



**Universitat de les
Illes Balears**

Facultat d'infermeria i fisioteràpia

Memòria del Treball de Fi de Grau

Revisión de evidencias sobre la transmisión de microorganismos resistentes entre animales y humanos

Nerea López León

Grau en enfermería

Any acadèmic 2018-19

DNI de l'alumne: 43213097F

Treball tutelat per Miquel Bennasar Veny
Departament d'infermeria

S'autoritza la Universitat a incloure aquest treball en el Repositori Institucional per a la seva consulta en accés obert i difusió en línia, amb finalitats exclusivament acadèmiques i d'investigació	Autor		Tutor	
	Sí	No	Sí	No
	X	<input type="checkbox"/>	x	<input type="checkbox"/>

Paraules clau del treball: resistencia a antimicrobianos, animales, humanos, genes y transmisión.

Índice

<i>Resumen</i>	3
<i>Abstract</i>	4
<i>Introducción</i>	5
<i>Objetivos</i>	10
General.....	10
Específicos	10
<i>Metodología</i>	11
<i>Resultados</i>	13
Figura 1. Flujo de la búsqueda bibliográfica	14
Tabla 1. Clasificación de artículos según el tipo de artículo, el nivel de evidencia y el grado de recomendación	15
<i>Discusión</i>	19
<i>Conclusiones</i>	27
<i>Bibliografía</i>	28
<i>Anexos</i>	33
Anexo 1. Resultados de las búsquedas bibliográficas.	33
Anexo 2. Resumen de los artículos.....	35

Resumen

La creciente aparición de bacterias resistentes a los antimicrobianos productores de infecciones humanas, ha llevado a la preocupación de los estudiosos que investigan las posibles vías de iniciación, selección y propagación de estas resistencias. La posibilidad de la existencia de una transferencia de genes resistentes, ha despertado la creencia de la existencia de múltiples rutas complejas de diseminación. Los desechos animales contaminados utilizados como abono en tierras de cultivo y la posterior eliminación en cursos de agua, se han evidenciado como vías potenciales para la propagación de resistencias a los antimicrobianos, aunque debido a la dificultad de cuantificación han sido poco estudiados. La vía alimentaria es la más estudiada debido a la facilidad para poder examinar la carne, en comparación con el resto de posibles vías mencionadas. Por tanto, no se puede estimar con la evidencia de la que se dispone actualmente, la potencialidad de las vías descritas. Por este motivo, con el fin de evaluar la posible transmisión de genes resistentes entre animales y humanos, se ha realizado una búsqueda bibliográfica obteniendo 250 artículos, incluidos finalmente 21, la mayoría revisiones bibliográficas, aunque también encontramos estudios transversales. A día de hoy, existen pruebas considerables de que la transferencia de la resistencia de los animales destinados al consumo humano a los seres humanos, mediante la cadena alimentaria, es una probable vía de propagación. La subdosificación ha sido identificada como una vía para el aumento de selección de resistencias, en cambio, la combinación de fármacos está en discusión.

Palabras clave: Resistencia a Antimicrobianos, Genes, Animales, Humanos, Transmisión.

Abstract

The increasing appearance of resistant bacteria to the antimicrobial producers of human infections has led to the concern of the students who investigate the possible routes of initiation, selection and propagation of these resistances. The possibility of the existence of a transfer of resistant genes has awakened the belief of the existence of multiple complex routes of dissemination. Contaminated animal waste used as fertilizer in agricultural land and the subsequent elimination in watercourses have been shown as potential ways for the propagation of resistance to antimicrobials, although due to the difficulty of quantification it has not been studied in depth. The alimentary route is the most studied due to the easy access to the meat examination, in comparison with the rest of the possible ways mentioned. Therefore, it is not possible to estimate, with the evidence currently available, the potential of the described routes. For this reason, in order to evaluate the possible transmission of resistant genes between animals and humans, a literature search has been carried out, obtaining 250 articles, including 21, most of them bibliographic reviews, although we also find cross-sectional studies. To date, there is considerable evidence that the transfer of resistance from animals destined for human consumption to humans, through the food chain, is a probable route of propagation. Underdosing has been identified as a way to increase the selection of resistance, however, the combination of drugs is under discussion.

Key words: Drug resistance, microbial, Genes, Animals, Humans, Transmission

Introducción

Los agentes antimicrobianos están presentes en la medicina humana y veterinaria desde el siglo XX, lo cual se ha considerado uno de los logros más significativos de la época. Desde su aparición se consideran imprescindibles ya que no solo se pueden tratar infecciones, antes consideradas letales, sino que su uso de manera profiláctica disminuye las tasas de mortalidad. Sin embargo, poco tiempo después de su introducción comenzó a surgir la resistencia, por este motivo se ha establecido una relación de causalidad entre la introducción de nuevos compuestos microbianos y la aparición de resistencia (1). La resistencia a los antimicrobianos se ha convertido en un problema a nivel global, siendo una amenaza para la salud pública mundial, ya que existe una creciente preocupación por la existencia de “superbacterias” que responden de manera prácticamente nula al tratamiento, lo que recuerda a la era “preantibiótica” (2). Este hecho nos lleva a plantearnos la siguiente pregunta:

¿Cómo hemos llegado del punto en que los fármacos considerados “medicamentos maravillosos” que curaban una enorme gama de infecciones potencialmente mortales hasta el punto actual, donde la resistencia a la mayoría de estos fármacos está ampliamente presente y la aparición de nuevas clases de antimicrobianos es casi un imposible? (3)

Aunque la respuesta no está clara, existe un consenso científico general que considera el factor más importante que conduce a la resistencia: el uso y abuso de medicamentos antimicrobianos (3), que se utilizan en mucha variedad de entornos, desde los hospitalarios (hospitales, clínicas ambulatorias y centros de atención a largo plazo) hasta los relacionados con animales (clínicas veterinarias, granjas y corrales de animales). Aun así, no se ha aclarado la contribución relativa de los diferentes usos (4).

El consumo de antimicrobianos en España se produce, en un 90% del total, en el ámbito extrahospitalario y tiene un carácter estacional, concentrado en los meses de noviembre a febrero, encajando con la etapa de prevalencia más alta de infecciones respiratorias, virales en su mayoría. España, en 2001, se clasificó como el segundo país más consumidor de Europa. Las diferencias observadas entre los países más y menos consumidores fueron cuantitativas (el país más consumidor utilizaba 3 veces más antimicrobianos que el último) y cualitativas (los países menos consumidores utilizaban antimicrobianos de espectro reducido, en comparación con los más consumidores que

utilizaban los de espectro amplio) (5). El mismo estudio clasifica a España como uno de los países con un grado mayor de automedicación con antimicrobianos de Europa (5).

En España, la resistencia a ciprofloxacino ha aumentado en 4 años del 17,2% al 29,2% y también las cefalosporinas de tercera generación han aumentado su resistencia de un 1,6% a un 7,6%, en cuatro años. Por todos estos datos, en relación con la Comunidad Europea, Estados Unidos y Canadá, España manifiesta patrones de resistencia muy desfavorables. Aunque no todas las tasas de resistencia se encuentran aumentadas, como es el caso de *Staphylococcus Aureus* Resistente a la Meticilina (SARM), cuyas medidas se encuentran por debajo de la media europea (6).

Aunque la resistencia a los antimicrobianos se viene clasificando como un problema global, existe un sector de la sociedad que se ve más afectado: la población pediátrica. Esto se debe a que en los primeros años de vida se diagnostican la mayoría de infecciones respiratorias, en su mayoría de origen viral, tratadas con antimicrobianos sometiendo al/a niño/a a riesgos innecesarios. A este problema se añade la posibilidad de creación de infecciones pediátricas por bacterias patógenas, que pueden representar unas importantes tasas de resistencia a los clasificados como “antimicrobianos de primera elección”. Por tanto, se puede concluir que en los primeros cinco años de vida la exposición a antimicrobianos innecesarios llega a su auge, en comparación con la población general (6).

La presencia de bacterias y antimicrobianos, en cualquier entorno, conduce a la selección de resistencia. Los mecanismos principales que llevan a su aparición son la adaptación fisiológica (7), las mutaciones a nivel de ADN (8) y la transferencia de genes que confieren resistencia (9). El principal motor para la creación de la resistencia a los antimicrobianos es la transferencia horizontal de genes. Gracias a ella las bacterias pueden compartir material genético (10). Es por esto que las bacterias resistentes pueden alojarse en diferentes reservorios, desde los cuales empiezan su diseminación a la población (11).

En humanos los antimicrobianos se usan de manera individual para tratar situaciones clínicas en la mayoría de los casos, aunque también existe su uso de manera profiláctica. En el caso de los animales se pueden diferenciar dos usos: el de los animales de compañía o domésticos y el de los animales de granja (animales productores de

alimentos). En el primer caso, el uso de antimicrobianos se puede equiparar al de los humanos. En cambio, en el segundo, los animales de granja reciben antimicrobianos tanto de manera individual como de manera grupal (3). En este trabajo nos vamos a centrar en los animales, tanto aquellos criados en granjas como los producidos por la acuicultura, como posibles reservorios de resistencias.

