones severas como síndrome urémico hemolítico (al cual se asocia una cifra considerable de mortalidad). A pesar de eso, los microorganismos que se toman como indicadores no son las variantes patógenas de *E. coli*, sino otras cepas de la especie. La resistencia a antimicrobianos no se considera de gran importancia en las cepas patógenas clásicas de *E. coli* (causantes de infecciones alimentarias), por lo que estos patógenos no se incluyen en el informe realizado por EFSA. Sin embargo, la resistencia a ciertos antimicrobianos puede comprometer seriamente el tratamiento de infecciones extra-intestinales por *E. coli* (como las infecciones del tracto urinario, por poner un ejemplo); este tipo de enfermedades se están volviendo más comunes en todo el mundo y suponen un serio problema para la medicina humana.

La RAM en cepas indicadoras de *E. coli* aisladas en animales y alimentos se usa como referencia para conocer el reservorio existente de genes de resistencia, los cuales pueden ser transferidos a bacterias patógenas para el ser humano o para los animales. Esta resistencia también es de interés a la hora de estudiar los efectos que tiene el uso de antibióticos en una zona determinada en las especies animales, debido a la ubicuidad de estas bacterias en los animales de producción.

Para el estudio de los datos dentro de la UE, se han elegido como antibióticos para comentar la cefotaxima, la ciprofloxacina y las tetraciclinas, por las razones que ya se han expuesto anteriormente en el trabajo. En cuanto a la muestra en la que se estudian, en este caso se han elegido aislamientos realizados en animales de producción (ganado bovino y porcino). No se han utilizado muestras de carne porque la UE entiende que es en el nivel de la producción animal donde los microorganismos indicadores pueden aportar mayor información, esto se refleja además en el hecho de que apenas hay cultivos realizados a partir de alimentos (carne). Las figuras 6 y 7 muestran los resultados de resistencia en ganado bovino y porcino respectivamente.

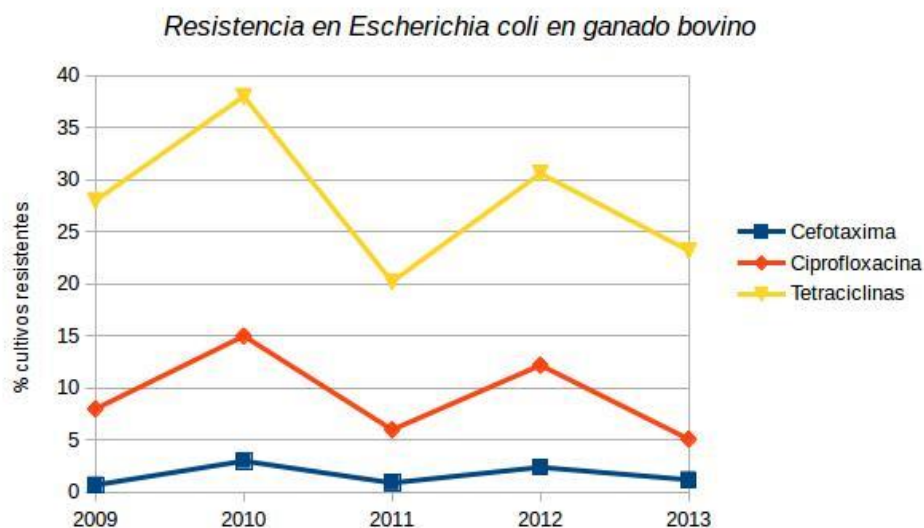


Figura 6.- Evolución de la resistencia antimicrobiana en *Escherichia coli* aislada de ganado bovino en la UE

En general se observa en ganado bovino que los niveles de resistencia sufren picos ascendentes y descendentes a lo largo de los años, la explicación de este fenómeno no está clara y además esto hace que sea imposible predecir la tendencia que se va a seguir en el futuro. Lo que sí se puede es afirmar que el porcentaje de cultivos resistentes a ciprofloxacina tiene un aspecto preocupante (se situó en un 5,1% en 2013, habiendo alcanzado un máximo del 15% en 2010). La resistencia frente a tetraciclinas es alta pero esperable, dado el amplio y prolongado uso de estos antibióticos. En el caso de la cefotaxima, aunque la proporción de cultivos resistentes es reducida (1,2% en 2013), no hay que olvidar que esta resistencia se puede expandir con facilidad y que éste es un fármaco crítico en medicina humana.

