

ACADEMIA DE CIENCIAS VETERINARIAS DE  
CASTILLA Y LEÓN

**PAPEL DE LA INDUSTRIA  
ALIMENTARIA EN EL CONTROL DE  
LA RESISTENCIA BACTERIANA A  
LOS ANTIBIÓTICOS**

RESUMEN DEL DISCURSO DE LA  
Prof.<sup>a</sup> Dra. D.<sup>a</sup> ROSA CAPITA GONZÁLEZ

Leído en el solemne acto de su recepción pública como Académica  
Correspondiente, celebrado el día 20 de noviembre de 2013



LEÓN, 2013

© Universidad de León  
Área de Publicaciones

© Rosa Capita González

ISBN: 978-84-9773-655-8

Depósito Legal: LE-1073-2013

Impreso en Imprenta El Ejido, S.L.

León, España, 2013

# ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>3</b>
<b>JUSTIFICACIÓN DEL TEMA ELEGIDO .....</b>	<b>6</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
1.1. Evolución de la resistencia a antibióticos.....	7
1.2. La resistencia a antibióticos como problema de Salud Pública .....	9
1.3. Tendencias en el desarrollo de nuevos antibióticos .....	10
<b>2. GENERACIÓN Y PROPAGACIÓN DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS .....</b>	<b>11</b>
<b>3. PAPEL DE LA INDUSTRIA ALIMENTARIA EN EL INCREMENTO DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS.....</b>	<b>15</b>
3.1. Compuestos antimicrobianos empleados a lo largo de la cadena alimentaria .....	15
3.1.1. <i>Antibióticos</i> .....	17
3.1.2. <i>Biocidas</i> .....	19
3.2. Microorganismos añadidos intencionadamente a los alimentos como agentes probióticos o cultivos iniciadores .....	22
3.3. Cultivos modificados genéticamente.....	24
3.4. Tratamientos tecnológicos empleados a dosis subletales .....	26
<b>4. PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN LA CADENA ALIMENTARIA .....</b>	<b>28</b>
4.1. Estandarización de metodologías e implementación de programas de investigación y vigilancia.....	28
4.2. Prevención de la contaminación microbiana de los alimentos .....	29

4.2.1. <i>Prevención de enfermedades infecciosas en plantas y animales productores de alimentos</i> .....	29
4.2.2. <i>Aplicación de unas Prácticas Correctas de Higiene a lo largo de la cadena alimentaria</i> .....	31
4.2.3. <i>Uso de tratamientos tecnológicos apropiados</i> .....	31
4.2.4. <i>Manejo adecuado del estiércol, aguas residuales y subproductos de origen animal</i> .....	32
4.3. <i>Prevención de la emergencia y selección de bacterias resistentes a los antibióticos</i> .....	34
4.3.1. <i>Uso apropiado de los biocidas</i> .....	35
4.3.2. <i>Uso prudente de antibióticos en producción primaria</i> .....	35
4.3.3. <i>Empleo de microorganismos probióticos y/o tecnológicos sin genes de resistencia transmisibles horizontalmente</i> .....	37
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	<b>37</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>39</b>

## AGRADECIMIENTOS

Excelentísimo Señor Presidente de la Academia de Ciencias Veterinarias de Castilla y León

Excelentísimos e Ilustrísimos Señores Académicos

Autoridades

Señoras y Señores

Mis primeras palabras tienen que ser, necesariamente, de agradecimiento. En primer lugar quiero dar las gracias a los miembros Fundadores de la Corporación en la que hoy ingreso, por haber depositado su confianza en mí. Deseo agradecer de una forma especial al Dr. D. Elias F. Rodríguez Ferri tanto su amable presentación como toda la ayuda y facilidades que me ha ofrecido para poder estar hoy en este Acto.

A lo largo de mi trayectoria profesional he tenido la suerte de conocer y trabajar con muchas personas y, desde la perspectiva actual, siento que todas ellas me han ayudado, de una u otra manera, a llegar hasta aquí. Mi agradecimiento para todos esos compañeros, aunque a muchos de ellos no los pueda nombrar por las limitaciones lógicas de esta intervención.

En primer lugar quiero mencionar a las personas con las que compartí mi etapa de realización de la Tesis Doctoral en la Facultad de Veterinaria de León, años que recuerdo como quizá los mejores de mi vida. Muy especialmente agradezco a mis Directores de Tesis, Dres. D. Benito Moreno García y Dña. M<sup>a</sup> del

Camino García Fernández, la oportunidad que me brindaron, su dedicación y sus enseñanzas.

Mi pensamiento está también relacionado con mi etapa como Veterinaria Titular de la Junta de Castilla y León, actividad que desarrollé durante algo más de ocho años. Si bien en un primer momento me enfrenté a este trabajo con alguna reticencia, dada mi fuerte vocación universitaria, hoy, echando la vista atrás, creo que la experiencia ha merecido la pena. Esta actividad de Control Oficial me ha permitido crecer en lo personal y en lo profesional y gracias a ella he obtenido un enfoque práctico de la Inspección de Alimentos que de otra forma no hubiese podido conseguir. Incluso el recuerdo de las inspecciones complicadas, de los madrugones o del frío extremo de algunos mataderos se ha diluido y dulcificado tanto en el tiempo que hoy añoro todos esos momentos vividos. Tengo presentes a todos mis compañeros de los Servicios Veterinarios Oficiales de Salud Pública de la Demarcación de Valladolid y de las Zonas Básicas de Salud de Peñafiel, Villablino y Cacabelos y, muy especialmente, a mis queridas amigas Emilia Guerrero Ramos y Lourdes García Martínez.

En la que es mi actual actividad profesional, la de Profesora Titular de Universidad, quiero expresar, con total sinceridad, la gratitud que siento hacia mis amigos de la Facultad de Veterinaria, y de la Universidad de León en general, por todos los momentos que me han permitido vivir a su lado a lo largo de estos años, así como el deseo de que podamos seguir compartiendo experiencias durante mucho tiempo más.

Mi recuerdo y mi reconocimiento son también para los profesionales con los que he realizado Estancias de Investigación,

por aceptarme en sus laboratorios y poner a mi disposición sus conocimientos. Deseo dar las gracias especialmente al Dr. André Audurier, a la Dra. Nathalie Marquet-Van Der Mee y a Annick Fenneteau, del *Laboratoire de Bactériologie* del *Hôpital Trousseau* (Tours, Francia), al Dr. Jean Louis Bind, del *Laboratoire de Touraine* (Tours, Francia), a la Dra. Carmen Blanco, del Servicio de Bacteriología del Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitaria (Instituto de Salud Carlos III, Madrid), a la Dra. Patrícia Poeta, del *Departamento de Ciências Veterinárias* (*Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro*, Vila Real, Portugal) y al Dr. Gilberto Igrejas, del *Departamento de Genética e Biotecnologia* (*Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro*, Vila Real, Portugal).

He dejado para el final el agradecimiento más importante, el agradecimiento infinito, a mi familia, muy especialmente a mis padres y a Carlos. No puedo expresar con palabras lo que siento por vosotros y todo lo que os debo. **GRACIAS.**

## JUSTIFICACIÓN DEL TEMA ELEGIDO

A la hora de escoger el tema objeto de este Discurso de Ingreso, me he decantado por el que presento por dos razones fundamentales. En primer lugar por tratarse de un problema de relevancia creciente en el ámbito de la Salud Pública, tal y como ha sido reconocido por numerosos organismos nacionales e internacionales y, en segundo, porque merece la pena destacar el importante papel del Veterinario en el control de la resistencia a los antibióticos, papel que muchas veces se ha infravalorado y que iremos desgranando a lo largo de la intervención. No he de ocultar tampoco mi predilección personal por esta temática, que no ha dejado de apasionarme desde que comencé a estudiarla hace algunos años.

### 1. INTRODUCCIÓN

Desde el comienzo de su empleo como agentes terapéuticos, hace más de 70 años, los antibióticos y compuestos relacionados han permitido mantener la tasa de letalidad por enfermedades infecciosas en niveles bajos, a la vez que han contribuido sustancialmente al incremento de la esperanza de vida producido durante la segunda mitad del siglo XX. Sin embargo, en los últimos años, estos logros se están viendo amenazados por el alarmante incremento que ha experimentado la prevalencia de microorganismos resistentes. El problema es tan severo que muchos expertos vaticinan la escasa efectividad que los antibióticos tendrán dentro de algunas décadas (Rosenblatt-Farrell, 2009).



Si bien es un hecho ampliamente aceptado que la presión selectiva provocada por el consumo de antibióticos, tanto en medicina humana como en veterinaria, es el principal factor de riesgo en la emergencia de resistencia (Daikos *et al.*, 2008), la contribución de la Industria Alimentaria a este problema ha adquirido protagonismo en los últimos años y hay una preocupación creciente en relación con la transmisión de bacterias resistentes a lo largo de la cadena alimentaria (Capita y Alonso-Calleja, 2013).

### **1.1. Evolución de la resistencia a antibióticos**

Aunque anteriormente se habían utilizado algunos compuestos antimicrobianos para tratar las infecciones, podemos decir que la “*era de los antibióticos*” comienza con el descubrimiento de la penicilina por parte de un científico de origen escocés, Sir Alexander Fleming (1881-1955), en un hospital de Londres en 1928. Este descubrimiento fue totalmente casual ya que, al volver de sus vacaciones estivales, Fleming comprobó que un moho contaminante había inhibido el crecimiento de una cepa de *Staphylococcus aureus* previamente sembrada en un medio de cultivo. El moho fue identificado como *Penicillium notatum* y el compuesto químico producido por el moho y responsable del halo de inhibición se denominó penicilina. La purificación de la penicilina, su producción a gran escala y los primeros ensayos clínicos se llevaron a cabo a comienzos de la década de 1940 por un grupo de investigadores de la Universidad de Oxford (principalmente Ernst Boris Chain y Howard Walter Florey). Los

tres científicos mencionados recibieron el Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1945 (Monnet, 2005).