Debido al aumento del consumo de productos de origen animal, sobre todo cárnicos, la producción también se ha visto aumentada, lo que se traduce en granjas abarrotadas de animales, hacinados y con pésimas condiciones de higiene, que llevan a los agricultores a utilizar los antimicrobianos para contrarrestarlas, ya que el riesgo de infección en esas condiciones está en aumento. Este hecho acentúa la posibilidad de creación de resistencias por parte de los animales que podrían ser transmitidas a los humanos. En EEUU se sigue cuestionando el vínculo existente entre el uso de antimicrobianos en granjas y las infecciones resistentes a antimicrobianos en humanos (12).

Los antimicrobianos en animales se administran para uso terapéutico en aquellos enfermos, para prevención cuando es altamente probable que los animales sanos desarrollen enfermedades, o para metafilaxis en animales sanos para minimizar un brote de enfermedad esperado (13). Entendiendo como metafilaxis el tratamiento profiláctico y/o terapéutico a nivel de grupo, normalmente se refiere a la administración masiva de dosis terapéuticas de fármaco a un grupo de animales con alto riesgo de infección cuando una variable relacionada con esta aumenta, como puede ser la temperatura (14). En humanos esta aplicación es poco frecuente. La vía más utilizada de administración en granjas es la vía oral, por razones de practicidad y eficiencia, lo que conlleva incluir antimicrobianos en el pienso de los animales, por lo que aquellos que aparentemente están sanos, están recibiendo dosis de antimicrobianos que es posible que no necesiten (3).

A nivel mundial, las políticas para garantizar un buen uso de los antimicrobianos en la agricultura animal, se han centrado en restringir el uso de aquellos que se consideran importantes para la medicina humana, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (4,15). La medicación masiva de animales con antimicrobianos de importancia para los humanos, como cefalosporinas y fluoroquinolonas de tercera generación, y el uso a largo plazo de fármacos de importancia médica, como la colistina, tetraciclina y macrólidos, para la promoción del

crecimiento, de manera no terapéutica, son las preocupaciones principales en los sectores de salud animal y agricultura (3).

Los antimicrobianos como promotores del crecimiento en animales se han ido prohibiendo en diferentes países, desde Suecia en 1986 y Dinamarca en 1995, hasta llegar a prohibir el uso de los antimicrobianos denominados por la OMS como importantes desde el punto de vista médico (avoparcina, virginiamicina, bacitracina, tilosina y espiramicina), en toda la Unión Europea. En marzo de 2004 el gobierno, para controlar el uso de estos fármacos en animales y proteger la salud pública, destacó 227 medicamentos veterinarios, donde se incluían 150 antimicrobianos, disponibles únicamente con receta veterinaria destinados a curar, controlar y prevenir enfermedad (16). Además, el uso de cualquier antimicrobiano con intenciones de promoción del crecimiento, ha sido prohibido en Europa desde 2006 y en EEUU desde el 1 de enero de 2017. A pesar de esta ley, a día de hoy aproximadamente el 50-80% del consumo total de antimicrobianos proviene de su uso en animales (17). Estos fármacos se utilizan, como promotores de crecimiento, en aquellos animales sanos intentado aumentar la tasa de crecimiento, y conseguir una mejor eficiencia de conversión de los alimentos (4). Se administran a dosis inferiores a las terapéuticas lo que no se ha consensuado si aumenta o disminuye la selección de resistencias, pero cabe destacar que Alexander Fleming, descubridor de la penicilina, llamó la atención sobre la amenaza de resistencia a la subdosificación (3). Nuevos enfoques como la combinación de fármacos para disminuir la selección de resistencias a los antimicrobianos deben explorarse más a fondo, debido a las diversas opiniones sobre su intervención en la creación de resistencias (17).

La preocupación por el uso de antimicrobianos en animales no termina con aquellos criados en granja, si no que la acuicultura también es partícipe. China representa más de un 60% de la producción de peces, crustáceos, moluscos y otros animales acuáticos a nivel mundial, y se estima que más de la mitad de los antimicrobianos producidos en el país son destinados al uso en acuicultura, utilizados directamente en el agua lo que contamina al animal y a su hábitat (16,18).

Por tanto, estamos ante el hecho de que bacterias comensales que se encuentran en el ganado y la acuicultura, están frecuentemente presentes en los productos cárnicos y pescados frescos, y pueden servir como reservorios de genes resistentes que podrían ser transferidos a organismos patógenos en los humanos (19). Esta transmisión también

podría realizarse desde el animal a su cuidador por contacto directo, el cual podría transmitirlo a las personas de su entorno.

Es importante destacar que la resistencia puede no ser reversible aún eliminando el uso de antimicrobianos, ya que su evolución no sigue una causa epidemiológica, donde la presencia del fármaco sería tanto necesaria como suficiente para la aparición de resistencia. Los factores externos y la predisposición genética pueden no hacer necesaria la exposición al fármaco (20).

La importancia de controlar este uso de antimicrobianos en animales, intentando disminuir la creación y diseminación de resistencias, es debido a que a día de hoy los datos apuntan a la existencia de al menos 2 millones de infecciones resistentes y al menos 23.000 muertes en los Estados Unidos cada año (21) relacionados con la resistencia a antimicrobianos, aumentando el costo total de atención médica alrededor de 20 mil millones de dólares anuales. Aproximadamente 1 de cada 6 estadounidenses se enferma con una infección transmitida por alimentos cada año, de estos casi 130.000 son hospitalizados y 3.000 mueren (2). En Europa las muertes ascienden hasta 25.000 y las pérdidas a 1.500 euros por año. Mirando al futuro, si no se llega a erradicar este problema, alrededor de 10 millones de personas serán víctimas mortales de enfermedades curables a día de hoy (16).

Otro de los problemas añadidos a la resistencia a los antimicrobianos, es la poca probabilidad del desarrollo de nuevos antimicrobianos efectivos a un ritmo suficiente, para poder sustituir aquellos que dejan de ser útiles. Además de una mayor globalización, que aumentará el comercio y los contactos internacionales, lo que contribuirá al aumento de la expansión de las resistencias (1). Por tanto, estamos ante el peligro de la llegada a una era “postantibiótica”.

Aunque existen sectores en contra de la disminución del uso de antimicrobianos en animales debido a la posibilidad del empeoramiento de la salud de éstos y, por tanto, de la producción (4), estamos ante un problema que si continúa su evolución, podría llegar a ser una de las principales causas de muerte en los próximos años. Las infecciones siguen estando a la orden del día, pero los fármacos para tratarlas cada vez son menos. Por eso este tema se ha elegido para la realización del trabajo, ya que es un problema creciente del cual la sociedad no es consciente, y podría acarrear problemas de salud

graves en el futuro. En él se evaluará la existencia de la propagación de resistencia antimicrobiana adquirida de animales a humanos. Además se analizará cómo el uso de antimicrobianos pueden influir en la creación o no de resistencias.

Objetivos

- General
 - Analizar si existe transmisión, por contacto directo y/o mediante alimentación, de microorganismos resistentes de animales a humanos

- Específicos
 - Identificar si las dosis bajas de antimicrobianos aplicados en la alimentación de animales, aumentan las probabilidades de seleccionar resistencia, en comparación con la aplicación de dosis a niveles letales de antimicrobiano
 - Examinar si la administración de antimicrobianos combinados a los animales, aumenta o retrasa la creación y evolución de la resistencia en animales

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica en el mes de marzo de 2018 para poder responder a los objetivos planteados mediante una revisión bibliográfica. Se realizaron diferentes búsquedas en la base de datos primaria PUBMED.

Las palabras clave que se utilizaron para la búsqueda fueron “resistencia”, “comida”, “animal” y “humano”. Para conseguir su versión en descriptores se utilizaron la biblioteca virtual en salud llamada Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y el Medical Subject Headings (MeSH), tras ello se obtuvieron los siguientes descriptores: “drug resistance, microbial”, “food animal”, “animal feed”, “food”, “animal” y “human”. Solamente se utilizó el booleano AND para conseguir los tres términos en todos los resultados, reduciendo la cantidad de artículos encontrados. En la tabla 1 se pueden comprobar las conversiones a términos DeCS y MeSH.

Tabla 1. Conversión de palabras clave a términos DeCS y MeSH

Palabra Clave	Término DeCS	Término MeSH	Tipo de descriptor
Resistencia	Farmacoresistencia Microbiana	Drug resistance, microbial	Primario
Animal	Alimentos de origen animal	--	Secundario
Animal	Alimentación animal	Animal Feed	Secundario
Comida	Comida	Food	Secundario
Animal	Animal	Animal	Primario
Humano	Humano	Human	Primario

El término “alimentos de origen animal” en MeSH no fue encontrado por lo que se utilizó el de DeCS “Foods of Animal Origin” que se acortó a “food animal”.

Para la realización de la búsqueda bibliográfica se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión fueron:

- Límite de 10 años (2009-2019)
- Intervenciones en humanos y otros animales

- Artículos publicados en inglés, castellano o catalán
- Todo tipo de bacterias y antimicrobianos
- Estudios en los que los antimicrobianos administrados a animales se realizara a través de la alimentación

Los criterios de exclusión fueron:

- Artículos en idioma diferente a inglés, castellano o catalán
- Artículos de más de 10 años

Las búsquedas se realizaron en búsqueda avanzada y con el filtro “All fields”. Tras introducir los descriptores todos fueron encontrados en las “index list” de PUBMED. La estrategia seguida para la selección de artículos se explica en la Figura 1.