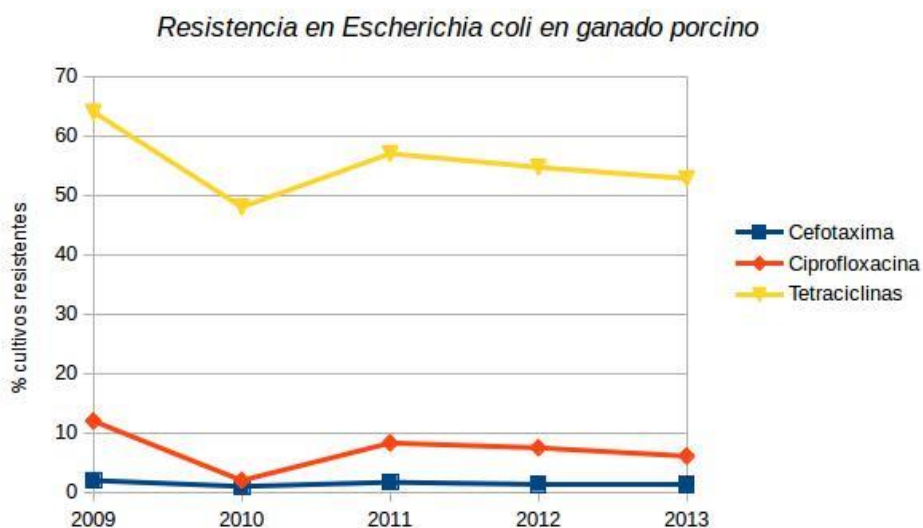


Figura 7.- Evolución de la resistencia antimicrobiana en *Escherichia coli* aislada de ganado porcino en la UE

Los datos que se observan en ganado porcino son bastante similares a los encontrados en ganado bovino, salvo que en el caso del cerdo la resistencia a tetraciclinas es aún mayor. También se puede considerar que los resultados son algo más estables, sin tantas variaciones interanuales como en el caso anterior. Comparando con los niveles de resistencia en los aislamientos de *Salmonella* en animales de producción,

son mayores en cultivos de *E.coli* en pollos, pero en cerdos se encuentran al mismo nivel. La diferencia en la resistencia a antimicrobianos entre distintas especies de animales se explica probablemente porque la presión selectiva ejercida por el uso de antibióticos varía entre los diferentes tipos de animales de producción.

Los datos de EEUU sí proceden de muestras de carne (de bovino), ya que el programa de vigilancia de ese país lleva a cabo un muestreo suficiente en este campo. Los antibióticos cuyos datos se han resumido en la siguiente figura son la ceftriaxona (cefalosporina de tercera generación) y las tetraciclinas:

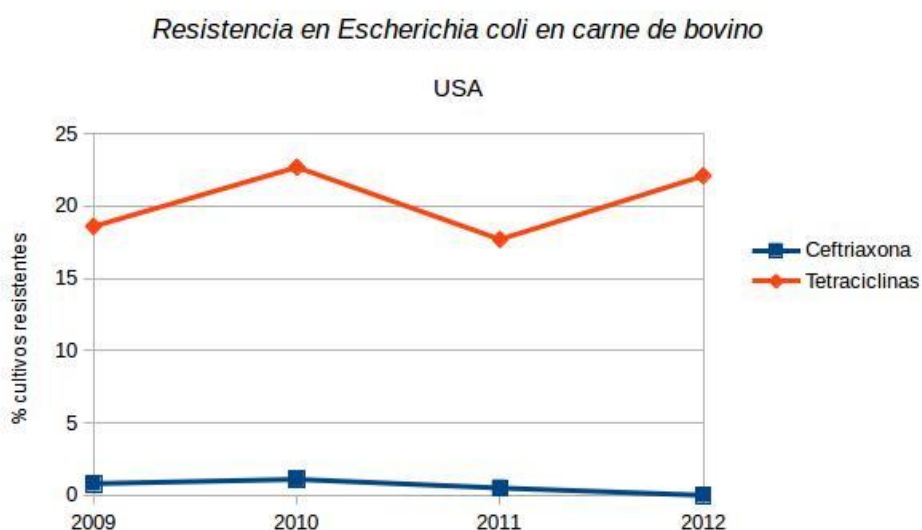


Figura 8.- Evolución de la resistencia antimicrobiana en *Escherichia coli* aislada de carne de bovino en EEUU

Los resultados observados muestran una prevalencia baja de resistencia a ceftriaxona, llegando a suponer el 0% de cultivos resistentes en 2012. Los niveles de resistencia a tetraciclinas rondan el 20% (del 18,6% en 2009 al 22,1% en 2012), pero no es un resultado tan malo teniendo en cuenta el amplio e incontrolado uso que se hace de estos antibióticos.

Aunque en ocasiones la resistencia en esta bacteria pueda no parecer tan elevada, los niveles observados son significativos dado que estas cepas de *E. coli* procedentes de animales y alimentos tienen el potencial de distribuir genes de resistencia a antimicrobianos a bacterias patógenas a lo largo de la cadena alimentaria.

La evaluación del riesgo asociado a la resistencia a antimicrobianos en *E. coli* indicador (no patógeno) se realizará de forma conjunta con el siguiente microorganismo indicador, ya que su comportamiento en el medio y su influencia en la RAM global es similar (aunque los niveles de resistencia particulares de cada uno sean distintos).

4.4. Evaluación del riesgo de RAM en *Enterococcus* spp.

El Género *Enterococcus* incluye bacterias Gram positivas, anaerobias facultativas y con morfología de coco. Pueden encontrarse como comensales en el intestino de muchos mamíferos (incluido el ser humano), en ocasiones se comportan como patógenos para las personas (causando infecciones sobre todo en ambientes hospitalarios, que suelen complicarse debido a múltiples resistencias a antimicrobianos).

Las bacterias comensales presentes en el intestino de los animales de producción, incluyendo a *Enterococcus*, son consideradas un reservorio potencial de genes de resistencia que se pueden expandir a otras bacterias (zoonóticas o no) a lo largo de toda la cadena alimentaria. Las dos principales especies del Género *Enterococcus* (*E. faecium* y *E. faecalis*) pueden usarse como bacterias indicadoras dado que se pueden aislar fácilmente en heces animales, también hay que tener en cuenta que pueden transmitir genes de resistencia a otros microorganismos. Se incluyen en este grupo de indicadores porque son considerados representativos de la microbiota comensal de tipo Gram negativo en el aparato digestivo de los animales. Además, son buenos indicadores de la presión selectiva ejercida en los microorganismos de las poblaciones intestinales por el uso de antimicrobianos.

De entre las dos principales bacterias del Género *Enterococcus*, se ha elegido *E. faecium* para realizar el trabajo, ya que es la que tiene un mayor número de muestras. Los antibióticos cuyos datos se van a estudiar, tanto en la UE como en EEUU, son las tetraciclinas y la vancomicina. El primer grupo tiene interés por ser de uso amplio, mientras que el segundo antimicrobiano es importante porque es el principal tratamiento indicado para las infecciones por bacterias Gram positivas. En el caso de la UE, se ha extraído información obtenida de cultivos procedentes de pollo y ganado porcino (figuras 9 y 10).