Al descubrimiento de la penicilina siguió el desarrollo de nuevas familias de antibióticos, principalmente entre 1940 y 1970, hecho que, junto con la mejora de la higiene, la aplicación de la antisepsia y el desarrollo de numerosas vacunas, permitió que la mortalidad por enfermedades infecciosas disminuyese progresivamente a lo largo del siglo XX.

Sin embargo, la efectividad de los antibióticos comenzó pronto a verse resentida. La resistencia a la penicilina se describió poco después de su descubrimiento, y ya en su Discurso de Recepción del Premio Nobel Fleming señaló que la exposición de *S. aureus* a dosis subletales de penicilina en el laboratorio provoca la selección de células resistentes, sugiriendo que lo mismo podría ocurrir en el organismo. Lamentablemente sus predicciones se cumplieron de un modo devastador y pocos años después del empleo de la penicilina como agente terapéutico, más del 50% de las cepas de *S. aureus* de origen clínico dejaron de ser susceptibles al antibiótico (Alanis, 2005).

La Red Europea de Vigilancia de Resistencia a Antibióticos monitoriza desde 1998 las tasas de resistencia en bacterias responsables de infecciones hospitalarias severas (principalmente septicemias) en los Estados Miembros de la Unión Europea, Noruega e Islandia. Los datos registrados ponen de manifiesto que el porcentaje de cepas resistentes a antibióticos de relevancia clínica, especialmente en el caso de las bacterias Gram-negativas, por ejemplo *Escherichia coli* resistente a las fluoroquinolonas, ha aumentado de forma constante durante la última década, hasta

alcanzar cifras de entre el 25 y el 50% en algunos Estados Miembros, como por ejemplo España (ECDC, 2013a).

Las estadísticas de los EE.UU. reflejan también un incremento de la resistencia a antibióticos a lo largo de las últimas décadas, tanto en bacterias responsables de enfermedades transmitidas por alimentos como en las asociadas a infecciones nosocomiales (CDC, 2013).

Un motivo especial de preocupación lo constituye el marcado incremento que en los últimos años ha experimentado la prevalencia de cepas multirresistentes y, sobre todo, la emergencia y rápida diseminación de microorganismos panresistentes (con resistencia a todos los antibióticos disponibles), que suponen uno de los principales desafíos sanitarios del Siglo XXI (Parlamento Europeo, 2006; WHO, 2009).

## **1.2. La resistencia a antibióticos como problema de Salud Pública**

Las infecciones provocadas por bacterias resistentes responden con dificultad a los tratamientos farmacológicos, hecho que se traduce en un incremento del coste sanitario a la vez que tiene importantes repercusiones por lo que a morbilidad y mortalidad se refiere (Rice, 2009). Así, estas infecciones suponen un coste anual importante a los sistemas de salud, oscilando las estimaciones entre 900 millones de euros en la UE (ECDC/EMEA, 2009) y 20.000 millones de dólares en los EE.UU. (CDC, 2013).

Si bien es difícil cuantificar con precisión el impacto de la resistencia a antibióticos en términos de morbilidad y mortalidad,

puesto que la resistencia constituye un problema adicional a la infección inicial, es incuestionable el hecho de que las infecciones por cepas resistentes están asociadas con una mayor duración de la enfermedad y con mayores probabilidades de hospitalización, de infecciones en otras localizaciones, recidivas, cronicidad y subsecuentes infecciones oportunistas (Rice, 2009).

Asimismo, la tasa de letalidad duplica a la de las infecciones provocadas por cepas sensibles. En este sentido se ha estimado que las infecciones por bacterias con resistencias múltiples (principalmente *S. aureus*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*) provocan anualmente en la Unión Europea, Islandia y Noruega aproximadamente 400.000 casos de enfermedad y más de 25.000 fallecimientos. Como comparación, señalar que cada año fallecen en torno a 48.000 personas en accidentes de tráfico en la misma área geográfica (ECDC, 2012; ECDC/EMEA, 2009).

### **1.3. Tendencias en el desarrollo de nuevos antibióticos**

En el contexto planteado está clara la necesidad del desarrollo de nuevos antibióticos. Sin embargo, paradójicamente, en los últimos años muy pocas moléculas con actividades nuevas o nuevas familias de antibióticos se han incorporado al arsenal terapéutico. Las grandes multinacionales farmacéuticas dedican menos del 2% de sus recursos de investigación al desarrollo de nuevos antibacterianos, principalmente (aunque no exclusivamente) por resultar menos rentables que otros fármacos, por ejemplo los empleados para tratar enfermedades crónicas (Capita y Alonso-Calleja, 2013; ECDC/EMEA, 2009). Por ejemplo,

en los EE.UU. la aprobación de nuevos antibióticos (nuevas entidades moleculares) por la FDA (*Food and Drug Administration*) ha caído en picado a lo largo de los últimos 30 años, pasando de 16 compuestos en el periodo 1983-1987 a únicamente dos entre 2008 y 2012 (Figura 1).

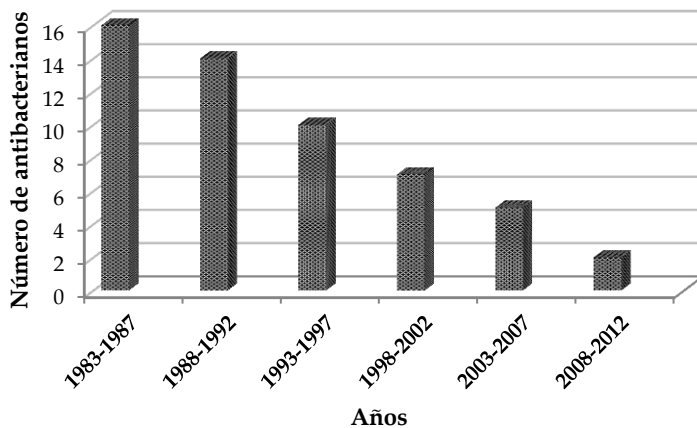


Figura 1. Número de antibióticos aprobados por la FDA en los últimos 30 años (Spellberg, 2012).

## 2. GENERACIÓN Y PROPAGACIÓN DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Existe poca uniformidad por lo que respecta a la terminología de los antimicrobianos. A lo largo de esta intervención se usarán las definiciones de la Comisión Europea, empleando el término “antimicrobianos” para hacer referencia a los agentes, incluyendo antibióticos y biocidas, que ejercen un efecto inhibitorio o letal sobre los microorganismos. El término “antibióticos” se usará para aludir a compuestos químicos (de

origen natural, sintético o semisintético) que a bajas concentraciones ejercen una acción frente a los microorganismos sensibles (lo que se conoce como toxicidad selectiva) y que pueden emplearse para tratar, controlar o prevenir enfermedades infecciosas en poblaciones humanas, animales o plantas, así como para mejorar la eficiencia en la utilización de los piensos. Finalmente, la denominación de “biocidas” se aplicará a los compuestos (aditivos, descontaminantes o desinfectantes), habitualmente de amplio espectro, usados con la intención de destruir, neutralizar, impedir la acción o ejercer un efecto de control sobre cualquier organismo nocivo (SCENIHR, 2009).

El desarrollo de resistencia a antibióticos es esencialmente un proceso de selección darwiniana (Rosenblatt-Farrell, 2009). Los seres humanos estamos constituidos no sólo por nuestras propias células, sino también por una gran cantidad de microorganismos, principalmente bacterias, especialmente abundantes en el intestino y en la cavidad oral. Existen también poblaciones microbianas en los animales, alimentos, superficies y ambiente (por ejemplo aguas residuales). Cuando sobre estas poblaciones actúa un factor de estrés (como puede ser un compuesto antimicrobiano), únicamente se inactivarán las bacterias susceptibles. Por presión selectiva, las bacterias resistentes van a sobrevivir y multiplicarse, originando una progenie también resistente. Así, al cabo de un tiempo, la población original habrá sido sustituida por una población de microorganismos resistentes. Cuando los antimicrobianos se usan de forma incorrecta (tiempo, dosis o potencia insuficientes) aumentan las probabilidades de que las bacterias sobrevivan y se multipliquen (WHO, 2002).

Las bacterias resistentes pueden serlo de forma innata (intrínseca) como consecuencia de sus características fisiológicas o estructurales. Por otro lado, algunas bacterias pueden usar estrategias consistentes en la expresión o inhibición temporal de ciertos genes para favorecer su supervivencia en presencia de un factor disgenésico (lo que se conoce como sistemas de respuesta al estrés). Sin embargo, estas formas intrínsecas de resistencia no son el principal motivo de preocupación en el contexto de la Salud Pública y la Sanidad Animal. La mayoría de los microorganismos resistentes a antibióticos han emergido como resultado de modificaciones genéticas, conseguidas mediante mutaciones espontáneas o por la adquisición de material genético por transferencia horizontal desde otras células (FVE, 2002).