En la primera búsqueda se introdujo (“food”) AND (“human”) AND “drug resistance, microbial” obteniendo un total de 101 artículos que se redujeron a 21 tras lectura de título y abstract. Finalmente se desecho 1 artículo por lo que se obtuvieron un total de 20 artículos.

Posteriormente, en una segunda búsqueda la combinación fue (“food animal”) AND “human”) AND “drug resistance, microbial” y se obtuvieron 7 artículos, tras lectura de título y resumen se eligieron 2 artículos. Finalmente los dos se eliminaron por duplicidad.

En la siguiente, se introdujo (“animal”) AND “human”) AND “drug resistance, microbial” obteniendo un total de 142 artículos de los que se seleccionaron 12 tras lectura de título y abstract, finalmente se eliminaron 10 por duplicidad. Tras lectura completa se eliminó 1, por lo que se obtuvo 1 artículo.

Cada una de las tres últimas búsquedas dieron los mismos resultados: 5 artículos de los cuales 4 no fueron elegidos tras lectura de título y abstract y 1 fue eliminado por duplicidad. Las búsquedas fueron las siguientes:

- (“human”) AND “drug resistance, microbial”) AND “animal feed”
- (“animal feed”) AND “drug resistance, microbial”) AND “human”
- (“animal feed”) AND “human”) AND “drug resistance, microbial”

En el Anexo 1 se muestra esquematizado en forma de tabla los resultados de la búsqueda bibliográfica.

Para la clasificación se ha utilizado el nivel de evidencia y grado de recomendación del SIGN (22).

Resultados

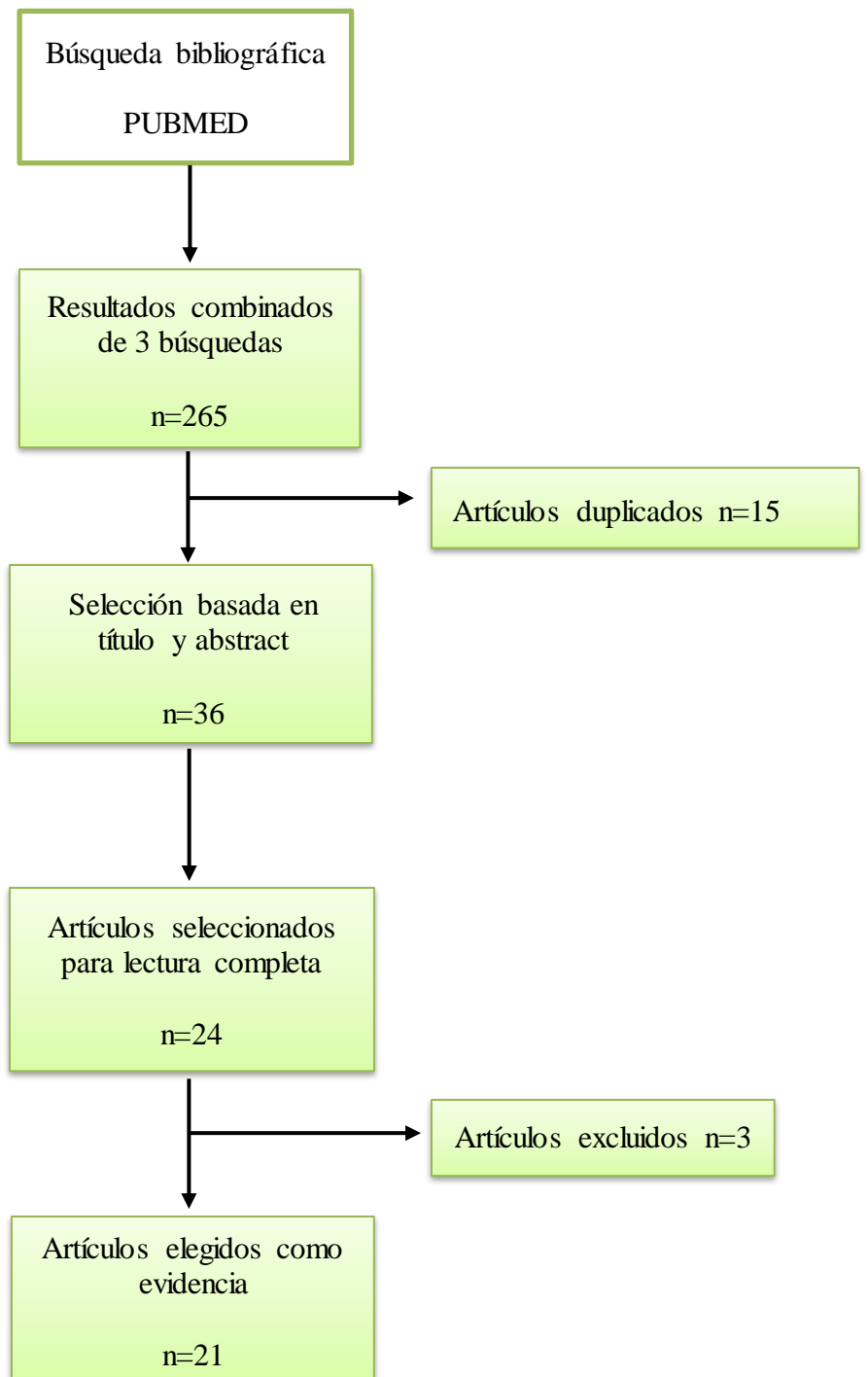
Los artículos obtenidos finalmente para ser usados como evidencia en este trabajo se clasificaron en 12 revisiones bibliográficas, 7 estudios transversales, 1 artículo de opinión/editorial y 1 análisis de riesgo.

La limitación más grande de este trabajo se debe al tipo de diseño de los artículos que se han encontrado.

La procedencia de los artículos encontrados principalmente son Estados Unidos y China, aunque también aparecen estudios de Grecia y Brasil.

En la Tabla 2 se puede observar el tipo de artículo, nivel de evidencia y grado de recomendación de cada uno de los artículos elegidos.

Figura 1. Flujograma de la búsqueda bibliográfica



Tras la lectura de título y abstract se desecharon aquellos artículos cuyo resumen no estaba relacionado con las preguntas planteadas en este trabajo. Los artículos que no respondían a los objetivos planteados se desecharon tras lectura completa.

Tabla 2. Clasificación de artículos según el tipo de artículo, el nivel de evidencia y el grado de recomendación

Autor	Año	Título	Tipo de artículo	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
<i>Landers TF, et al.</i>	2012	A Review of Antibiotic Use in Food Animals: Perspective, Policy, and Potential	Revisión bibliográfica	2++	B
<i>Caruso G.</i>	2018	Antibiotic Resistance in Escherichia coli from Farm Livestock and Related Analytical Methods: A Review	Revisión bibliográfica	2++	C
<i>Hoelzer K, et al.</i>	2017	Antimicrobial drug use in food-producing animals and associated human health risks: what, and how strong, is the evidence?	Revisión bibliográfica	2++	B
<i>Benevide D, et al.</i>	2015	Antimicrobial resistance and genetic diversity of Escherichia coli isolated from humans and foods	Estudio transversal	--	--
<i>Lammie S, et al.</i>	2016	Antimicrobial Resistance, Food Safety, and One Health: The Need for Convergence	Revisión bibliográfica	2++	B
<i>Yin W, et al.</i>	2015	Application of veterinary antibiotics in China's aquaculture industry and their potential human health risks	Revisión bibliográfica	2++	B
Papadopoulos	2016	Comparative study of all Salmonella enterica serovar	Estudio transversal	--	--

T, et al.		Enteritidis strains isolated from food and food animals in Greece from 2008 to 2010 with clinical isolates			
Hitch T, et al.	2017	Deep sequence analysis reveals the ovine rumen as a reservoir of antibiotic resistance genes	Estudio transversal	--	--
Ying L, et al.	2015	Discharge of swine wastes risks water quality and food safety: Antibiotics and antibiotic resistance genes from swine sources to the receiving environments	Estudio transversal	--	--
Wooldridge M.	2012	Evidence for the circulation of antimicrobial-resistant strains and genes in nature and especially between humans and animals	Revisión bibliográfica	2++	C
Marshall B, et al.	2011	Food Animals and Antimicrobials: Impacts on Human Health	Revisión bibliográfica	2++	B
Hu Y, et al.	2016	Health risk from veterinary antimicrobial use in China's food animal production and its reduction	Revisión bibliográfica	2++	C
Jahan M, et al.	2015	Horizontal transfer of antibiotic resistance from Enterococcus faecium of fermented meat origin to clinical isolates of E. faecium and Enterococcus faecalis	Estudio transversal	--	--

<i>Cox LA, et al.</i>	2009	Human Health Risk Assessment of Penicillin/Aminopenicillin Resistance in Enterococci Due to Penicillin Use in Food Animals	Análisis de riesgo	--	--
<i>Zhou B, et al.</i>	2016	Prevalence and dissemination of antibiotic resistance genes and coselection of heavy metals in Chinese dairy farms	Estudio transversal	--	--
<i>McEwen S.</i>	2012	Quantitative human health risk assessments of antimicrobial use in animals and selection of resistance: a review of publicly available reports	Revisión bibliográfica	2++	B
<i>Aarestrup F.</i>	2015	The livestock reservoir for antimicrobial resistance: a personal view on changing patterns of risks, effects of interventions and the way forward	Artículo de opinión/editorial	4	C
<i>Kuile B, et al.</i>	2016	The risk of low concentrations of antibiotics in agriculture for resistance in human health care	Revisión bibliográfica	2++	C
<i>Zeinhom, M</i>	2015	The Use of Multiplex PCR to Determine the Prevalence of Enterotoxigenic Staphylococcus aureus Isolated from Raw Milk, Feta Cheese, and Hand Swabs	Estudio transversal	--	--
<i>Fletcher S.</i>	2015	Understanding the contribution of environmental factors in the spread of antimicrobial resistance	Revisión bibliográfica	2++	B

<i>McEwen S, et al.</i>	2018	Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective	Revisión bibliográfica	2++	B
-------------------------	------	--	------------------------	-----	----------

Los artículos clasificados como estudios transversales y el artículo clasificado como análisis de riesgo no tienen un nivel de evidencia ni grado de recomendación asociado, debido a que están realizados en población animal y, normalmente, tienen parte de experimentales. Estos estudios no son igualables a los realizados en humanos, por lo que las clasificaciones para artículos en humanos no son aplicables en estos casos.