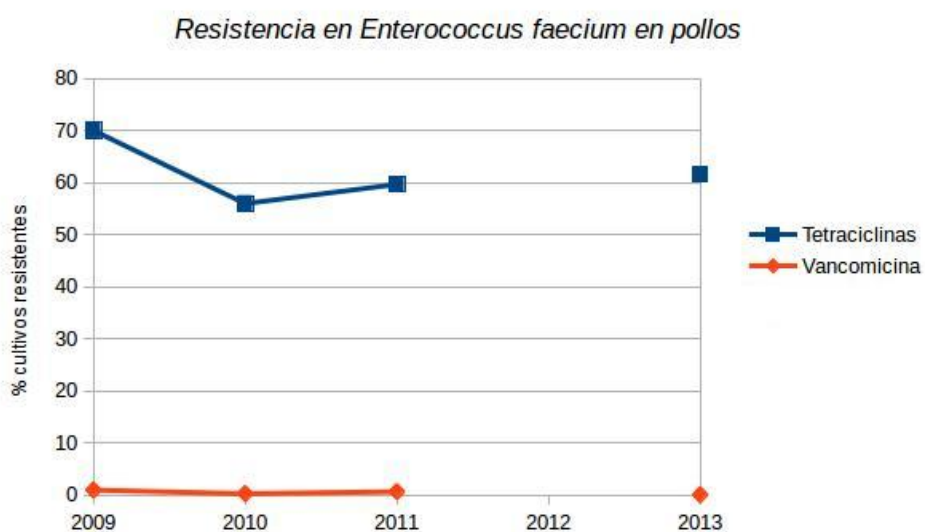


Figura 9.- Evolución de la resistencia antimicrobiana en *Enterococcus faecium* aislada de pollos en la UE

El dato más importante para entender la gráfica es la ausencia de información en el año 2012, esto se debe a que en ningún informe de ese año se incluyó información relativa a esta bacteria. La explicación a este hecho no aparece tampoco en ninguna comunicación de EFSA ni del ECDC. Más aún, el muestreo del año siguiente (2013) se llevó a cabo únicamente en 4 países (cuando en el año 2011 se había realizado en 8 estados). La falta de datos de 2012 hace que sea difícil asignar una tendencia ascendente o descendente a las resistencias. A pesar de esto, sí que se observa un porcentaje muy elevado de cultivos resistentes a tetraciclinas (61,6% en 2013) y una cantidad pequeña de resistencia a vancomicina (del 1% en 2009 al 0,1% en 2013).

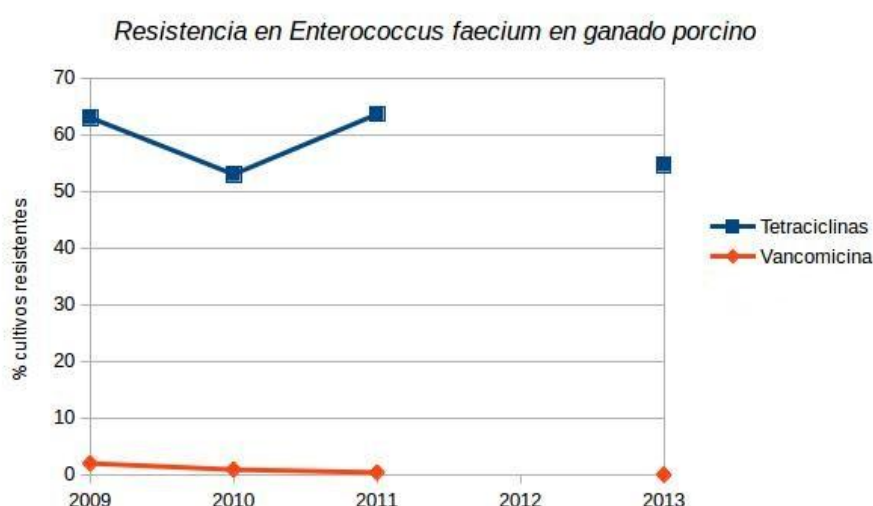


Figura 10.- Evolución de la RAM en *Enterococcus faecium* aislada de ganado porcino en la UE

En el caso del ganado porcino, los datos son similares. Hay el mismo problema de falta de información que en la gráfica anterior. Se observa una resistencia a tetraciclinas del 54,7% en 2013, mientras que los cultivos resistentes a vancomicina pasan del 2% en 2009 al 0% en 2013. Aunque no aparecen representados en forma de gráfica, a partir de 2011 se comenzó a calcular también la resistencia a quinupristina-dalfopristina (una combinación de antibióticos destinada a tratar infecciones por Gram positivos resistentes a vancomicina). Sorprendentemente, la resistencia en 2013 resultó ser del 73,7% en pollos y del 94,7% en cerdos.