Las bacterias son muy eficientes para propagar la resistencia a antibióticos debido a su capacidad para multiplicarse con rapidez, transfiriendo los genes de resistencia a su progenie durante la multiplicación celular, lo que se conoce como transmisión o evolución vertical. Además, los genes pueden pasar a otras células bacterianas mediante determinadas plataformas genéticas (transferencia horizontal mediada por mecanismos de conjugación, transducción o transformación) (Capita González, 2013).

La transferencia horizontal de genes de resistencia puede producirse entre cepas del mismo o de diferentes géneros microbianos presentes en un mismo ecosistema, hecho que tiene gran repercusión en el ámbito de la Salud Pública y la Sanidad Animal, ya que permite el paso de los determinantes de resistencia desde bacterias no patógenas hasta bacterias patógenas. La probabilidad de intercambio horizontal de genes de resistencia

varía ampliamente entre grupos bacterianos, siendo elevada en el caso de las cepas del género *Enterococcus* y de la familia *Enterobacteriaceae*. Así, el hábitat de estos microorganismos (es decir, el intestino o las aguas residuales) es un escenario habitual de intercambio de genes de resistencia entre bacterias (SCENIHR, 2009).

La transferencia horizontal de genes de resistencia en el Sistema Alimentario supone un peligro tanto directo como indirecto para el consumidor. El peligro directo está relacionado con la presencia en los alimentos de microorganismos patógenos resistentes capaces de provocar infección por ingestión o contacto (EFSA, 2008a). El peligro indirecto se debe a la posibilidad de transferencia horizontal de elementos genéticos móviles (plásmidos, transposones o integrones) desde bacterias no patógenas hasta bacterias patógenas, transferencia que podría tener lugar en cualquier punto a lo largo de la cadena alimentaria (Lester *et al.*, 2006). Si bien la contribución relativa de cada etapa a este peligro indirecto no ha sido hasta el momento completamente dilucidada, los investigadores enfatizan la importancia del tracto intestinal de seres humanos y animales en la transferencia horizontal de los elementos genéticos involucrados en la resistencia a antibióticos (Li *et al.*, 2010; Rolain, 2013). Así, incluso se ha sugerido que una baja proporción de cepas resistentes en el intestino humano debería ser un objetivo de Salud Pública, de la misma manera que lo es el mantenimiento de una tensión arterial normal o de niveles adecuados de colesterol sérico (Nijsten *et al.*, 1994).



### **3. PAPEL DE LA INDUSTRIA ALIMENTARIA EN EL INCREMENTO DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS**

Como se ha indicado con anterioridad, la presión selectiva ejercida por los antibióticos sobre la microbiota ambiental, humana y animal es el principal factor de riesgo en la emergencia y diseminación de microorganismos resistentes.

El Sistema Alimentario podría contribuir al incremento de la resistencia a antibióticos a través de cuatro vías, siendo, sin duda, la más importante el empleo de diferentes antimicrobianos a lo largo de la cadena alimentaria. Otros mecanismos potenciales incluyen los microorganismos añadidos intencionadamente a los alimentos con una finalidad probiótica o tecnológica, los cultivos modificados genéticamente (transgénicos) y los tratamientos tecnológicos empleados a dosis subletales (Capita y Alonso-Calleja, 2013).

#### **3.1. Compuestos antimicrobianos empleados a lo largo de la cadena alimentaria**

Durante la producción y procesado de los alimentos se emplean diferentes compuestos antimicrobianos con el objetivo de mejorar la calidad y seguridad de los productos así como de aumentar la eficiencia del sistema (Tabla 1).

**Tabla 1. Definición de los principales compuestos antimicrobianos usados a lo largo de la cadena alimentaria (EEA, 2010; IFT, 2006; OJEC, 1998; SCENIHR, 2009).**

- 
1. **Antibióticos:** sustancias activas usadas a dosis bajas para tratar infecciones en seres humanos, animales o plantas, inhibiendo el crecimiento (agentes bacteriostáticos) o destruyendo (agentes bactericidas) las bacterias sensibles (toxicidad selectiva); dichas sustancias pueden ser de origen natural (p. ej. penicilina), semisintético (p. ej. metilicina) o sintético (p. ej. sulfamidas). Los antibióticos se emplean también en animales productores de alimentos con el objetivo de prevenir o controlar enfermedades infecciosas y, en algunos países, como promotores del crecimiento, para mejorar el índice de conversión del pienso y la ganancia media diaria de peso.
  2. **Fungicidas:** compuestos químicos empleados para destruir o impedir el crecimiento de los hongos responsables de enfermedades (p. ej. tiabendazol).
  3. **Biocidas:** término general que hace referencia a sustancias activas y a preparaciones que contienen una o más sustancias activas, en la forma en que son suministradas al usuario, destinadas a destruir, contrarrestar, detener la acción de, o ejercer un control sobre cualquier organismo nocivo (amplio espectro) por medios físicos, químicos o biológicos.
    - 3.1. **Aditivos de piensos:** sustancias usadas para reducir la presencia de microorganismos patógenos en los piensos y preservar éstos de la alteración microbiana (p. ej. ácido cítrico).
    - 3.2. **Aditivos de alimentos:** sustancias usadas para controlar los microorganismos patógenos presentes en los alimentos y prolongar su vida útil protegiéndolos frente al deterioro microbiano (p. ej. nitrito sódico).
    - 3.3. **Descontaminantes:** biocidas aplicados a la superficie de alimentos frescos (principalmente carne y vegetales) para mejorar su seguridad y retrasar su alteración. Actúan inactivando o inhibiendo el crecimiento de los microorganismos patógenos y alterantes (p. ej. fosfato trisódico).
    - 3.4. **Desinfectantes:** biocidas usados para mejorar la higiene a lo largo de la cadena alimentaria. Se aplican habitualmente al aire, aguas residuales, equipos, contenedores, tuberías u otras superficies (incluyendo las manos de los manipuladores) asociadas con la producción, transporte y almacenamiento de alimentos y bebidas (incluyendo agua de bebida). Los desinfectantes se emplean también en producción animal para: 1) limpiar y desinfectar los alojamientos de los animales, así como los vehículos y jaulas utilizados durante su transporte, 2) crear barreras (pediluvios localizados a la entrada de las explotaciones ganaderas, desinfección de materiales durante los brotes de enfermedades infecciosas), 3) desinfectar la superficie de los animales (baños de pezones o limpieza de ubres) y 4) preservar productos específicos, como huevos de peces o semen. Algunos ejemplos de desinfectantes incluyen hipoclorito sódico, compuestos de amonio cuaternario, etanol o formaldehído.
-

### **3.1.1. Antibióticos**

En producción animal los antibióticos pueden emplearse para el tratamiento, control o prevención de enfermedades infecciosas, así como para la promoción del crecimiento (IFT, 2006). En las explotaciones ganaderas y en acuicultura no son infrecuentes las situaciones que favorecen la emergencia y diseminación de determinantes de resistencia a antibióticos, por ejemplo los tratamientos colectivos, donde algunos animales pueden recibir dosis subinhibitorias de los compuestos. Una vez generada la resistencia, la elevada densidad de animales existente en las explotaciones de cría intensiva facilita su diseminación.

La mayoría de los antibióticos comercializados se emplean tanto en medicina humana como en veterinaria. Por ello, los determinantes de resistencia generados en producción animal podrían, una vez transferidos a lo largo de la cadena alimentaria, disminuir la utilidad terapéutica de los antibióticos en las infecciones humanas. Con el objeto de prevenir esta situación existen una serie de principios básicos, publicados en forma de guías internacionales, para maximizar la efectividad de los antibióticos a la vez que minimizar su toxicidad y el desarrollo de bacterias resistentes en los animales (FVE, 2002; OIE, 2010; TATFAR, 2011; ECDC, 2013b). El Veterinario Clínico tiene un papel protagonista como garante del buen uso de los antibióticos en las explotaciones ganaderas.

Una mención especial merece el empleo de los antibióticos promotores del crecimiento. La capacidad de los antibióticos para mejorar las tasas de crecimiento de los animales se conoce desde la década de 1940, cuando se observó que las aves alimentadas con

productos de fermentación de *Streptomyces aureofaciens*, que contenían residuos de tetraciclina, mejoraban su desarrollo (Castanon, 2007). Posteriormente esta propiedad se identificó en diferentes antibióticos cuando eran usados en el pienso de los animales de abasto a dosis subterapéuticas. Así, los antibióticos comenzaron a emplearse como promotores del crecimiento en Europa en la década de 1950. Sin embargo, la posibilidad del desarrollo de bacterias resistentes y posterior transferencia de genes de resistencia desde la microbiota animal a la humana ha sido durante décadas un motivo de preocupación.

Desde hace aproximadamente 20 años, en base a las evidencias científicas disponibles, los antibióticos promotores del crecimiento se han ido eliminando progresivamente del mercado europeo como medida de precaución encaminada a preservar la utilidad clínica de estos compuestos. Desde enero de 2006 no está permitida en la UE la utilización de los antibióticos como aditivos para alimentación animal (se permite el uso de coccidiostáticos e histomonóstatos) (OJEU, 2003). No obstante, los beneficios esperables de esta prohibición están siendo muy cuestionados (Capita y Alonso-Calleja, 2013). En otras áreas geográficas, como los EE.UU., la normativa sobre alimentación animal ha sido más permisiva y los antibióticos continúan empleándose como promotores del crecimiento (Álvarez-Fernández *et al.*, 2012). No obstante, el debate también se ha iniciado en ese país y hay grupos de científicos y asociaciones de consumidores que reclaman una normativa más restrictiva. En este sentido la FDA ha implementado una estrategia voluntaria para promover el uso prudente de antibióticos de importancia clínica en animales productores de alimentos (FDA, 2012).