Un resumen de cada artículo se puede encontrar en el anexo 2.

Discusión

Esta revisión bibliográfica se centra en las evaluaciones cuantitativas de los riesgos para la salud humana derivados de la resistencia a los antimicrobianos, derivados a su vez de su uso en animales destinados al consumo humano. Se han utilizado estudios transversales y revisiones bibliográficas, además de un artículo de opinión, cuya evidencia y grado de recomendación en el primer caso no se puede valorar y en el segundo la mayoría tienen niveles altos. Los estudios transversales tienen muestras de pequeño tamaño y se realizan en ambientes con características específicas, por lo que no todos son extrapolables en otras circunstancias. Las evaluaciones cuantitativas utilizadas como evidencia en este trabajo se han basado en antimicrobianos con largo tiempo de presencia en el mercado y controlados para asegurar la seguridad de su uso, debido a antecedentes de uso como promotores de crecimiento o a su importancia para la medicina humana. Estos antimicrobianos están disponibles en diferentes países.

Tras la lectura de la evidencia, se puede hablar de la existencia de una clasificación de antimicrobianos -según la OMS- en función de su importancia para la salud humana (15). Estos se clasifican como “de importancia crítica”, “de gran importancia” e “importante”. Según la bibliografía, en la agricultura se utilizan 12 clases diferentes de antimicrobianos en diferentes momentos de la vida de las aves de corral, el ganado vacuno y el ganado porcino (11), aunque los más utilizados para estudiar en la bibliografía y sobre los que basamos este trabajo son principalmente 5, que se encuentran en la clasificación realizada por la OMS. Hablamos de las penicilinas, las sulfoamidas, las tetraciclinas (actualmente utilizadas en animales y humanos)(23) y las fluoroquinolonas, consideradas “muy importante”, y la colistina, considerada como “última esperanza” cuando otras alternativas en humanos no hayan funcionado (24).

La bibliografía coincide en afirmar que las bacterias resistentes presentes, tanto en humanos como en animales, de manera más habitual son salmonella, campilobacter jejuni, clostridium difficile, staphylococcus aureus resistente a meticilina (MRSA), y escherichia coli (E-coli) (1,2). Se ha demostrado que la E-coli es resistente a múltiples clases de medicamentos por lo que se está convirtiendo en una amenaza global debido a la transmisión de su resistencia a través de bacterias y genes móviles (1).

Los tipos de bacterias estudiadas son comunes en la mayoría de estudios debido a que son las de más común aparición. En referencia a los tipos de antimicrobianos, los que aparecen en los estudios en mayoría son aquellos considerados importantes para la medicina y salud humana, ya que son los que principalmente conllevan a problemas en humanos. Aunque sí que aparecen diferentes resistencias según las granjas estudiadas, esto se explica por los antimicrobianos utilizados en esa granja, ya que existirá más resistencia a los utilizados que a los que no han sido empleados. Todos los antimicrobianos estudiados en los diversos artículos seleccionaron resistencia independientemente de las dosis aplicadas.

La bibliografía muestra estudios encaminados a determinar la presencia o no de resistencias a los antimicrobianos en muestras humanas, animales y de alimentación. Esta presencia es observable en todos los estudios realizados (4,18,25), lo que demuestra la existencia de una posible vía de contaminación humana por parte del uso de antimicrobianos en animales. También destaca la aparición de más genes de resistencia en carne de cerdo en comparación con ternera y pollo en los estudios analizados (26,27,28).

Una vez demostrada la presencia de estos agentes resistentes, se intentó evaluar la posibilidad de la interacción de las resistencias entre humanos y animales, por lo que se compararon los resultados de los tipos de genes resistentes obtenidos en las diferentes muestras. Una revisión concluye con resultados que indicaban que las similitudes eran altas en todos los estudios, lo que lleva a sugerir la posibilidad de que la resistencia surgiera en animales y acabara en humanos (2). Un estudio realizado por Khanna et al en el que compararon muestras de cerdos, aves, vacas y humanos encontraron una similitud exacta entre los genes de resistencia de los animales y de los humanos (29). Otro estudio evaluó la relación entre la aparición de resistencias en heces y en muestras de alimentos, como resultado se sugirió que la relación era proporcional, es decir, cuando los genes estaban altamente presentes en las heces, también estaban presentes en los alimentos en la misma proporción (30). Con esto se puede indicar que los animales pueden ser fuente de resistencias.

Se valora la posibilidad de que la resistencia haga el camino contrario, es decir, de humanos a animales. Se compararon los aislamientos encontrados en productos de animales comparándolos con la misma especie y otras especies, incluyendo los

humanos. Los resultados de un estudio muestran la similitud únicamente con aislamientos de la misma especie, por tanto, es muy probable que las resistencias que aparecen en una clase de animal, se originen en esa clase de animal y no con contaminación cruzada y/o humanos (31).

Otro de los resultados obtenidos mediante el estudio de diversas muestras, fue la presencia de varios genes resistentes en una sola muestra de una clase de animal, es decir, que un único animal puede presentar resistencia a más de un antimicrobiano, lo que lo convierte en una fuente todavía más peligrosa de transferencia de genes resistentes (27).

Diversas investigaciones hablan de las diferentes vías por las que la resistencia puede llegar de los animales a los humanos, y coinciden en separarlas en dos grupos: vía directa y vía indirecta. La primera se explica por el contacto directo entre humanos y bacterias resistentes procedentes de los animales que establecería una relación de causalidad, un ejemplo de esta vía sería la transferencia de genes de resistencia a través de productos contaminados de origen animal. La segunda incluye las posibles relaciones o contactos con componentes del ecosistema, que han sido contaminados con genes de resistencia debido al uso de antimicrobianos en animales (19,32).

Una de las medidas que se establecen en las políticas para disminuir y/o erradicar la resistencia, es la eliminación de la administración de antimicrobianos importantes para la salud humana en animales de alimentación. Esta medida ha sido estudiada, ya que algunos estudios han evaluado la cantidad de resistencia existente en animales, durante la administración de un fármaco, y la cantidad existente del fármaco un tiempo después de la pausa de la administración. Dos resultados son demostrados: el primero apoya la idea de que la interrupción del fármaco puede llevar a una disminución rápida de los niveles de resistencia, en cambio, el segundo evidencia la existencia de resistencias durante largos periodos de tiempo aún después de su eliminación (32). Otro estudio apoya esta conclusión mostrando cómo aparecieron resistencias a un antimicrobiano en humanos, éste solamente fue administrado a una clase de animal y hacía dos años se había suspendido su uso (33).

Para valorar los riesgos que tiene en humanos la administración de antimicrobianos, se planteó la incógnita sobre la función de las plantas de procesamiento en la eliminación

de genes resistentes en la carne. Son varios los estudios que han analizado muestras tanto de animal vivo con rasgos de resistencia como de carne tras pasar por la planta de procesamiento, y han coincidido en la existencia de genes de resistencia en la carne una vez salida de la planta y dispuesta para alimentación (32,34). Además añaden que algunos genes de resistencia tienen una gran capacidad de tolerar diferentes opciones de cocinado, por lo que procesos como la fermentación o la ebullición no pueden eliminar los restos de estos genes (35).

Una vez llegados a este punto, en el que se han expuesto evidencias sobre la existencia de bacterias resistentes en animales y en la carne que producen, lo que representa un riesgo para la salud, se evaluaron otras posibles puertas de acceso para la transferencia de estas bacterias resistentes. Varios estudios se centraron en evaluar el medio ambiente, y aunque este medio es muy difícil de estudiar debido al constante cambio que sufre, se han podido obtener evidencias de la presencia en él de genes de resistencia. Varios estudios analizan muestras de heces animales para valorar la presencia de genes de resistencia a los antimicrobianos. Todas ellas coinciden en afirmar la presencia de estos fármacos en el estiércol y lo explican debido al riesgo de que los antimicrobianos no sean metabolizados en el tracto digestivo (18,36). Actualmente se estima que entre 75% y el 90% son excretados sin metabolizar. Por tanto, se concluye que estas heces son utilizadas como estiércol, que contamina el suelo en el que se deposita, contaminando por tanto todo lo que haya en él, como podrían ser verduras (11,37). Con estos estudios se demuestra una incógnita existente acerca de las dietas vegetarianas, y gracias a ellos podemos sugerir la contaminación de verduras con estiércol portador de genes de resistencia, lo que conlleva a considerar a las verduras contaminadas como otra posible fuente de transmisión de resistencias y a entender por qué una persona vegetariana puede desarrollar resistencias debido a su dieta (38).