En el caso de EEUU, los datos que provienen de cultivos de carne de pollo se refieren también a tetraciclinas y vancomicina (figura 11).

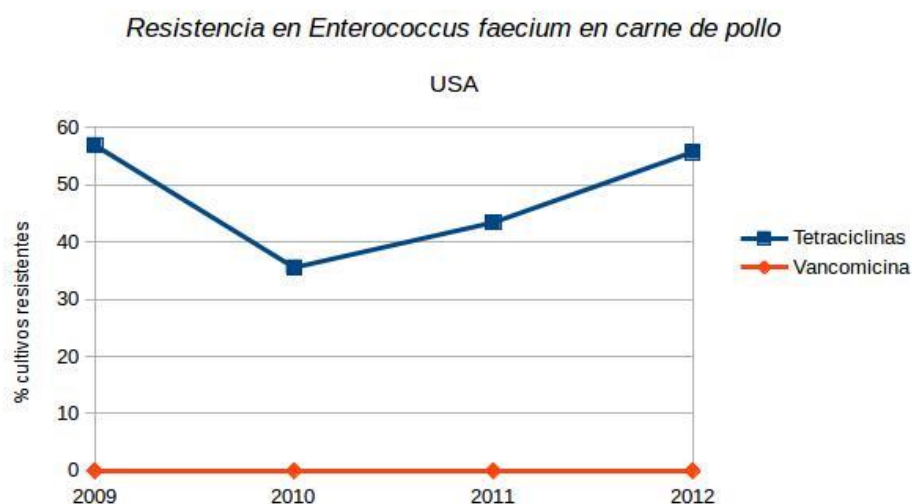


Figura 11.- Evolución de la resistencia antimicrobiana en *Enterococcus faecium* aislada de carne de pollo en EEUU

La resistencia a tetraciclinas es elevada, con ciertas variaciones anuales, ha pasado del 56,9% en 2009 al 55,7% en 2012. En cuanto a la resistencia a vancomicina, en ninguno de esos años se detectaron cultivos resistentes.

Un aspecto interesante de los informes del NARMS es que aportan muchos datos relativos a la multirresistencia en *E. faecium* (figura 12).

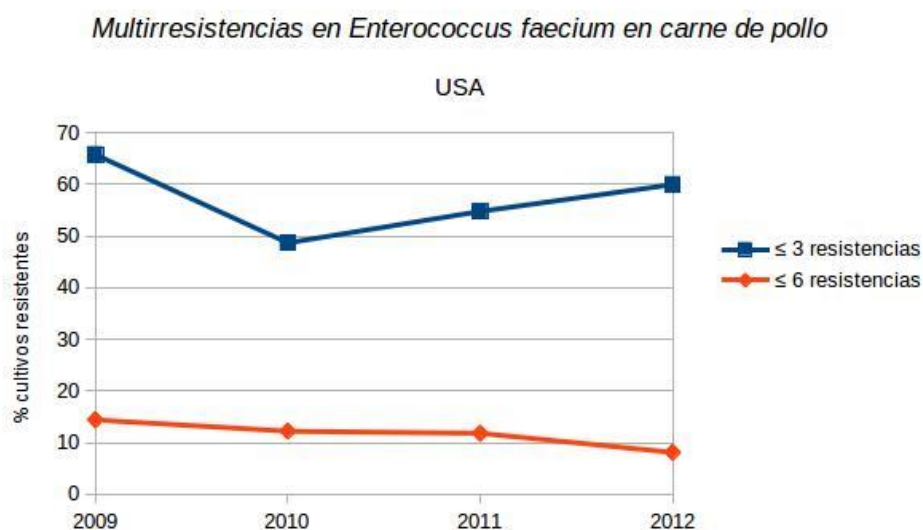


Figura 12.- Evolución de multirresistencias en *Enterococcus faecium* aislada de carne de pollo en EEUU

Se aprecia que las multirresistencias son muy habituales, ya que el porcentaje de cultivos resistente a 3 o más antibióticos fue del 60% en 2012. En la categoría más severa de resistencia múltiple (a 6 o más antimicrobianos) hay un 8,1% de los cultivos en 2012; parece estar en ligero descenso (14,4% en 2009, 12,2% en 2010 y 11,8% en 2011).