### 3.1.2. Biocidas

Aunque no exentas de controversia, las evidencias científicas de los últimos años sugieren que la presión selectiva ejercida por el uso de biocidas, incluyendo aquellos compuestos ampliamente usados en la Industria de Alimentos, podría contribuir a la expresión y diseminación de mecanismos de resistencia a antibióticos. Parece razonable asumir esta posibilidad puesto que biocidas y antibióticos pueden compartir *targets* o lugares diana en las bacterias y ambos tipos de antimicrobianos pueden desencadenar mecanismos de resistencia frente a ellos.

El uso de biocidas podría contribuir a incrementar la resistencia a antibióticos principalmente a través de cuatro mecanismos: resistencia cruzada, co-resistencia, selección de variantes clonales y respuesta SOS (Capita y Alonso-Calleja, 2013).

#### *Aditivos de piensos*

Por lo que respecta a los aditivos de piensos, investigaciones recientes sugieren el papel que algunos compuestos de uso habitual podrían desempeñar en el incremento de la resistencia a antibióticos, bien por mecanismos de resistencia cruzada o co-resistencia (p. ej. algunos minerales; Zhu *et al.*, 2013) o mediante la promoción de la transferencia horizontal de plásmidos con genes de resistencia (p. ej. sepiolita; Rodríguez-Beltrán *et al.*, 2013).

#### *Descontaminantes*

La prevalencia y/o niveles de microorganismos patógenos y alterantes en los alimentos frescos (por ejemplo carne y productos vegetales) pueden y deben controlarse implantando un sistema de control integrado a lo largo de toda la cadena alimentaria.

Además, y como medida complementaria, pueden aplicarse a esos alimentos tratamientos físicos, químicos o biológicos con el objetivo de mejorar su seguridad y su estabilidad mediante la inactivación o inhibición del crecimiento de los microorganismos presentes (Capita, 2007).

En algunos países, como los EE.UU., Canadá, Australia o Nueva Zelanda, es una práctica común en los mataderos someter la carne a diferentes procedimientos de descontaminación, principalmente con compuestos químicos. En la Unión Europea, sin embargo, estos tratamientos no han sido autorizados (OJEU, 2009). El posible desarrollo de resistencia a antibióticos o el impacto medioambiental derivados de su uso se encuentran entre las causas de esta prohibición.

Algunos estudios recientes han puesto de manifiesto la relación entre el empleo de ciertos descontaminantes de la carne (fosfato trisódico, clorito sódico acidificado, ácido cítrico, dióxido de cloro y peroxiácidos) a concentraciones subinhibitorias y un descenso en la susceptibilidad de *Listeria monocytogenes* y *S. enterica* a dichos compuestos y a antibióticos, así como un aumento de la resistencia al estrés ácido en algunos casos (Alonso-Hernando *et al.*, 2009a, b, c). Estos hallazgos tienen importantes implicaciones para la Seguridad Alimentaria y la Industria Alimentaria y plantean dudas sobre la inocuidad de los tratamientos descontaminantes para el consumidor (Rajkovic *et al.*, 2009).

#### *Aditivos alimentarios*

En relación con los aditivos alimentarios, algunos estudios realizados *in vitro* han puesto de manifiesto que la exposición a

dosis subletales de estos compuestos, por ejemplo nitrito sódico, puede, en determinadas circunstancias, provocar la adquisición de resistencia a diversos antibióticos, probablemente como consecuencia de una expresión incrementada de bombas de expulsión inespecíficas (Capita *et al.*, en prensa; Potenski *et al.*, 2003).

### *Desinfectantes*

Los desinfectantes son biocidas ampliamente utilizados para reducir los niveles de microorganismos en diferentes etapas a lo largo de la cadena alimentaria. Se usan para la desinfección de equipos, superficies y aire, así como para el tratamiento de las aguas residuales en las plantas de procesamiento de alimentos. En cría animal los desinfectantes se usan también para la descontaminación de productos de piscifactorías (por ejemplo huevos) y para la desinfección de las jaulas y vehículos usados para el transporte de los animales. Asimismo, se emplean en los pediluvios dispuestos en la entrada de las explotaciones y a veces se aplican directamente a la superficie de los animales (por ejemplo baño de pezones o limpieza de ubres).

Los distintos estudios publicados aportan resultados y conclusiones muy diferentes en relación con la emergencia de resistencia a antibióticos debida al uso de desinfectantes. Recientemente se ha publicado una clasificación de los desinfectantes en base a su potencialidad para generar resistencia/tolerancia en función de la naturaleza de sus interacciones con las bacterias (SCENIHR, 2009). En el grupo de biocidas de alto riesgo se incluyen, por ejemplo, los compuestos de amonio cuaternario. Otros biocidas, donde se encuentran los

compuestos oxidantes, como el peróxido de hidrógeno, presentan un bajo riesgo de generar resistencia a antibióticos y, cuando aparece, ésta se debe a un uso inapropiado de los desinfectantes. Finalmente, algunos biocidas (como los alcoholes) se clasifican dentro del grupo de compuestos con riesgo intermedio de provocar resistencia a antibióticos.

La probabilidad de que la exposición a un desinfectante favorezca la expresión de mecanismos de resistencia a antibióticos está principalmente relacionada con dos situaciones particulares (Condell *et al.*, 2012; SCENIHR, 2009). La primera es la aplicación frecuente de uno o más desinfectantes a dosis subinhibitorias como consecuencia, por ejemplo, de un uso inadecuado o un almacenamiento incorrecto de los compuestos. En segundo lugar hay que señalar que algunos biocidas presentan una elevada persistencia medioambiental, pudiendo alcanzar una concentración residual por debajo de la concentración mínima inhibitoria, manteniendo así una presión selectiva que incrementa el riesgo de emergencia y diseminación de bacterias resistentes.

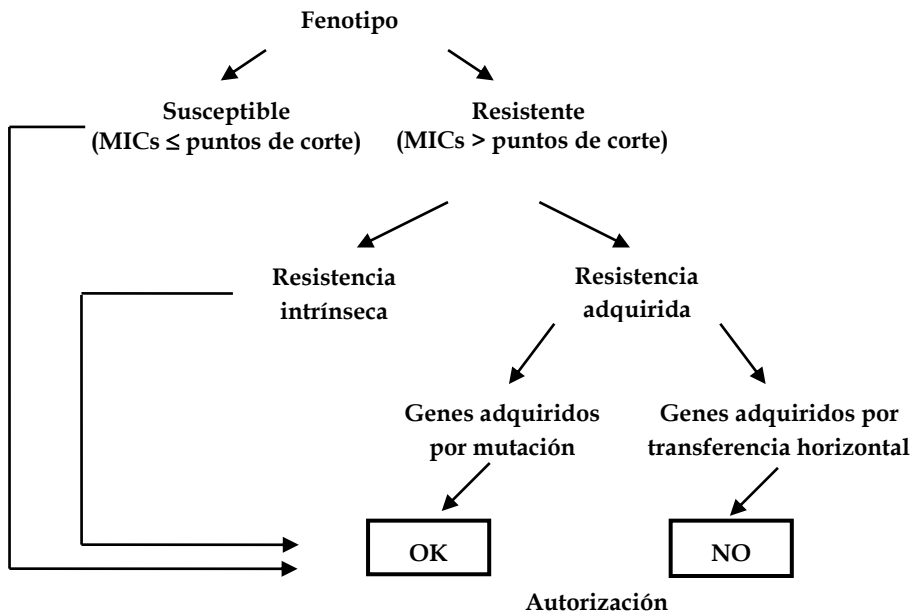
### **3.2. Microorganismos añadidos intencionadamente a los alimentos como agentes probióticos o cultivos iniciadores**

Los microorganismos añadidos intencionadamente a los alimentos no deben causar efectos adversos en la salud del consumidor ni a corto ni a largo plazo. En la Unión Europea los microorganismos con estatus de Presunción Cualificada de Seguridad (*Qualified Presumption of Safety; QPS*), es decir, potencialmente seguros para su empleo en piensos y alimentos, se incluyen en listados publicados y revisados anualmente por el



Panel de Riesgos Biológicos de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (*Panel on Biological Hazards; BIOHAZ*) (EFSA, 2012; Leuschner *et al.*, 2010). La adquisición de este estatus se obtiene tras un proceso de Evaluación del Riesgo en base a los datos científicos disponibles, incluyendo la posible presencia de genes de resistencia a antibióticos (Wassenaar y Klein, 2008).

Las bacterias se categorizan como susceptibles o resistentes. Cuando todas las cepas de un grupo taxonómico muestran resistencia a un antibiótico, dicha resistencia se considera intrínseca. Puesto que los genes implicados en la resistencia intrínseca no están asociados con elementos genéticos móviles, el riesgo de transferencia a otros microorganismos es mínimo (Figura 2).



**Figura 2.** Esquema propuesto para la evaluación de la resistencia a antibióticos en bacterias añadidas a los piensos (EFSA, 2008b).

Cuando la resistencia a un antibiótico ha sido adquirida por una cepa de un grupo taxonómico considerado susceptible a dicho compuesto, la probabilidad de transferencia horizontal es mayor que la asociada con resistencia intrínseca, excepto aquella mediada por mutaciones en genes cromosómicos, que presenta un bajo riesgo de diseminación horizontal. Finalmente, se considera que los genes de resistencia adquiridos a través de elementos genéticos extracromosómicos tienen un elevado potencial de transferencia horizontal y las cepas que los poseen no deben emplearse en la elaboración de piensos o alimentos.