Como es de suponer, las fábricas tienen desechos que no permanecen únicamente en el suelo, sino que puede llegar al mar convirtiéndolo en otro vector para la transmisión (11,36,37). No solamente las fábricas contribuyen a esta contaminación, sino que los vertidos de los acuarios de las piscifactorías también aumentan la presencia de antimicrobianos (39). Aunque cabe destacar que la contaminación de mares, ríos, lagos, etc es muy difícil de cuantificar debido a la gran movilidad de agua existente (40), se puede hablar de que el agua superficial, los vientos o las moscas son vías cuantitativamente más importantes que la transferencia de manera directa a través de los

alimentos, pero independientemente de la ruta, la fuente y el destino son los mismos (41).

Algunos estudios llevados a cabo en China son muy relevantes debido a la importancia de este país en la producción y exportación de productos obtenidos de la acuicultura. En este medio los antimicrobianos se utilizan de manera masiva y no individual, lo que conlleva a un aumento de la contaminación del agua y del riesgo de crear resistencias en animales sanos (42,43), ya que estos animales, al igual que los terrestres, no metabolizan todos los antimicrobianos recibidos, por lo que al expulsarlos en el agua, contribuyen a contaminarla (44). Una revisión de estudios coincide en la existencia de genes de resistencia en estos animales, que también pueden ser transmitidos a los humanos, aunque según Muziasari et al, en algunos casos las concentraciones de antimicrobianos eran muy bajas (43).

Desde el punto de vista humano, se ha valorado el riesgo que supone estar en contacto cercano con animales de granja alimentados con antimicrobianos. Son varios los estudios que demuestran el aumento en la aparición de bacterias resistentes en agricultores, veterinarios y sus familias, los cuales no habían ingerido los antimicrobianos a los cuales presentaban resistencia, en comparación con población ajena a estos servicios (12,45,46). Aunque la transmisión clonal directa de resistencias es una preocupación para esta clase de trabajadores, no es cuantitativamente importante, sino que existe más transmisión siguiendo la transferencia horizontal (17). Con esto se puede considerar de manera consistente, una correlación entre el uso de antimicrobianos en animales y su transmisión a personas con contacto directo con animales. Este hecho se reconoce como riesgo público debido a la posibilidad de transmisión de estas infecciones resistentes en los hospitales, cuando estas personas infectadas acudan a ellos (47).

Como ya se ha visto, existe un riesgo potencial en alimentarse con carnes derivadas de animales alimentados con antimicrobianos. Además del riesgo de consumir verduras contaminadas. Pero la investigación no ha parado aquí, sino que ha dado un paso más y ha entrado en el conflicto preguntándose si todo lo que se consigue de los animales alimentados con antimicrobianos es una fuente posible de genes resistentes. Es por esto que, tras analizar los diversos productos que se obtienen de los animales de granja, se han encontrado genes de resistencia en quesos, leche y huevos (21,48). Una revisión

muestra cómo pueden aparecer resistencias a más de un antimicrobiano en muestras de estos alimentos (32).

Tras reconocer este uso de los antimicrobianos como problema, se establecieron medidas para controlar su uso en animales. Una de estas medidas permitía el uso de antimicrobianos como promotores de crecimiento si las dosis eran más bajas a las terapéuticas. Por tanto, es una actualidad la utilización de antimicrobianos a dosis bajas de manera continua para promover el crecimiento, pero también se ha querido estudiar cómo puede favorecer o desfavorecer, las dosis de antimicrobianos aplicadas, a la aparición de resistencias. Según Benno, la administración de dosis inferiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) ayuda a las bacterias a adaptarse en lugar de eliminarlas, lo que conlleva su posterior supervivencia a dosis terapéuticas de dicho fármaco (17). Además, esta administración inferior a la CMI estimula la transferencia horizontal de los genes de resistencia. Según una revisión bibliográfica todas las evidencias que refieren este fenómeno apuntan al mismo resultado (17).

Sin embargo, existen algunas controversias relacionadas con la combinación de fármacos que no están del todo claras. La combinación de fármacos se considera una estrategia para poder combatir la creciente resistencia a los antimicrobianos, y sobre este tema existen diversidad de opiniones y estudios, que apoyan la posibilidad de que aumente la incidencia de resistencia a los antimicrobianos y otros que fomentan su uso debido a la posibilidad de retardar la selección de resistencias. Existen autores que defienden que las combinaciones de fármacos sinérgicas continúan seleccionando resistencias, ya que al juntar dos fármacos es probable que no exista una combinación en la que sobrevivan ambos fármacos, pudiendo hacer su efecto y que perezcan las bacterias resistentes. En el caso de las antagónicas, los fármacos contrarrestan los efectos de los demás fármacos y se pueden usar para seleccionar resistencia resultante de las interacciones de los medicamentos (49). En cambio, con otro punto de vista emergen estudiosos que afirman que utilizando dos tipos de antimicrobianos, solamente se selecciona resistencia para uno de los fármacos permitiendo que el otro siga funcionando, por lo que para este grupo, sí que sería efectiva la combinación de fármacos para prevenir y/o retrasar la selección de resistencia (50).

Aunque hasta ahora parece haber evidencia que apoye la existencia de resistencias en animales destinados al consumo humano y su posibilidad para ser transmitida a los

humanos, también se ha estudiado el impacto en la salud humana relacionado con la disminución y/o aumento del número de muertes. En especial con las penicilinas, un estudio muestra que se podrían evitar de 0,04 a 0,14 muertes en exceso por año si se suspendiera el uso de fármacos con penicilina en animales de alimentación (51). Otro estudio también intentó cuantificar este impacto y obtuvo datos como la existencia de 12 casos de fracasos con el tratamiento con fluoroquinolonas como resultado a la aparición de *Campilobacter jejuni* resistente a las fluoroquinolonas, 44 casos tras 10 años y la asociación tras 10 años de 1 muerte (52). Además, se sugirió el aumento de la hospitalización y la estancia hospitalaria debido a infecciones por bacterias resistentes (53). Por lo que los dos muestran negativas conclusiones sobre el uso de estos fármacos en animales, aunque las estimaciones no reflejan un daño muy alto ni los estudios sobre la cuestión son abundantes.

Otro grupo de animales con posibilidad de transmisión de genes de resistencia, que han sido menos estudiados pero no por ello son menos importantes, son los animales domésticos ya que reciben tratamientos con antimicrobianos de forma rutinaria (32). Los diversos estudios relacionados con esta posible vía de transmisión demuestran la aparición de cepas resistentes a antimicrobianos en diferentes animales domésticos (54,55). Aun así, y teniendo en cuenta la cantidad de rutas disponibles para esta transferencia, son necesarios más estudios para evaluar el riesgo existente.

La comparación entre los estudios es difícil porque pocos consideraron la misma combinación de fármaco/bacteria o la misma pregunta de riesgo, y las metodologías variaron considerablemente.

Se ha demostrado que la resistencia a los antimicrobianos es un problema difícil de solucionar ya que pueden existir resistencias a fármacos que no se han administrado, debido a la transferencia horizontal de genes.

Por lo tanto, aunque se demuestra que la transmisión de genes resistentes de animales a humanos es posible, es un riesgo difícil de cuantificar. Tampoco está claro cuáles son los factores que pueden contribuir a los niveles de resistencia. Los más destacados serían los relacionados con el manejo de los animales (tamaño de grupo, higiene, contacto entre ellos...).

A pesar de las limitaciones y aunque estas evaluaciones cuantitativas no han podido abordar muchos de los aspectos relacionados con la ecología de la resistencia a los antimicrobianos, como pueden ser las diferentes vías de exposición o las interrelaciones que se pueden crear entre bacterias, han sido útiles para mostrar la existencia de un problema a nivel mundial que, de no ser erradicado, pondrá en peligro la salud humana y con ello la vida, por no poder eliminar infecciones que a día de hoy son muy comunes. Actualmente no es posible cuantificar de manera exacta la contribución de la agricultura animal a la carga de resistencia. Las complejidades que existen a día de hoy en la cadena alimentaria, dificultan la realización de estudios controlados que puedan proporcionar pruebas inequívocas, de la existencia de una relación directa entre el uso de antimicrobianos en animales y la aparición de resistencias a los antimicrobianos, en bacterias de origen animal transmitidas por los alimentos asociadas a enfermedades humanas. Debido a este problema las opciones terapéuticas se ven cada día más limitadas.

La evidencia a día de hoy advierte de los efectos sobre la reducción del uso de agentes antimicrobianos de manera rutinaria en la agricultura. Los negativos son muy limitados frente a los positivos, ya que existe la creencia por parte de los agricultores de que la eliminación del uso de antimicrobianos conllevará a un empeoramiento de la salud de los animales, pero existen estudios en los que los efectos negativos son prácticamente indetectables, como es el ejemplo de Dinamarca (56,57).

Conclusiones

Aunque la evidencia de los artículos utilizados en este trabajo puede ser baja, todos ellos van en la misma dirección y afirman la existencia de genes de resistencia en animales y sus derivados, lo que conlleva a un riesgo para la salud humana. Este riesgo se ha demostrado debido a estudios donde aparecen similitudes entre los genes de resistencias de muestras animales y humanas. De esta relación se clasifica a los animales como reservorios y vectores y a los humanos como receptores de los genes de resistencia. Por tanto, se puede afirmar que existe relación entre el uso de antimicrobianos en animales y la transmisión de resistencia a éstos a los humanos.