Para la evaluación del riesgo asociado a la RAM en microorganismos indicadores (en este caso *E. coli* y *Enterococcus faecium*) dentro de la cadena alimentaria, hay que evaluar la severidad del problema y la probabilidad de que se dé. En cuanto a la severidad, se ha hallado en estos microorganismos resistencia a antimicrobianos reconocidos como críticamente importantes en medicina humana, como fluorquinolonas y cefalosporinas de tercera generación, además de otros que también son importantes en terapéutica. Si se da el caso de que estas resistencias se extienden por la cadena alimentaria hacia bacterias patógenas, podríamos encontrarnos ante un problema de Salud Pública muy grave, por lo que la severidad en este caso debe considerarse como alta. Respecto a la probabilidad de que se transmitan y extiendan estas resistencias desde microorganismos comensales a otros patógenos, hay que tener en cuenta dos factores principales: la gran expansión de *E. coli* y *Enterococcus faecium* en un medio en el que conviven con patógenos y la relativa facilidad con la que son capaces muchas bacterias de incorporar a su genoma genes externos de resistencia. Es por esto que la probabilidad global de este riesgo se considera media-alta. De esta forma, el riesgo asociado a RAM en estos microorganismos indicadores es significativo y supone una prioridad en Salud Pública que debe comenzar a tratarse de forma urgente y planificada.

4.5. Evaluación del riesgo global de RAM en la cadena alimentaria

Una vez expuesta toda esta información relativa a resistencias en distintos microorganismos, es momento de realizar una evaluación del riesgo global de la RAM en la cadena alimentaria. La principal consecuencia de esta aparición de resistencias es la complicación de los tratamientos antibióticos, tanto en medicina humana (repercusión sanitaria) como en producción animal (repercusión económica). Por lo tanto, la severidad del problema debe considerarse alta, ya que están en juego partes muy importantes de la salud y la economía.

En cuanto a la probabilidad de que se den estas consecuencias, hay que valorar el porcentaje actual de cultivos resistentes y la capacidad con la que éstos transmiten las resistencias a otros microorganismos. El nivel de RAM observado es bastante elevado, incluso en antibióticos de desarrollo reciente, y se ha demostrado que los genes de resistencia pasan de una especie bacteriana a otra con facilidad, sobre todo cuando existen bacterias comensales que constituyen una fuente de información genética de resistencia y coexisten estrechamente con patógenos. Es por esto que la probabilidad de que la transmisión de resistencias a lo largo de la cadena alimentaria llegue a afectar a la Salud Pública es elevada. Si combinamos entonces la severidad alta del problema junto con la probabilidad elevada de que aparezca, la conclusión definitiva es que el riesgo es alto y debe ser atendido como una prioridad desde todos los ámbitos profesionales de la salud.

4.6. Estrategia de control de RAM en la cadena alimentaria

Dada la importancia que tiene este asunto de Salud Pública, han de proponerse una serie de medidas preventivas cuya aplicación inmediata ayudaría a evitar la progresión del problema:

- Uso racional de antibióticos, tanto en medicina humana como en veterinaria y producción animal; un tratamiento con antimicrobianos siempre debe estar justificado y basado en la evidencia de su necesidad. Esto se debe aplicar especialmente en el caso de antibióticos de más reciente desarrollo y que resulten críticos para la terapéutica (como cefalosporinas de tercera generación). La normativa europea debe adaptarse para reflejar esta obligación legal. También debe llevarse un registro obligatorio, estricto y detallado de todos los tratamientos antibióticos que se apliquen.
- Prohibición del uso de antimicrobianos como promotores del crecimiento (en los países en los que aún se permite, como EEUU).
- Puesta en marcha, al menos en la UE, de un programa de vigilancia del uso de antimicrobianos, en el que se recojan todos los datos relativos a cualquier tratamiento con antibióticos aplicado en los estados miembros cada año. Este programa debería incluir información como el tipo de fármaco utilizado, la especie de destino (humana, animales de producción, etc) y la justificación o motivo del tratamiento.
- Mejora e intensificación de los programas de control y vigilancia de resistencias a antimicrobianos ya existentes. Europa dispone de una red internacional de 28 países (European Antimicrobial Resistance Surveillance - EARS) que realiza un seguimiento de RAM en dichos países y proporciona información periódica al respecto. No obstante debería recogerse información de más microorganismos y resistencias en todos los estados miembros (de forma anual).
- Firma de acuerdos internacionales en los que se comprometa a los países a cumplir todos los requisitos para un uso responsable de los antimicrobianos. Esto es especialmente importante en países emergentes o en desarrollo, en los que la producción animal comienza a tecnificarse y a volverse más intensiva.

Recientemente (mayo 2015) la OMS ha presentado un plan de acción mundial para luchar contra la resistencia a los antimicrobianos con el objetivo de que todos los gobiernos manifiesten su disposición a luchar contra esta amenaza mundial.

5. Conclusiones

- 5.1. En general, la elevada prevalencia de resistencia a tetraciclinas y cefalosporinas de tercera generación, observada en los cultivos de *Salmonella* y *Campylobacter* aislados de carne de pollo y de cerdo, pone de manifiesto un riesgo directo para la Salud Pública que se asocia a una mayor severidad de estas zoonosis alimentarias, que son las más frecuentes en países desarrollados.
- 5.2. La evidencia generalizada de microorganismos comensales en los alimentos como *E. coli* y *Enterococcus faecium*, con resistencias a antimicrobianos de especial interés en medicina humana, constituye un riesgo indirecto para la Salud Pública por el posible paso de genes de resistencia a patógenos humanos.
- 5.3. Las diferencias observadas en las prevalencias de resistencia antimicrobiana en EEUU y en la UE se explican probablemente por las discrepancias legales y prácticas veterinarias que existen en el uso de antibióticos en ambos lugares.
- 5.4. La prevalencia de resistencias antimicrobianas muestran, en general, una tendencia ascendente, indicando que es un problema presente que no va a desaparecer de forma espontánea, y que requiere de la actuación coordinada a diversos niveles en la cadena alimentaria.
- 5.5. En el momento actual, la falta de información disponible y globalizada acerca de las resistencias antimicrobianas de bacterias de transmisión alimentaria dificulta el abordaje de una evaluación del riesgo real y del análisis del impacto de las políticas de control sobre este problema que afecta a la Salud Pública.

5. Conclusions

- 5.1. In general, the high prevalence of resistance to tetracyclines and third generation cephalosporines, observed in *Salmonella* and *Campylobacter* isolated from broiler and pig meat, manifests a direct risk to Public Health which can be linked to a greater severity of these foodborne zoonoses, which are the most common in developed countries.
- 5.2. The generalized evidence of commensal microorganisms in food (such as *E. coli* and *Enterococcus faecium*), resistant to critical human medicine antimicrobials, constitutes an indirect risk to Public Health because of the possible transference of resistance genes to human pathogens.
- 5.3. The observed differences in AMR prevalences between the USA and the EU are most likely explained by the different laws and veterinary practices that exist regarding the use of antibiotics.
- 5.4. The prevalences of antimicrobial resistance show, in general, an ascending tendency, indicating that AMR is a present problem which is not going to disappear spontaneously, and that it requires a coordinate action on various levels of the food chain.
- 5.5. Nowadays, the lack of available global information on AMR in foodborne microorganisms complicates the execution of an assessment of the actual risk and the analysis of the impact of regulations on this Public Health issue.

6. Valoración personal.

Este trabajo me ha permitido poner en práctica y ampliar mis habilidades de búsqueda y síntesis de información, ya que he tenido que recurrir a una multitud de fuentes bibliográficas para extraer los datos más relevantes que me permitiesen realizar una evaluación de riesgos fundamentada.