### **3.3. Cultivos modificados genéticamente**

En los últimos 17 años se ha multiplicado por 100 la extensión de terreno destinado a la producción de cultivos transgénicos (principalmente algodón, maíz, soja y colza), que ha pasado de 1,7 millones de hectáreas en 1996 a 170 millones de hectáreas en 2012, siendo España uno de los 28 países productores de este tipo de cultivos (Figura 3).

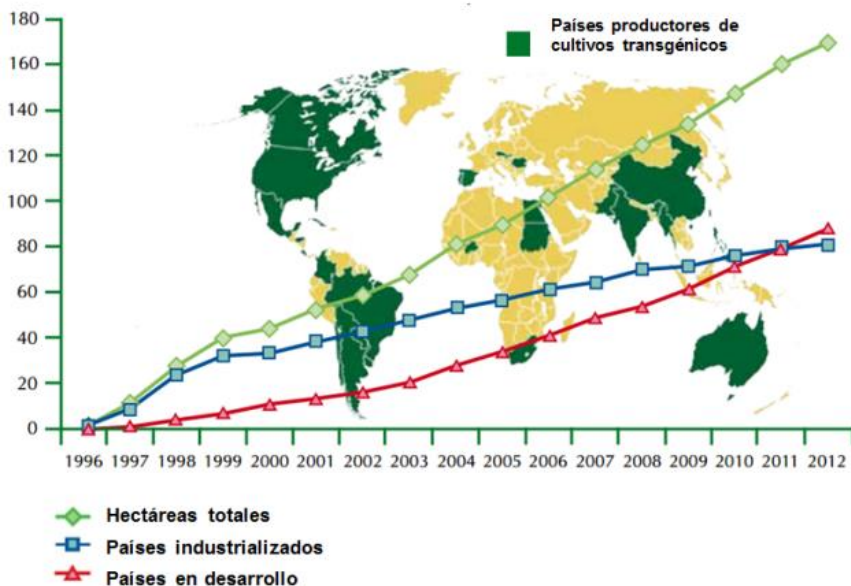


Figura 3. Evolución de los cultivos transgénicos en el mundo (James, 2012).

Este marcado aumento de la producción de cultivos modificados genéticamente ha suscitado un gran debate sobre su inocuidad para el consumidor, y se han planteado dudas sobre el riesgo de transferencia horizontal a las bacterias de los genes de resistencia utilizados como marcadores en el proceso de transformación de las células vegetales. Esta transferencia, que podría ocurrir principalmente a través de mecanismos de transformación, tendría lugar en el propio campo o en el tracto gastrointestinal de los consumidores humanos o animales.

Si bien se ha demostrado la transferencia de genes entre diferentes reinos filogenéticos (Demanèche *et al.*, 2008), las barreras para esta transferencia entre células eucariotas y procariotas son tan marcadas que la contribución de las plantas transgénicas a la resistencia bacteriana a los antibióticos parece ser insignificante (Keese, 2008). Por otro lado, el impacto biológico de una posible transferencia, en caso de que esta ocurra, es mínimo, dadas las elevadas tasas de resistencia presentes en las comunidades bacterianas y la facilidad de intercambio de genes de resistencia entre bacterias. En este sentido, varios informes de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria indican que, en base a los conocimientos científicos actuales, se considera improbable que el uso de los genes marcadores autorizados en los cultivos vegetales ocasione efectos adversos para la salud humana y animal o el medio ambiente (EFSA, 2009).

### **3.4. Tratamientos tecnológicos empleados a dosis subletales**

Al contrario de lo que ocurre con los procedimientos convencionales de conservación, basados en la aplicación de tratamientos bactericidas (letales), generalmente tratamientos térmicos, muchos sistemas modernos de conservación de alimentos se basan en la aplicación de uno o más factores disgenésicos a dosis bacteriostáticas (subletales) para enlentecer o prevenir el crecimiento microbiano en los alimentos. Por ejemplo, es una práctica habitual la combinación de varios tratamientos de conservación (barreras) a dosis bajas para lograr un efecto antimicrobiano aditivo o sinérgico (Teoría de vallas o Teoría de barreras; Leistner, 2000). De esta forma se consigue mejorar la

seguridad de los productos a la vez que mantener sus características nutricionales y sensoriales, satisfaciendo así las demandas de los consumidores, cada vez más exigentes.

Un posible inconveniente de estos tratamientos tecnológicos de baja intensidad es que algunas bacterias resultan únicamente estresadas (dañadas de forma subletal), pudiendo incrementar su resistencia al estrés mediante adaptaciones fenotípicas y/o genotípicas (Alonso-Hernando *et al.*, 2009a, 2010). Éste es un motivo de preocupación en la Industria Alimentaria ya que dicha adaptación se asocia en ocasiones con un incremento de la resistencia a otros tipos de estrés no relacionados, incluyendo diferentes antimicrobianos (Capita y Alonso-Calleja, 2013). Además, algunos trabajos realizados *in vitro* han demostrado que determinados factores de estrés pueden incrementar la tasa de transferencia horizontal de genes de resistencia mediante mecanismos de conjugación, transducción o transformación (McMahon *et al.*, 2007; Rodrigo *et al.*, 2010). Por otro lado, el daño al ADN provocado por los tratamientos tecnológicos de baja intensidad podría activar algunos sistemas de respuesta bacteriana, principalmente el mecanismo de reparación SOS, que está relacionado con un incremento de resistencia a los antibióticos mediado por la activación de los integrones (Verraes *et al.*, 2013). Hay que señalar, sin embargo, que la mayoría de los estudios realizados se basan en experimentos de laboratorio, por lo que la relevancia de este problema en la Industria Alimentaria permanece incierta (EFSA, 2008a).

## **4. PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS EN LA CADENA ALIMENTARIA**

Existen tres pilares básicos para la prevención y el control de la emergencia, selección y diseminación de la resistencia a antibióticos a lo largo de la cadena alimentaria. En primer lugar estandarización de metodologías e implementación de programas de investigación y monitorización. En segundo lugar prevención de la contaminación microbiana de los alimentos y, finalmente, aplicación de medidas específicas de prevención de la emergencia y/o selección de bacterias resistentes (EFSA, 2008a; IFT, 2006; SCENIHR, 2009).

### **4.1. Estandarización de metodologías e implementación de programas de investigación y vigilancia**

Por lo que respecta al primero de los aspectos, diversos organismos supranacionales apuntan a la necesidad de obtener nueva información que permita mejorar la base científica del conocimiento sobre la resistencia a los biocidas y su relación con la resistencia a los antibióticos. De esta forma se podrá realizar una mejor identificación de los problemas asociados al uso de estos compuestos, medir con mayor objetividad los efectos de las intervenciones realizadas y sustentar sobre una base científica las políticas relativas al uso de antimicrobianos. Para la consecución de estos objetivos es necesario disponer de protocolos de trabajo estandarizados obtenidos por consenso internacional, incrementar la investigación relativa a los compuestos antimicrobianos y realizar una adecuada monitorización mediante sistemas de vigilancia bien diseñados (Capita y Alonso-Calleja, 2013).

## **4.2. Prevención de la contaminación microbiana de los alimentos**

En segundo lugar, las prácticas encaminadas a prevenir y controlar la contaminación microbiana de los alimentos contribuirán, como es lógico, a la prevención y el control de la diseminación de las bacterias resistentes. La contaminación de los alimentos puede reducirse mediante: 1) la prevención de las enfermedades infecciosas en plantas y animales productores de alimentos, 2) la aplicación de unas Prácticas Correctas de Higiene a lo largo de la cadena alimentaria, 3) el uso de tratamientos tecnológicos apropiados y 4) el manejo adecuado del estiércol, las aguas residuales y los subproductos de origen animal.

### ***4.2.1. Prevención de enfermedades infecciosas en plantas y animales productores de alimentos***

La ausencia de enfermedades en los cultivos vegetales y en los animales de abasto contribuye a reducir la prevalencia de microorganismos patógenos en los alimentos por varias razones. En primer lugar los individuos enfermos suelen portar mayores niveles de microorganismos patógenos. En segundo lugar, los alimentos de ellos derivados a menudo requieren un mayor grado de manipulación para eliminar las partes afectadas. Además, ciertas enfermedades incrementan el riesgo de fallos durante el procesado, por ejemplo roturas del tracto gastrointestinal (Singer *et al.*, 2007). Todo ello contribuye a aumentar la contaminación y la contaminación cruzada. Adicionalmente, un buen estado de salud disminuye la necesidad del empleo de antimicrobianos en la etapa de producción primaria.

### *Prevención de enfermedades infecciosas en cultivos vegetales*

Además del empleo de plaguicidas, hay otras medidas con menos impacto ambiental que ayudan a prevenir y controlar las enfermedades infecciosas en las plantas de consumo humano. Entre ellas cabe citar el uso de material de propagación (semillas, esquejes o bulbos) libre de microorganismos patógenos, la elección de variedades de plantas resistentes, la utilización de estrategias de control biológico, la aplicación de compuestos naturales a los cultivos, la adopción de unas prácticas de higiene correctas, el control físico o solarización, la biodesinfección del suelo o el empleo de bacteriófagos (Capita González, 2013).