Siguiendo la evidencia, se demuestra que la administración de fármacos a dosis bajas como promotores de crecimiento no disminuye la posibilidad de selección de resistencia, sino al contrario, ya que al administrar dosis bajas las bacterias reaccionan acostumbrándose a la presencia de este antimicrobiano, lo que selecciona resistencia. Por tanto, cuando se administren dosis terapéuticas de este fármaco no será eficaz debido a que las bacterias se han convertido en resistentes.

Existe discrepancia de opiniones sobre la combinación de fármacos, si aumenta o disminuye la posibilidad de crear resistencias, ya que científicos afirman que no se pueden combinar sin que se acaben creando resistencias a los dos, y por otro lado, se defiende esta práctica afirmando la existencia de las combinaciones adecuadas para crear resistencia solamente en algunos de los fármacos, lo que permitiría al resto ser eficaces.

Bibliografia

1. Aarestrup FM. The livestock reservoir for antimicrobial resistance : a personal view on changing patterns of risks , effects of interventions and the way forward. *R Soc.* 2015;370(1670).
2. Lammie SL, Hughes JM. Antimicrobial Resistance , Food Safety, and One Health: The Need for Convergence. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2016;7:287–312.
3. Mcewen SA, Collignon PJ. Antimicrobial Resistance : a One Health Perspective. *Microbiol Spectr.* 2018;6(2).
4. Hoelzer K, Wong N, Thomas J, Talkington K, Jungman E, Coukell A. Antimicrobial drug use in food-producing animals and associated human health risks: what , and how strong, is the evidence? *BMC Vet Res. BMC Veterinary Research;* 2017;13(211):211–49.
5. Cars O, Mölsted S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union For personal use. *Lancet.* 2001;357(62):1851–3.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. 2017. 1-108.
7. Händel N, Schuurmans JM, Brul S, Kuile H. Compensation of the Metabolic Costs of Antibiotic Resistance by Physiological Adaptation in *Escherichia coli*. 2013;57(8):3752–62.
8. Schuurmans JM, Feng Y, Brul S, Safety MF. Interaction between Mutations and Regulation of Gene Expression during Development of de novo Antibiotic Resistance. 2014;58(8):4371–9.
9. Händel N, Otte S, Jonker M, Brul S, Kuile BH. Factors That Affect Transfer of the IncII β -Lactam Resistance Plasmid pESBL-283 between *E. coli* Strains. *Plus one.* 2015;10(4):1–17.
10. Keeling PJ, Palmer JD. Horizontal gene transfer in eukaryotic evolution. *Nat Rev Genet.* 2008;9(8):605–18.
11. Sarmah AK, Meyer MT, Boxall ABA. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence , fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *J Clin Microbiol.* 2006;44(7):2359–66.
12. Marshall BM, Levy SB, Marshall BM, Levy SB. Food Animals and Antimicrobials : Impacts on Human Health Food Animals and Antimicrobials : Impacts on Human Health. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24(4):718–33.
13. Aquileia V, America N. Antibiotic Resistance in *Escherichia coli* from Farm

- Livestock and Related Analytical Methods: A Review. *J AOAC Int.* 2018;101(4):916–22.
14. Hughes L, Hermans P, Morgan K. Risk factors for the use of prescription antibiotics on UK broiler farms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2008;61(4):947–52.
 15. Prioridad G. Lista OMS de Antimicrobianos de Importancia Crítica para la Medicina Humana. In: *Critically important antimicrobials for human medicine.* 2016.
 16. A. López, C. Muñoz, C. Aguilera, E. Padilla, M^aC. Porrero SS. Plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos. 2016
 17. Benno H, Kraupner N, Brul S. The risk of low concentrations of antibiotics in agriculture for resistance in human health care. *FEMS Microbiol Lett.* 2016;363(19):1–23.
 18. Zhou B, Wang C, Zhao Q, Wang Y, Huo M, Wang J, et al. Prevalence and dissemination of antibiotic resistance genes and coselection of heavy metals in Chinese dairy farms. *J Hazard Mater. Elsevier B.V.;* 2016;320:10–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.08.007>
 19. Landers TF. A Review of Antibiotic Use in Food Animals: Perspective, Policy, and Potential. *Public Heal Reports.* 2012;127(1):4–22.
 20. Parascandola M, Weed DL. Causation in epidemiology. *J Epidemiol Community Heal.* 2001;55:905–12.
 21. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. US Centers Dis Control *Prev Antibiot Resist.* 2013.
 22. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Niveles de evidencia y grados de recomendación del SIGN. 2008.
 23. Mellon M, Benbrook C BK. Hogging it! Estimates of antimicrobial abuse in livestock. *Cambridge Union Concerned Sci.* 2001.
 24. Fernández L, Gooderham WJ, Bains M, Mcphee JB, Wiegand I, Hancock REW, et al. Adaptive Resistance to the ‘ ‘ Last Hope ’ ’ Antibiotics Polymyxin B and Colistin in *Pseudomonas aeruginosa* Is Mediated by the Novel Two-Component Regulatory System ParR-ParS Adaptive Resistance to the “ Last Hope ” Antibiotics Polymyxin B and Colistin in *P.* *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(8):3372–82.
 25. Hitch TCA, Thomas BJ, Friedersdorff JCA, Ougham H, Creevey CJ. Deep

- sequence analysis reveals the ovine rumen as a reservoir of antibiotic resistance genes *. *Environ Pollut. Elsevier Ltd*; 2018;235:571–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.067>
26. Zhao J, Chen Z, Chen S, Deng Y, Liu Y, Tian W, et al. Prevalence and Dissemination of *oqxAB* in *Escherichia coli* Isolates from Animals, Farmworkers, and the Environment. 2010;54(10):4219–24.
 27. Garofalo C, Vignaroli C, Zandri G, Aquilanti L, Bordoni D, Osimani A, et al. Direct detection of antibiotic resistance genes in specimens of chicken and pork meat. 2007;113(1):75–83.
 28. Enne VI, Cassar C, Sprigings K, Woodward MJ, Bennett PM. A high prevalence of antimicrobial resistant *Escherichia coli* isolated from pigs and a low prevalence of antimicrobial resistant *E. coli* from cattle and sheep in Great Britain at slaughter. 2007;278(2):193–9.
 29. Khanna T, Friendship R, Dewey C, Weese JS. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Veterinary Microbiology*. 2008;128(3–4):298–303.
 30. Donabedian SM, Thal LA, Hershberger E, Perri MB, Chow JW, Bartlett P, et al. Molecular Characterization of Gentamicin-Resistant Enterococci in the United States: Evidence of Spread from Animals to Humans through Food. 2003;41(3):1109–13.
 31. Johnson JR, McCabe JS, White DG, Johnston B, Kuskowski MA, Mcdermott P. Molecular Analysis of *Escherichia coli* from Retail Meats (2002 – 2004) from the United States National Antimicrobial Resistance Monitoring System. *Clin Infect Dis*. 2009;49(2):195–201.
 32. Wooldridge M. Evidence for the circulation of antimicrobial- resistant strains and genes in nature and especially between humans and animals and transmission of antibiotic. *Rev Sci Tech*. 2012;31(1):231–47.
 33. Hummel R, Tschape H, Tschape H. Spread of plasmid-mediated nourseothricin resistance due to antibiotic use in animal husbandry. 1986;26(8):461–6.
 34. Broughton EI, Walker DG. Prevalence of Antibiotic-Resistant *Salmonella* in Fish in Guangdong, China. 2009;6(4):519–21.
 35. Jahan M, Zhanel GG, Sparling R, Holley RA. Horizontal transfer of antibiotic resistance from *Enterococcus faecium* of fermented meat origin to clinical isolates of *E. faecium* and *Enterococcus faecalis*. *Int J Food Microbiol. International Journal of Food Microbiology*. 2015;199:78–85. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2015.01.013>
36. He L, Ying G, Liu Y, Su H, Chen J, Liu S, et al. Discharge of swine wastes risks water quality and food safety: Antibiotics and antibiotic resistance genes from swine sources to the receiving environments. *Environ Int.* 2016;92–93:210–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2016.03.023>
 37. Kim K, Owens G, Kwon S, So K, Lee D, Ok YS. Erratum to : Occurrence and Environmental Fate of Veterinary Antibiotics in the Terrestrial Environment. *Water, Air Soil Pollut.* 2012;223(9):6213–6214.
 38. Guinee P, Ugueto N, Leeuwen N Van. *Escherichia coli* with Resistance Factors in Vegetarians, Babies and Nonvegetarians. *Appl Microbiol.* 1970;20(4):531–5.
 39. Xu W, Zhang G, Zou S, Li X, Liu Y. Determination of selected antibiotics in the Victoria Harbour and the Pearl River , South China using high-performance liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Environ Pollut.* 2007;145:672–9.
 40. Shelton DR, Karns JS, Higgins JA, Kessel JAS Van, Perdue ML, Belt KT, et al. Impact of microbial diversity on rapid detection of enterohemorrhagic *Escherichia coli* in surface waters. 2006;261(1):95–101.
 41. Andersson DI, Hughes D. Evolution of antibiotic resistance at non-lethal drug concentrations. *Drug Resist Updat.* 2012;15(3):162–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drug.2012.03.005>
 42. Alderman D, Hastings T. Antibiotic use en aquiculture: development of antibiotic resistancia - potencial for consumer health risk. *Int J Food Sci Technol.* 1998;33:139–55.
 43. Mo WY, Chen Z, Leung HM, Oi A, Leung W. Application of veterinary antibiotics in China ’ s aquaculture industry and their potential human health risks. *Environ Sci Pollut Res.* 2015;24(10):8978–89.
 44. Cabello FC. Heavy use of prophylactic antibiotics in aquaculture : a growing problem for human and animal health and for the environment. *Environmental Microbiology.* 2006;8(7):1137–44.
 45. Andremont A. What to do about resistant bacteria in the food-chain? *Bull World Health Organ.* 2015;93(4):217–8.
 46. Hammerum AM, Larsen J, Andersen VD, Lester CH, Skytte TSS. Characterization of extended-spectrum b -lactamase (ESBL) -producing *Escherichia coli* obtained from Danish pigs , pig farmers and their families from farms with high or no consumption of third- or fourth-generation cephalosporins.

- Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2015;69:2650–7.
47. Molbak K, Lau D, Moller F, Munk J. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant salmonella enterica serotype typhimurium DT104. *N Engl J Med.* 1999;341:1420–5.
 48. Zeinhom MMA, Abdel-latef GK, Jordan K. The Use of Multiplex PCR to Determine the Prevalence of Enterotoxigenic Staphylococcus aureus Isolated from Raw Milk , Feta Cheese , and Hand Swabs. *J Food Sci.* 2015;80(12):2932–6.
 49. Chait R, Craney A, Kishony R. Antibiotic interactions that select against resistance. *Nature.* 2007;446:668–71.
 50. Imamovic L, Sommer MOA. Use of Collateral Sensitivity Networks to Design Drug Cycling Protocols That Avoid Resistance Development. *Sci Transl Med.* 2013;5(204):204ra132.
 51. Anthony L, Cox T, Popken DA, Mathers JJ. Human Health Risk Assessment of Penicillin / Aminopenicillin Resistance in Enterococci Due to Penicillin Use in Food Animals. *Risk Anal.* 2009;29(6):796–805.
 52. Anderson SA, Woo RWY, Crawford LM. Risk assessment of the impact on human health of resistant Campylobacter jejuni from fluoroquinolone use in beef cattle. *Food Control.* 2001;12(2001):13–25.
 53. Travers K, Barza M. Morbidity of Infections Caused by Antimicrobial-Resistant Bacteria. 2002;34(Suppl 3):S131–4.
 54. Guardabassi L, Schwarz S, Lloyd DH. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2004;54(2):321–32.
 55. Weese JS. Antimicrobial resistance in companion animals. 2008;9(2):169–76.
 56. World Health Organization. Impacts of antimicrobial growth promoter termination in Denmark. 2002;
 57. Emborg H, Kj A, Eske O, Caspar H. The effect of discontinuing the use of antimicrobial growth promoters on the productivity in the Danish broiler production. 2001;50(1–2):53–70.

Anexos

Anexo 1. Resultados de las búsquedas bibliográficas.

Combinación de descriptores y booleanos	Artículos encontrados	Artículos elegidos por título y abstract	Artículos eliminados por duplicidad	Artículos seleccionados para lectura completa	Artículos seleccionados como evidencia
<i>("FOOD") AND "HUMAN") AND "DRUG RESISTANCE, MICROBIAL"</i>	101	21	0	21	20
<i>("FOOD ANIMAL") AND "HUMAN") AND "DRUG RESISTANCE, MICROBIAL"</i>	7	2	2	0	0
<i>("ANIMAL") AND "HUMAN") AND "DRUG RESISTANCE, MICROBIAL"</i>	142	12	10	2	1
<i>("HUMAN") AND "DRUG RESISTANCE, MICROBIAL") AND "ANIMAL FEED"</i>	5	1	1	0	0

<i>("ANIMAL FEED") AND "DRUG RESISTANCE, MICROBIAL") AND "HUMAN"</i>	5	1	1	0	0
<i>("ANIMAL FEED") AND "HUMAN") AND "DRUG RESISTANCE, MICROBIAL"</i>	5	1	1	0	0

Anexo 2. Resumen de los artículos

Título	Resumen
<i>A Review of Antibiotic Use in Food Animals: Perspective, Policy, and Potencial</i>	Revisión de literatura sobre el papel de los antibióticos y el desarrollo de resistencias. Como conclusión refieren haber encontrado evidencia de la relación entre el uso de antibióticos en la agricultura y el desarrollo de organismos resistentes. Se añaden diferentes medidas para contener la resistencia a los antimicrobianos.
<i>Antibiotic Resistance in Escherichia coli from Farm Livestock and Related Analytical Methods: A Review</i>	Escherichia coli está creciendo como una amenaza global debido a las diferentes resistencias a fármacos que ha desarrollado. Se ha realizado una revisión que evidencia la aparición de E.coli en muchos animales de alimentación y se ha demostrado su propagación por medio de ellos hacia los humanos. Se proponen diferentes estrategias para un mejor control del manejo y administración de los fármacos.
<i>Antimicrobial drug use in food-producing animals and associated human health risks: what, and how strong, is the evidence?</i>	Se realiza una revisión para evaluar las evidencias sobre los pasos que sigue la ruta desde la aplicación de antimicrobianos hasta la provocación del riesgo en los humanos. Se concluye una evidencia entre la relación del uso de antimicrobianos en agricultura y el riesgo de transmisión a los humanos. En esta revisión se destacan aspectos a tener en cuenta que afectan a la velocidad en la que se inicia o se transmite la resistencia, además, del tiempo de persistencia y efectos en la salud.
<i>Antimicrobial resistance and genetic diversity of Escherichia coli isolated from humans and foods</i>	<p>Estudio aislado de Escherichia coli. Se recogen 84 aislados (48 humanos y 36 alimentos) y se valora la prevalencia de la resistencia antimicrobiana y la similitud entre las muestras. Como resultado todos los aislamientos fueron sensibles a ceftriaxona y en menor porcentaje, algunos fueron resistentes a tetraciclina, ampicilina, sulfametoxazol y cefalotina.</p> <p>Principalmente en las muestras humanas se observó resistencia a múltiples fármacos.</p> <p>Concluyen una similitud a los fármacos resistentes en las muestras de humanos y animales, lo que se explica</p>

	debido al uso de los mismo antimicrobianos, pero un diversidad genética.
<i>Antimicrobial Resistance, Food Safety, and One Health: The Need for Convergence</i>	Con esta revisión se realizan propuestas para abordar la amenaza de la resistencia a los antimicrobianos como implementar una estrategia, invertir en sistema de control e investigación y una mejor comunicación, cooperación y colaboración entre las disciplinas que influyan en la salud humana, animal y ambiental. Además, establece las prioridades a tratar: control de infecciones, desarrollo y aprobación de nuevos fármacos, vigilancia de la salud humana y animal...
<i>Application of veterinary antibiotics in China's aquaculture industry and their potential human health risks</i>	China produce más del 60% de los productos de pescado a nivel mundial. Con el uso en antibióticos en cultivo de peces y la problemática actual de la resistencia a los antibióticos han surgido preocupaciones sobre posibles amenazas para la salud humana ya que este uso de fármacos puede conllevar a la contaminación del agua y de los animales, además del posible desarrollo de resistencias. Por lo que en esta revisión se evalúa la contaminación por antibióticos que se produce por su uso en la acuicultura. Se concluye la necesidad de mejorar las políticas chinas sobre el control y la seguridad en la industria ya que antibióticos, incluso prohibidos, se pueden encontrar con facilidad en el mercado. Añaden la posibilidad de utilizar métodos sustituyentes a la terapia con antibióticos, los cuales han demostrado su eficacia.
<i>Comparative study of all Salmonella enterica serovar Enteritidis strains isolated from food and food animals in Greece from 2008 to 2010 with clinical isolates</i>	Se compararon aislamientos de alimentos y animales entre 2008 y 2010 para estudiar la epidemiología de Salmonella Enteritidis en Grecia. Se estudiaron 168 cepas con diferentes orígenes (animal, humano y alimentario). Los resultados sugieren clones de salmonella que circularon a través de la cadena alimentaria además de múltiples fuentes de transmisión. Se encontró resistencia al ácido nalidíxico en aislamientos humanos y aves de corral. Los perfiles encontrados sugieren similitud entre las poblaciones Salmonella en Grecia y Europa.