Durante la elaboración de este trabajo, también he podido observar que la emergencia actual que se da en la frecuencia de resistencia a antimicrobianos se debe, entre otras cosas, a las malas prácticas en el uso de antibióticos, tanto a nivel de medicina humana como en medicina veterinaria y producción animal. Los resultados que arrojan los datos y el análisis de riesgos consiguiente son muy negativos, por lo que es necesaria una actuación inmediata que ponga medidas estrictas y trate, si no de solucionar el problema, de frenar su desarrollo. Además, es imperativo que la profesión veterinaria, por su rol clave en la cadena alimentaria y su amplia gama de conocimientos y capacidades en este tema, actúe de forma prioritaria en el estudio, evaluación y gestión de la RAM desde el nivel de la producción primaria hasta el de los consumidores de alimentos.

Visto el panorama actual, la perspectiva de futuro es poco halagüeña, ya que el problema sigue creciendo y las medidas que se toman al respecto parecen no ser suficientes. Es necesario que se valore la necesidad de reformas más profundas de manera urgente, ya que cuanto más se demore la actuación necesaria, más empeorará la situación. Es también papel de los veterinarios, por el propio interés de la profesión y por el deber de cuidar la Salud Pública, exigir nuevas medidas y normativas a las Administraciones y poner en práctica protocolos de trabajo que sirvan para controlar y disminuir el problema frente al que nos encontramos.

7. Bibliografía.

- 1- Angulo, FJ; Chiller, TC; y VN Nargund, (2004) *Evidence of an Association Between Use of Anti-microbial Agents in Food Animals and Anti-microbial Resistance Among Bacteria Isolated from Humans and the Human Health Consequences of Such Resistance*. J. Vet. Med. B 51, 374–379.
- 2- Batz, MB; Hoffmann, S; y Morris JG, (2011) *Ranking the Risks: the 10 Food-Pathogen Combinations with the Greatest Burden on Public Health*. University of Florida.
- 3-Codex Alimentarius (2001). *Directrices para el análisis de riesgos de resistencia a los antimicrobianos transmitida por los alimentos (CAC/GL 77-2011)*, 1-34.
- 4- Ellerbroek, L et al., (2004) *Hazard Potential from Antibiotic-resistant Commensals like Enterococci*. J Vet Med B 51, 393–399.
- 5- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2014. *Surveillance Report. Annual epidemiological report. Food and waterborne diseases and zoonoses. 2014*.
- 6- European Food Safety Authority (EFSA), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2009. *The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2009*.
- 7- EFSA, ECDC; 2010. *The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2010*.
- 8- EFSA, ECDC; 2011. *The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2011*.
- 9- EFSA, ECDC; 2012. *The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2012*.
- 10- EFSA, ECDC; 2013. *The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in the European Union in 2013*.
- 11- Food and Drugs Administration, (2012) *Bad Bug Book. Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins*. Segunda Edición. FDA.
- 12- Food and Drugs Administration (FDA); 2009. *Retail Meat Report. National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS)*.
- 13- FDA; 2010. *Retail Meat Report. National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS)*.
- 14- FDA; 2011. *Retail Meat Report. National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS)*.
- 15- FDA; 2012. *Retail Meat Report. National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS)*.
- 16- Grugel, C, and J Wallman, (2004) *Antimicrobial Resistance in Bacteria from Food-producing Animals. Risk Management Tools and Strategies*. J. Vet. Med. B 51, 419–421.
- 17- Madigan, MT; Martinko, JM; Dunlap, PV; Clark, DP; (2011) *Biología de los microorganismos*. Duodécima edición. Madrid, Pearson Education.

- 18- OMS/FAO/OIE; 2011. *Reunión conjunta FAO/OMS/OIE de expertos sobre los antimicrobianos de importancia crítica. Informe de la reunión de expertos (Roma, 26 al 30 de noviembre de 2007).*
- 19- Scallan, E; Hoekstra, RM; Angulo, FJ; Tauxe, RV; Widdowson, MA; Roy, SL; Jones, JL; Griffin, PM; (2011) *Foodborne illness acquired in the United States—major pathogens.* Emerg Infect Dis. 2011 Jan.