### *Prevención de enfermedades infecciosas en animales productores de alimentos*

Algunas estrategias encaminadas a prevenir las enfermedades infecciosas en animales productores de alimentos incluyen la implantación de unas prácticas correctas de bioseguridad en las explotaciones ganaderas y el uso adecuado de las vacunas. La aplicación de unas buenas prácticas higiénicas, así como la implementación del sistema de Análisis de Peligros y Puntos de Control Crítico (APPCC) a lo largo de la cadena de producción del pienso son también medidas efectivas. Algunas intervenciones para controlar la contaminación de los piensos con microorganismos indeseables incluyen el tratamiento físico o químico, la aplicación de estrategias de exclusión competitiva y el uso de compuestos químicos alternativos, bacteriocinas, péptidos antimicrobianos o bacteriófagos. El papel del Veterinario, incluyendo los Servicios Veterinarios Oficiales, en la aplicación de estas medidas es incuestionable.



#### ***4.2.2. Aplicación de unas Prácticas Correctas de Higiene a lo largo de la cadena alimentaria***

Las buenas prácticas higiénicas abarcan una amplia gama de medidas encaminadas principalmente a mejorar la seguridad de los alimentos. Deben aplicarse a lo largo de toda la cadena alimentaria, desde la producción primaria hasta el consumidor ("*from farm to fork*"; "*de l'étable à la table*"; "*de la granja a la mesa*") (OJEU, 2004b), y en su vigilancia tiene un papel determinante el Técnico de Control Oficial. Algunas medidas importantes de Higiene Alimentaria incluyen: 1) el correcto control de la temperatura, reduciendo al mínimo el tiempo durante el cual los productos permanecen en la denominada "zona de peligro" (entre 5° C y 63° C), cocinando suficientemente los alimentos y almacenándolos a temperaturas adecuadas de conservación; 2) la prevención de la contaminación cruzada, directa o indirecta, entre los alimentos crudos y cocinados; 3) el diseño de equipos e instalaciones de fácil mantenimiento y limpieza que minimicen el riesgo de contaminación de los alimentos; 4) la aplicación, por parte de los manipuladores de alimentos, de medidas estrictas de higiene personal; 5) la retirada temporal del puesto de trabajo de los manipuladores que manifiesten síntomas de enfermedades susceptibles de ser transmitidas por los alimentos (vómitos, diarrea o infecciones cutáneas) y 6) el control de plagas por personal autorizado.

#### ***4.2.3. Uso de tratamientos tecnológicos apropiados***

El empleo de tratamientos tecnológicos apropiados es un aspecto clave en el control de la contaminación de los alimentos. Se ha observado que los tratamientos tecnológicos de baja

intensidad pueden provocar únicamente un daño subletal a los microorganismos, que a menudo son capaces de multiplicarse durante la vida útil del alimento, lo que se traduce en un riesgo potencial para la Salud Pública (Rajkovic *et al.*, 2010). Además, el estrés subletal podría implicar una modificación en las características de virulencia de la población superviviente e inducir mecanismos de resistencia cruzada con otros factores de estrés diferentes (p.ej. compuestos antimicrobianos), dificultando la eliminación de los microorganismos en los sucesivos tratamientos, hecho que su vez favorecería las probabilidades de diseminación de las bacterias a lo largo de la cadena alimentaria (Rajkovic *et al.*, 2009; Rodrigo *et al.*, 2010).

#### ***4.2.4. Manejo adecuado del estiércol, aguas residuales y subproductos de origen animal***

El estiércol se ha asociado con numerosas bacterias patógenas (incluyendo *Salmonella*, *Campylobacter*, *Leptospira*, *Yersinia*, *Clostridium perfringens*, *Mycobacterium*, *Brucella* o cepas de *E. coli* enterohemorrágico, entre otras), virus y parásitos (Cliver, 2009; Venglovsky *et al.*, 2009). Estos microorganismos pueden contaminar los alimentos cuando el estiércol se emplea como fertilizante o cuando contamina el agua que de alguna forma entra en contacto con los alimentos (por ejemplo agua de riego). Un aspecto de particular importancia es la producción de vegetales que se consumen crudos.

El enfoque principal para evitar la presencia de microorganismos patógenos en el estiércol es la eliminación de estos microorganismos de los animales. Sin embargo, y a pesar de los progresos conseguidos en este sentido (por ejemplo

disminución de la prevalencia de *Salmonella* en explotaciones de aves y ganado porcino en la Unión Europea; EFSA/ECDC, 2013), todavía no hay medidas completamente efectivas para lograr este objetivo. Para reducir la presencia de patógenos en los excrementos de los animales existen diferentes métodos de desinfección, como son el compostaje o digestión aerobia, la digestión anaerobia o el tratamiento con compuestos químicos.

Además de la posible transmisión de microorganismos patógenos, un motivo adicional de preocupación en relación con el manejo del estiércol se debe a la presencia de antibióticos, que pueden contaminar el medio ambiente, especialmente las aguas superficiales, y provocar fenómenos de toxicidad directa, reacciones adversas en individuos alérgicos o contribuir al desarrollo de resistencia bacteriana. En este sentido, se ha estimado que entre el 30% y el 90% de los antibióticos empleados en medicina humana y en producción animal se excretan sin metabolizar (Gillings, 2013).

En experimentos de laboratorio se ha puesto de manifiesto el intercambio de genes de resistencia entre las bacterias del estiércol. Sin embargo, la probabilidad de transferencia en condiciones reales y el impacto de esa transferencia para la Salud Pública no han sido determinados hasta el momento (Venglovsky *et al.*, 2009).

Por su parte, las plantas de tratamiento de aguas residuales de las industrias alimentarias se han identificado como reservorios importantes de bacterias resistentes a antibióticos y de plásmidos con genes de resistencia, que pueden ser diseminados al ambiente con los efluentes depurados (Szczepanowski *et al.*, 2004). Además,

las plantas de tratamiento son, probablemente, una de las rutas principales de entrada de los antibióticos en el medio ambiente.

Hay que señalar, no obstante, que con cada tratamiento que sufren las aguas residuales o los excrementos de los animales tanto los niveles de microorganismos resistentes como la cantidad de antibióticos presentes decrecen significativamente, si bien existen amplias variaciones entre grupos microbianos y tipos de compuestos (García-Armisen y Servais, 2007; Kim y Aga, 2007; Kümmerer *et al.*, 2000; Venglovsky *et al.*, 2009).

Finalmente, los SANDACH (Subproductos de Origen Animal No Destinados a Consumo Humano) procedentes, principalmente, de explotaciones ganaderas, mataderos, plantas de procesado o establecimientos de venta deben recogerse, transportarse, almacenarse, manipularse, procesarse y aprovecharse o destruirse siguiendo las normas establecidas con el objetivo de prevenir riesgos para la salud humana o animal (por ejemplo transmisión de microorganismos patógenos) (Capita González, 2013). El Veterinario encargado del Control Oficial tiene un papel protagonista en el control de estos subproductos.

#### **4.3. Prevención de la emergencia y selección de bacterias resistentes a los antibióticos**

Puesto que la resistencia a antibióticos constituye un riesgo adicional en relación con los microorganismos transmitidos por alimentos, son necesarias algunas medidas específicas para su control.

#### **4.3.1. Uso apropiado de los biocidas**

Debe evitarse el empleo innecesario o incorrecto de los desinfectantes. En este sentido son necesarias políticas de educación para que los operarios de las industrias alimentarias sigan unas buenas prácticas en el manejo de estos productos, evitando el uso de dosis subletales que podrían favorecer la emergencia de resistencia a diferentes antimicrobianos, incluyendo antibióticos. Algunas prácticas correctas de manejo incluyen el almacenamiento conveniente de los productos, la eliminación de la materia orgánica residual de las superficies y equipos antes de su desinfección, la aplicación del desinfectante en condiciones adecuadas y la rotación temporal de diferentes agentes biocidas (Sheridan *et al.*, 2012).

La selección y autorización de los productos a utilizar en la Industria Alimentaria debería realizarse en base a una Evaluación científica del Riesgo (SCENIHR, 2009). Asimismo, sería deseable la producción y comercialización de formulaciones con mayor efectividad antimicrobiana.

#### **4.3.2. Uso prudente de antibióticos en producción primaria**

Además de asegurar su efectividad y disminuir el riesgo de residuos no autorizados en los alimentos, el uso adecuado de los antibióticos en producción primaria es una medida eficaz para atenuar la selección de resistencia. Deberían implementarse medidas que redujesen las infecciones y por lo tanto la necesidad del uso de antibióticos, que deberían emplearse únicamente en el contexto de una prescripción veterinaria. En este escenario es especialmente importante restringir el empleo de los antibióticos de amplio espectro, ya que a mayor espectro de actividad mayor

probabilidad de selección de bacterias resistentes (Patterson y Rice, 2003). Hay que destacar el importante papel del Veterinario en la concienciación y educación a los ganaderos sobre el uso razonable de antibióticos y otros medicamentos. Deben mantenerse registros actualizados y detallados del consumo de antibióticos, incluyendo información de la especie animal, compuesto y condiciones de aplicación (dosis, duración, vía de administración) para evaluar tanto el cumplimiento como el efecto de las políticas relativas al uso de estos compuestos (ECDC/EFSA/EMEA, 2009).

Un aspecto problemático en producción animal reside en la dificultad de administrar los antibióticos de forma individual, especialmente en las explotaciones de producción intensiva, donde es habitual que el antibiótico, sobre todo cuando se usa con una finalidad profiláctica o de control, se administre simultáneamente a todos los animales en el agua de bebida (medicación en masa). Esta circunstancia hace que muchos animales reciban únicamente dosis subinhibitorias de los compuestos, hecho que favorece la selección de resistencia.