<p><i>Deep sequence analysis reveals the ovine rumen as a reservoir of antibiotic resistance genes</i></p>	<p>Se recogieron 20 muestras a 10 carneros alimentados con dieta de alfalfa mediante intubación estomacal después de la alimentación de la mañana en dos tiempos. Se pretendía evaluar la presencia de genes de resistencia a los antibióticos en el rumen ovino (resistoma). Los resultados mostraron resistencia a la daptomicina en todas las muestras por lo que se puede pensar que los estos animales podrían ser una fuente de genes de resistencia a la daptomicina. También apareció resistencia a la colistina en todas las muestras. Por lo tanto concluyen la posibilidad de la transmisión de las resistencias presentes en el rumen hacia bacterias asociadas a los humanos tanto por contacto como por consumo de productos contaminados.</p>
<p><i>Discharge of swine wastes risks water quality and food safety: Antibiotics and antibiotic resistance genes from swine sources to the receiving environments</i></p>	<p>Se recogieron muestras de tres granjas porcinas con diferentes manejo de desechos y de sus ambientes (estiércol, descargas de aguas residuales, desechos sólidos, aguas residuales, agua de pozo y tierra). Se recolectaron tres muestras de cada tipo en cada ubicación y se investigaron 22 genes de resistencia a antimicrobianos. Como resultado obtuvieron genes de resistencia que sobrevivían a los procesos de tratamiento de desechos en las tres granjas, en los suelos, hortalizas. Se demostró la migración de los genes de resistencia y la contribución a la aparición de resistencias de los desechos porcinos.</p>
<p><i>Evidence for the circulation of antimicrobialresistant strains and genes in nature and especially between humans and animals</i></p>	<p>Revisión sobre evidencias que demuestran la transmisión de genes de resistencia entre animales y humanos por diferentes vías. Además la evidencia muestra resistencia a antibióticos en frutas y verduras lo que indica que existe contaminación cuya causa principal apunta a los desechos de la granja. Aun así incide en la necesidad de más información sobre las rutas que siguen las resistencias.</p>
<p><i>Food Animals and Antimicrobials: Impacts on Human Health</i></p>	<p>Se realiza un resumen de estudios que estudian vínculos entre antimicrobianos con uso como promotores del crecimiento en la agricultura y acuicultura y la aparición de resistencias en humanos. Se explican áreas donde</p>

	reducir el uso de antimicrobianos según el informe FAAIR de la Alianza para el uso prudente de antibióticos y valoran si existen vacíos de conocimiento sobre el uso de antimicrobianos no terapéuticos en animales de alimento.
<i>Health risk from veterinary antimicrobial use in China's food animal production and its reduction</i>	Se estudia, a través de una revisión, el uso de antimicrobianos en China y su impacto en la salud animal, humana y ambiental debido a la aparición en diversas ocasiones de genes de resistencia en animales productores de comida, productos de origen animal, humanos y medio ambiente. Se concluye que diversas políticas destinadas a la regulación del uso no terapéutico de estos fármacos han fracasado por lo que son necesarias nuevas y mejoradas. Además se enfatiza la necesidad de una mejora en las medidas de vigilancia, administración y distribución de los fármacos antimicrobianos.
<i>Horizontal transfer of antibiotic resistance from Enterococcus faecium of fermented meat origin to clinical isolates of E. faecium and Enterococcus faecalis</i>	Se recoge una muestra de 17 cepas enterocócicas, con características compatibles con resistencia a los antibióticos, de salchichas secas fermentadas y jamón curado seco. Se introdujeron diferentes tipos de cepas, 11 de enterococcus faecalis y 6 de enterococcus faecium. Para valorar la importancia de enterococos de los alimentos como reservorio de genes de resistencia y su potencial para transferirse a los humanos tras el consumo de carne poco cocida o cocinada contaminada se utilizaron 7 antibióticos reconocidos como permitidos para su uso en animales de alimentación en Canadá, a estos se añadieron vancomicina y ciprofloxacina. Tras considerarse la concentración mínima de antimicrobianos necesaria para que no apareciera actividad metabólica se concluyó la existencia de heterogeneidad genómica entre los dos grupos de cepas (salchichas y jamón) además de similitudes que llevan a sugerir la posibilidad de que los alimentos funcionen como vehículos de bacterias resistentes hacia los humanos.
<i>Human Health Risk Assessment of</i>	En este artículo se valora si la utilización de penicilina y ampicilina para tratar, controlar y prevenir

<p><i>Penicillin/Aminopenicillin Resistance in Enterococci Due to Penicillin Use in Food Animals</i></p>	<p>enfermedades en animales de Estados Unidos puede aumentar la aparición e incidencia de <i>Enterococcus faecium</i> resistente a la ampicilina de origen animal en infecciones de origen humano. Se originan varias suposiciones para responder a preguntas relacionadas con el riesgo que puede suponer el uso continuado de estos fármacos en animales de alimentación. Se concluye, tras la valoración de la evidencia, la existencia de una muy baja relación entre la eliminación del uso de antibióticos en animales y la mejora de la salud humana. Se propone la necesidad de aumentar la vigilancia de enterococos asociados a alimentos y el cumplimiento de las medidas y pautas para un buen uso de estos fármacos favoreciendo la salud humana y no comprometiendo la de los animales de alimentación.</p>
<p><i>Prevalence and dissemination of antibiotic resistance genes and coselection of heavy metals in Chinese dairy farms</i></p>	<p>En este estudio transversal se recogieron muestras en 17 granjas lecheras. Las muestras variaron entre fecales y de suelo, estas primeras fueron recogidas inmediatamente después de la defecación y las segundas a partir de 0-10 cm superiores del suelo de las granjas. Al menos se recolectaron 5 fecales y 5 de suelo al azar en la misma granja. Con este experimento se intentó explorar la prevalencia y diseminación de diferentes genes de resistencia a los antibióticos. Se encontramos gran variedad de genes de resistencia tanto en las muestras de heces como en las de suelo. La presencia de niveles altos de elementos genéticos móviles en las heces sugieren que estas podrían considerarse un vehículo de transmisión para los genes de resistencia, lo que explicaría la aparición de genes de resistencia en el suelo y en verduras y hortalizas que puedan ser cultivadas en ese suelo y en el ambiente, lo que amenaza la salud pública</p>
<p><i>Quantitative human health risk assessments of antimicrobial use in animals and</i></p>	<p>Para evaluar los riesgos para la salud humana derivados de uso de antimicrobianos en animales de alimentación que pueden seleccionar resistencia antimicrobiana en bacterias se realizaron diversas evaluaciones cuantitativas intentando estimar la probabilidad y la magnitud de este problema. Se realizaron dos tipos de enfoque, el</p>

<p><i>selection of resistance: a review of publicly available reports</i></p>	<p>primero valoró aquellos medicamentos disponibles en el mercado y se concluyó la posibilidad de selección de resistencia en bacterias y su propagación por parte de los animales tanto por contacto como por la cadena alimentaria o el medio ambiente y el segundo intentó atribuir fracciones de estimaciones entre las enfermedades relacionadas con la resistencia en humanos y el uso de antimicrobianos en animales, y se obtuvieron resultados de interés que incluían una mayor frecuencia, duración y gravedad de la enfermedad y mortalidad. Destacan la necesidad de más estudios para evaluar las múltiples vías de exposición, las interrelaciones entre bacterias, la selección conjunta y los efectos acumulativos del uso de antimicrobianos en múltiples especies y países.</p>
<p><i>The livestock reservoir for antimicrobial resistance: a personal view on changing patterns of risks, effects of interventions and the way forward</i></p>	<p>Se proporciona una actualización sobre el uso de antimicrobianos en animales de alimentación y se relaciona con el riesgo para los humanos. Además se estudia el conocimiento que existe actualmente sobre los efectos de reducir la resistencia en animales tanto para los humanos como para la producción animal. Se concluye que la evidencia muestra una nula disminución del bienestar animal con la reducción del uso de agentes antimicrobianos en la producción pecuaria.</p>
<p><i>The risk of low concentrations of antibiotics in agriculture for resistance in human health care</i></p>	<p>La regulación sobre dosificación en uso de antimicrobianos en animales está menos controlada que en humanos, lo que produce una administración subjetiva de los fármacos. Esta administración pone en riesgo los microbios veterinarios y los ambientes debido a concentraciones subletales. Por tanto en este estudio se valorar el riesgo del uso de antimicrobianos en condiciones letales para la selección de genes de resistencia.</p>
<p><i>The Use of Multiplex PCR to Determine</i></p>	<p>Con este estudio se intentó determinar la prevalencia de Staphylococcus aureus en leche cruda, queso feta e hisopos de manos humanas de personas manipuladoras de leche y queso debido a que su uso puede provocar</p>

<p><i>the Prevalence of Enterotoxigenic Staphylococcus aureus Isolated from Raw Milk, Feta Cheese, and Hand Swabs</i></p>	<p>mastitis en el ganado lo que podría conllevar su presencia en la leche. Para ello se recogieron 100 muestras de leche cruda, 50 de queso feta y 25 de hisopos de manos. Se encontraron resistencia en 5 antibióticos de uso común y S. Aureus coagulasa positiva en algunas de las muestras obtenidas. Se concluye la necesidad de implementar medidas preventivas (mantenimiento de la cadena de frío y buena higiene) con el propósito de disminuir lo máximo posible el riesgo de propagación de la resistencia antimicrobiana.</p>
<p><i>Understanding the contribution of environmental factors in the spread of antimicrobial resistance</i></p>	<p>En este artículo se estudian diversos problemas ambientales que pueden contribuir a la propagación de la resistencia a los antimicrobianos (suelo, cría de animales, desechos de granjas...). Concluyen la existencia de oportunidades por parte de los genes de resistencia para propagarse por el medio ambiente, aún así refieren la necesidad de realizar nuevos enfoques para abordar el problema.</p>
<p><i>Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective</i></p>	<p>Se utiliza una enfoque desde la perspectiva de la salud para controlar el problema de las interrelaciones entre animales, humanos y ambientales para la resistencia a los antimicrobianos.</p>