La Organización Mundial de la Salud ha publicado el documento: "*The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action*", que aborda algunas estrategias para optimizar el uso de antibióticos en producción animal (WHO, 2012). La importancia del empleo adecuado de antibióticos en el sector primario ha sido también apuntada recientemente por el Parlamento Europeo (OJEU, 2013).

#### ***4.3.3. Empleo de microorganismos probióticos y/o tecnológicos sin genes de resistencia transmisibles horizontalmente***

Finalmente, los microorganismos empleados en la producción de alimentos deberían carecer de genes de resistencia con potencialidad para transferirse horizontalmente. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria publica anualmente listados de microorganismos para su adición intencionada a los piensos y alimentos en base a su incapacidad para causar infecciones y transferir genes de resistencia a antibióticos (microorganismos con estatus de Presunción Cualificada de Seguridad) (EFSA, 2007, 2008b).

### **CONCLUSIÓN**

Y para concluir, una pregunta: ¿es la resistencia a los antibióticos un problema reversible? La comunidad científica coincide en que, si bien la emergencia y diseminación de resistencia a antibióticos en el mundo bacteriano es un proceso rápido, lamentablemente su reversión es complicada y, en caso de producirse, muy lenta. Incluso la eliminación de los antibióticos de nuestro arsenal terapéutico tendría probablemente un efecto limitado en la reducción de la resistencia bacteriana a corto plazo. De hecho, algunos estudios han demostrado que la resistencia a un antibiótico persiste décadas después de la supresión de su uso, principalmente como consecuencia de fenómenos de resistencia cruzada, co-resistencia y mutaciones compensatorias.

La resistencia a los antibióticos parece, pues, una situación inevitable, el peaje que tenemos que pagar por utilizar estos valiosos compuestos. Por ello, es de vital importancia emplear

estrategias adecuadas para impedir la escalada del problema hacia una crisis global. Existen algunos aspectos clave para su control: Vigilancia y Monitorización, Investigación y Desarrollo, Concienciación y Prevención, todo ello abordado desde una Perspectiva Multidisciplinar y sobre la base de la Cooperación Internacional.

En definitiva, disponemos de algunas herramientas para intentar retrasar el comienzo de la *“era post-antibióticos”*. En nuestra mano está asumir esa responsabilidad.

Muchas gracias

He dicho.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alanis, A.J. (2005). Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? *Arch. Med. Res.* **36** (6): 697-705.
- Alonso-Hernando, A., Capita, R., Prieto, M., Alonso-Calleja, C. (2009a). Adaptation and cross-adaptation of *Listeria monocytogenes* and *Salmonella enterica* to poultry decontaminants. *J. Microbiol.* **47** (2): 142-146.
- Alonso-Hernando, A., Capita, R., Prieto, M., Alonso-Calleja, C. (2009b). Comparison of antibiotic resistance patterns in *Listeria monocytogenes* and *Salmonella enterica* strains pre-exposed and exposed to poultry decontaminants. *Food Control* **20** (12): 1108-1111.
- Alonso-Hernando, A., Alonso-Calleja, C., Capita, R. (2009c). Comparative analysis of acid resistance in *Listeria monocytogenes* and *Salmonella enterica* strains before and after exposure to poultry decontaminants. Role of the glutamate decarboxylase (GAD) system. *Food Microbiol.* **26** (8): 905-909.
- Alonso-Hernando, A., Alonso-Calleja, C., Capita, R. (2010). Effects of exposure to poultry chemical decontaminants on the membrane fluidity of *Listeria monocytogenes* and *Salmonella enterica* strains. *Int. J. Food Microbiol.* **37** (2-3): 130-136.
- Álvarez-Fernández, E., Alonso-Calleja, C., García-Fernández, C., Capita, R. (2012). Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella* serotypes isolated from poultry in Spain: comparison between 1993 and 2006. *Int. J. Food Microbiol.* **153** (3): 281-287.
- Capita, R. (2007). Variation in *Salmonella* resistance to poultry chemical decontaminants, based on serotype, phage type, and antibiotic resistance patterns. *J. Food Protect.* **70** (8): 1835-1843.
- Capita González, R. (2013). Papel de la Industria Alimentaria en el control de la resistencia bacteriana a los antibióticos. Discurso leído en el solemne acto de recepción pública como Académica Correspondiente de la Academia de Ciencias Veterinarias de Castilla y León, celebrado el día 20 de noviembre de 2013, 76 pp. Universidad de León, León.
- Capita, R., Alonso-Calleja, C. (2013). Antibiotic-resistant bacteria: a challenge for the Food Industry. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **53** (1): 11-48.
- Capita, R., Riesco-Peláez, F., Alonso-Hernando, A., Alonso-Calleja, C. En prensa. Exposure to sub-lethal concentrations of food-grade biocides influences the ability to form biofilm, the resistance to antimicrobials and the ultrastructure of *Escherichia coli* ATCC 12806. *Appl. Environ. Microbiol.* Doi: 10.1128/AEM.02283-13.
- Castanon, J.I.R. (2007). Review. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poultry Sci.* **86** (11): 2466-2471.

- CDC (2013). Antibiotic Resistance Threats in the United States. Centers for Disease Prevention and Control. Disponible en: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
- Cliver, D.O. (2009). Disinfection of animal manures, food safety and policy. *Biores. Technol.* **100** (22): 5392-5394.
- Condell, O., Iversen, C., Cooney, S., Power, K.A., Walsh, C., Burgess, C., Fanning, S. (2012). Efficacy of biocides used in the modern food industry to control *Salmonella enterica*, and links between biocide tolerance and resistance to clinically relevant antimicrobial compounds. *Appl. Environ. Microbiol.* **78** (9): 3087-3097.
- Daikos, G.L., Koutsolioutsou, A., Tsiodras, S., Theodoridou, M., Koutouzis, E.I., Charissiadou, A., Pangalis, A., Michos, A.G., Chaidopoulou, F., Braoudaki, M., Syriopoulou, V.P. (2008). Evolution of macrolide resistance in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates in the prevaccine era. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **60** (4): 393-398.
- Demanèche, S., Sanguin, H., Poté, J., Navarro, E., Bernillon, D., Mavingui, P., Wildi, W., Vogel, T.M., Simonet, P. (2008). Antibiotic-resistant soil bacteria in transgenic plant fields. *P. Nat. Acad. Sci.* **105** (10): 3957-3962.
- ECDC (2012). European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). ECDC, Stockholm. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>.
- ECDC (2013a). Antimicrobial resistance interactive database (EARS-Net). European Centre for Disease Prevention and Control. Disponible en: [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial\\_resistance/database/Pages/database.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx).
- ECDC (2013b). European Antibiotic Awareness Day. European Centre for Disease Prevention and Control. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/EAAD/Pages/Home.aspx>.
- ECDC/EFSA/EMA (2009). Joint scientific report of ECDC, EFSA and EMA on methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in livestock, companion animals and foods. EFSA-Q-2009-00612 (EFSA Scientific Report 2009 301, 1-10) and EMA/CVMP/SAGAM/62464/2009. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/de/scdocs/doc/301r.pdf>.
- ECDC/EMA (2009). ECDC/EMA (European Centre for Disease Prevention and Control/European Medicines Agency) joint technical report. The bacterial challenge: time to react. Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909\\_TER\\_The\\_Bacterial\\_Challenge\\_Time\\_to\\_React.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf).

- EEA (European Environment Agency) (2010). Environmental Terminology and Discovery Service (ETDS). Definitions. Disponible en: [http://glossary.eea.europa.eu/terminology/concept\\_html?term=fungicide](http://glossary.eea.europa.eu/terminology/concept_html?term=fungicide).
- EFSA (2007). Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA on the introduction of a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for assessment of selected microorganisms referred to EFSA. *EFSA J.* **587**: 1-16.
- EFSA (2008a). Scientific Opinion of the panel on biological hazards on a request from the European Food Safety Authority on foodborne antimicrobial resistance as a biological hazard. *EFSA J.* **765**: 1-87.
- EFSA (2008b). Technical guidance prepared by the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on the update of the criteria used in the assessment of bacterial resistance to antibiotics of human or veterinary importance. Adopted on 18 June, 2008. *EFSA J.* **732**: 1-15.
- EFSA (2009). Consolidated presentation of the joint Scientific Opinion of the GMO and BIOHAZ Panels on the "Use of Antibiotic Resistance Genes as Marker Genes in Genetically Modified Plants" and the Scientific Opinion of the GMO Panel on "Consequences of the Opinion on the Use of Antibiotic Resistance Genes as Marker Genes in Genetically Modified Plants on Previous EFSA Assessments of Individual GM Plants". *EFSA J.* **1108**: 1-8.
- EFSA (2012). Scientific Opinion on the maintenance of the list of QPS biological agents intentionally added to food and feed (2012 update). *EFSA J.* **10** (12): 3020-3103.
- EFSA/ECDC (2013). The European Union Summary Report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2011. *EFSA J.* **11** (4): 3129-3378.
- FDA (2012). Guidance for Industry. The Judicious Use of Medically Important Antimicrobial Drugs in Food-Producing Animals (Guide #209). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine, April 13, 2012. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/animalveterinary/guidancecomplianceenforcement/guidanceforindustry/ucm216936.pdf>.
- FVE (2002). Antibiotic resistance and prudent use of antibiotics in veterinary medicine. Federation of Veterinarians of Europe, Brussels. Disponible en: <http://www.fve.org/news/publications/pdf/antibioen.pdf>.
- García-Armisen, T., Servais, P. (2007). Respective contributions of point and non-point sources of *E. coli* and enterococci in a large urbanized watershed (the Seine river, France). *J. Environ. Man.* **82** (4): 512-518.
- Gillings, M.R. (2013). Evolutionary consequences of antibiotic use for the resistome, mobilome and microbial pangenome. *Front. Microbiol.* **4** (4): 1-10.
- IFT (Institute of Food Technologists) (2006). Antimicrobial resistance: Implications for the Food System. *Compr. Rev. Food Sci. Food Safety* **5** (3): 71-137.

- James, C. (2012). Global Status of Commercialized Biotech/GM Crops: 2012. ISAAA Brief No. 44. ISAAA, Ithaca, New York.
- Keese, P. (2008). Risks from GMOs due to horizontal gene transfer. *Environ. Biosafety Res.* **7** (3): 123-149.
- Kim, S., Aga, D.S. (2007). Potential ecological and human health impacts of antibiotics and antibiotic-resistant bacteria from wastewater treatment plants. *J. Toxicol. Environ. Health B.* **10**: 559-573.
- Kümmerer, K., Al-Ahmad, A., Mersch-Sundermann, V. (2000). Biodegradability of some antibiotics, elimination of the genotoxicity and affection of wastewater bacteria in a simple test. *Chemosph.* **40** (7): 701-710.
- Leistner, L. (2000). Basic aspects of food preservation by hurdle technology. *Int. J. Food. Microbiol.* **55** (1-3): 181-186.
- Lester, C.H., Frimodt-Møller, N., Sørensen, T.L., Monnet, D.L., Hammerum, A.M. (2006). In vivo transfer of the *vanA* resistance gene from an isolate of animal origin to an *Enterococcus faecium* isolate of human origin in the intestines of human volunteers. *Antimicrob. Agents Ch.* **50** (2): 596-599.
- Leuschner, R.G.K., Robinson, T.P., Hugas, M., Cocconcelli, P.S., Richard-Forget, F., Klein, G., Licht, T.R., Nguyen-The, C., Querol, A., Richardson, M., Suarez, J.E., Thrane, U., Vlak, J.M., von Wright, A. (2010). Qualified presumption of safety (QPS): a generic risk assessment approach for biological agents notified to the European Food Safety Authority (EFSA). *Trends Food Sci. Tech.* **21** (9): 425-435.
- Li, D., Yu, T., Zhang, Y., Yang, M., Li, Z., Liu, M., Qi, R. (2010). Antibiotic resistance characteristics of environmental bacteria from an oxytetracycline production wastewater treatment plant and the receiving river. *Appl. Environ. Microbiol.* **76** (11): 3444-3451.
- McMahon, M.A.S., Bair, I.S., Moore, J.E., McDowell, D.A. (2007). The rate of horizontal transmission of antibiotic resistance plasmids is increased in food preservation-stressed bacteria. *J. Appl. Microbiol.* **103** (5): 1883-1888.
- Monnet, D.L. (2005). Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry. *Int. J. Risk Safety Med.* **17**: 133-145.
- Nijsten, R., London, N., van den Bogaard, A., Stobberingh, E. (1994). Resistance in faecal *Escherichia coli* isolated from pig farmers and abattoir workers. *Epidemiol. Infect.* **113** (1): 45-52.
- OIE (2010). Terrestrial animal health code. Responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine. Health standards of the World Organization for Animal Health. Disponible en [http://www.oie.int/eng/normes/mcode/en\\_chapitre\\_1.6.9.pdf](http://www.oie.int/eng/normes/mcode/en_chapitre_1.6.9.pdf).
- OJEC (1998). Directive 98/8/EC of the European parliament and of the Council of 16 February 1998 concerning the placing of biocidal products on the market. *Off. J. European Comm.* **24/04/1998 L123**: 1-63.

- OJEU (2003). Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition. *Off. J. European Union* **18/10/2003 L268**: 29-43.
- OJEU (2009). Council Decision 2009/121/EC of 18 December 2008 rejecting the proposal from the Commission for a Council Regulation implementing Regulation (EC) No 853/2004 of the European Parliament and of the Council as regards the use of antimicrobial substances to remove surface contamination from poultry carcasses. *Off. J. European Union* **13/02/2009 L42**: 13-15.
- OJEU (2013). European Parliament resolution of 27 October 2011 on the public health threat of antimicrobial resistance (2013/C 131 E/14). *Off. J. European Union* **08/05/2013 C 131 E**: 116-121.
- Parlamento Europeo (2006). Antibiotic resistance. IP/A/STOA/ST/2006-4. Disponible en: [http://www.itas.kit.edu/downloads/etag\\_hoho06a.pdf](http://www.itas.kit.edu/downloads/etag_hoho06a.pdf).
- Patterson, D.L., Rice, L.B. (2003). Empirical antibiotic choice for the seriously ill patients: Are minimization of selection resistant organisms and maximization of individual outcome mutually exclusive? *Clin. Infect. Dis.* **36** (8): 1006-1012.
- Potenski, C.J., Gandhi, M., Matthews, K.R. (2003). Exposure of *Salmonella* Enteritidis to chlorine or food preservatives increases susceptibility to antibiotics. *FEMS Microbiol. Lett.* **220** (2): 181-186.
- Rajkovic, A., Smigic, N., Uyttendaele, M., Medic, H., Zutter, L. de, Devlieghere, F. (2009). Resistance of *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* O157:H7 and *Campylobacter jejuni* after exposure to repetitive cycles of mild bactericidal treatments. *Food Microbiol.* **26** (8): 889-895.
- Rice, L.B. (2009). The clinical consequences of antimicrobial resistance. *Curr. Opin. Microbiol.* **12** (5): 476-481.
- Rodrigo, D., Sampedro, F., Silva, A., Palop, A., Martínez, A. (2010). New food processing technologies as a paradigm of safety and quality. *Brit. Food J.* **112** (5): 467-475(9).
- Rodríguez-Beltrán, J., Rodríguez-Rojas, A., Yubero, E., Blázquez, J. (2013). The animal food supplement sepiolite promotes a direct horizontal transfer of antibiotic resistance plasmids between bacterial species. *Antimicrob. Agents Ch.* **57** (6): 2651-2653.
- Rolain, J.M. (2013). Food and human gut as reservoirs of transferable antibiotic resistance encoding genes. *Front. Microbiol.* **4**: 1-10.
- Rosenblatt-Farrell, N. (2009). The landscape of antibiotic resistance. *Environ. Health Persp.* **117** (6): A245-A250.
- SCENIHR (2009). Assessment of the Antibiotic Resistance Effects of Biocides. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks, 19 January 2009. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_risk/committees/04\\_scenihr/docs/scenihr\\_o\\_021.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_021.pdf).

- Sheridan, A., Lenahan, M., Duffy, G., Fanning, S., Burgess, C. (2012). The potential for biocide tolerance in *Escherichia coli* and its impact on the response to food processing stresses. *Food Control* **26** (1): 98-106.
- Singer, R.S., Cox, L.A., Dickson, J.S., Hurd, H.S., Phillips, I., Miller, G.Y. (2007). Modeling the relationship between food animal health and human foodborne illness. *Prev. Vet. Med.* **79** (2-4): 186-203.
- Spellberg, M.D. (2012). New antibiotic development: barriers and opportunities in 2012. *APUA Clinical Newsletter* **30** (1): 8-10.
- Szczepanowski, R., Krahn, I., Linke, B., Goesmann, A., Pühler, A., Schlüter, A. (2004). Antibiotic multiresistance plasmid pRSB101 isolated from a wastewater treatment plant is related to plasmids residing in phytopathogenic bacteria and carries eight different resistance determinants including a multidrug transport system. *Microbiol.* **150** (Pt11): 3613-3630.
- TATFAR (2011). Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance. Recommendations for future collaboration between the U.S. and EU. Disponible en: [http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/TATFAR/Documents/210911\\_TATFAR\\_Report.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/diseaseprogrammes/TATFAR/Documents/210911_TATFAR_Report.pdf).
- Venglovsky, J., Sasakova, N., Placha, I. (2009). Pathogens and antibiotic residues in animal manures and hygienic and ecological risks related to subsequent land application. *Biores. Technol.* **100** (22): 5386-5391.
- Verraes, C., Boxstael, S.V., Meervenne, E.V., Coillie, E.V., Butaye, P., Catry, B., de Schaezen, M.A., Van Huffel, X., Imberechts, H., Dierick, K., Daube, G., Saegerman, C., De Block, J., Dewulf, J., Herman, L. (2013). Antimicrobial resistance in the food chain: a review. *Int. Journal Environ. Res. Public Health* **10** (7): 2643-2669.
- Wassenaar, T.M., Klein, G. (2008). Safety aspects and implications of regulation of probiotic bacteria in food and food supplements. *J. Food Protect.* **71** (8): 1734-1741.
- WHO (2002). World Health Organization. Antimicrobial resistance. Fact sheet N° 194. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>.
- WHO (2009). World Health Organization. Related WHO publications and links on antimicrobial resistance. Disponible en: [http://www.who.int/foodborne\\_disease/resistance/publications/en/index.html](http://www.who.int/foodborne_disease/resistance/publications/en/index.html).
- WHO (2012). The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. World Health Organization, Geneva. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503181_eng.pdf).
- Zhu, Y.-G., Johnson, T.A., Su, J.-Q., Qiao, M., Guo, G.-X., Stedtfeld, R.D., Hashsham, S.A., Tiedje, J.M. (2013). Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms. *PNAS* **110** (9): 3435-3440.