



UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA
GRADO EN VETERINARIA

ESTUDIO DE LA RESISTENCIA BACTERIANA EN ANIMALES DE ABASTO

TRABAJO DE FIN DE GRADO
CÁCERES. CURSO 2018-2019

Alumno: Jorge Cortés Silva

Tutor académico: Dra. Yolanda Macías Gañán

Departamento de Terapéutica Médico-quirúrgica

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer la realización de este trabajo a todo aquel que de una u otra forma me ha ayudado en su realización.

A la Dra. Yolanda Macías, mi tutora, por su inestimable colaboración, por su trato cercano y por todo lo que me ha enseñado.

Al Dr. José García-Agúndez Pérez-Coca por abrirme las puertas del departamento y permitirme realizar el TFG, dando muestras de cooperación en todo momento.

A Rosa, por ser mi apoyo más cercano y ayudarme siempre que lo he necesitado, gracias.

A mi familia, padres y hermanos, que forman parte fundamental de mis logros.

A Miguel Ángel Aparicio, por tener siempre la puerta abierta para poder charlar y bien aconsejarme.

A Roberto Santamaría, que tan amablemente me asesoró y cedió información para la realización del trabajo y por su inestimable amistad.

Y por último a los que no están, en especial a María, mi abuela, porque desde siempre alentaste mi sueño de ser veterinario.

A todos, Gracias.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
ABREVIATURAS	3
I. INTRODUCCIÓN	5
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	7
III. OBJETIVOS	11
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	
IV.1.- Revisión de la literatura y documentación	13
IV.1.1.- Términos de la búsqueda	13
IV.1.2.- Revisión de documentos científicos	13
IV.1.3.- Revisión de otros documentos	14
V. INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA	
V.1.- Antibióticos	15
V.1.A.- Clasificación de los antibióticos según el tipo de acción que realizan	15
V.1.A.1.- Bactericidas	15
V.1.A.2.- Bacteriostáticos	15
V.1.B.- Clasificación de los antibióticos por espectro de acción	16
V.1.B.1.- Amplio espectro	16
V.1.B.2.- Espectro reducido	16
V.1.C.- Clasificación de los antibióticos según la región bacteriana donde realizan su acción	17
V.1.C.1.- Pared bacteriana	17
V.1.C.2.- Membrana bacteriana	17

V.1C.3.- Síntesis de proteínas	17
V.1.C.3.1.- Moléculas que actúan a nivel de la subunidad 30S del ribosoma	18
V.1.C.3.2.- Moléculas que actúan a nivel de la subunidad 50S del ribosoma	18
V.1.C.4.- Síntesis de ácidos nucleicos	18
V.1.D.- Clasificación de los antibióticos según su estructura química	19
V.1.D.1.- Betalactámicos	19
V.1.D.1.1.- Penicilinas	19
V.1.D.1.2.- Cefalosporinas	20
V.1.D.1.3.- Inhibidores de las betalactamas	20
V.1.D.1.4.- Carbapenémicos	21
V.1.D.1.5.- Monobactámicos	21
V.1.D.2.- Aminoglucósidos aminociclitoles	21
V.1.D.3.- Aminociclitoles no aminoglucósidos	22
V.1.D.4.- Lincosamidas	22
V.1.D.5.- Rifamicinas	22
V.1.D.6.- Polipéptidos	23
V.1.D.7.- Glucopéptidos	23
V.1.D.8.- Estreptograminas	23
V.1.D.9.- Macrólidos	24
V.1.D.10.- Fenicoles	24
V.1.D.11.- Tetraciclinas	24
V.1.D.12.- Sulfamidas	25
V.1.D.13.- Diaminopirimidinas	25

V.1.D.14.- Quinolonas	25
V.1.D.15.- Ionóforos	26
V.1.D.16.- Nitrofuranos	26
V.1.D.17.- Nitroimidazoles	26
V.2.- Antibióticos promotores del crecimiento	26
V.2.1.- Mecanismos de acción y efectos de los antibióticos utilizados como promotores del crecimiento	29
V.2.1.1.- Supresión de bacterias que producen toxinas específicas	29
V.2.1.2.- Ahorro de nutrientes alimentarios	29
V.2.1.3.- Respuesta inmune	30
V.3.- Residuos de antibióticos	31
V.4.- Resistencia bacteriana	32
V.4.1.- Mecanismos de resistencia bacteriana	35
V.4.1.1.- Inactivación enzimática de los antibióticos	35
V.4.1.2.- Impermeabilidad de la membrana o de la pared celular	35
V.4.1.3.- Expulsión por mecanismos activos del antibiótico	35
V.4.1.4.- Modificación de la diana del antibiótico en la bacteria	36
V.4.2.- Propagación de la resistencia bacteriana	36
V.4.3.- Mecanismos de transferencia de la resistencia bacteriana	38
V.4.3.1.- Plásmidos	38
V.4.3.2.- Transposones	39
V.4.3.3.- Integrones y casetes genéticos	39
V.5.- Bacterias resistentes en medicina veterinaria	40
VI. REFLEXIÓN CRÍTICA	43
VII. CONCLUSIONES	51
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53

RESUMEN

El descubrimiento de los antibióticos a principios del siglo XX, llevó consigo durante años una mejora impresionante en la salud de la sociedad. Posteriormente se empezaron a utilizar en la clínica veterinaria, incluso a dosis subterapéuticas, demostrándose que además de curar, los antibióticos también favorecían el crecimiento de los animales, es el nacimiento del uso de antibióticos como promotores del crecimiento.

Pero no todo eran buenas noticias, ya que se observó que los antibióticos perdían efectividad por una adaptación al medio por parte de las bacterias, siendo este el origen de las resistencias bacterianas.

La resistencia bacteriana es en la actualidad un problema contra el que se está luchando a conciencia. Para ello, organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud y la Organización Mundial de Sanidad Animal entre otros, están promoviendo, tanto en la salud humana como en la animal, el uso racional de medicamentos antibióticos con el fin de evitar un mayor desarrollo de bacterias resistentes a antibióticos, así como intentando fomentar la investigación de nuevas fórmulas para luchar contra las enfermedades bacterianas sin que se tengan los efectos secundarios que en la actualidad existen.

PALABRAS CLAVE: antibióticos, resistencia bacteriana, resistoma, antibióticos promotores del crecimiento, animales de abasto, clínica veterinaria.

ABSTRACT

The discovery of antibiotics in the early twentieth century led to an impressive improvement in the health of society for years. Subsequently, antibiotics began to be used in veterinary clinic, even at subtherapeutic doses, demonstrating that besides curing, antibiotics also favored the growth of animals, it is the birth of the use of antibiotics as growth promoters.

But it was observed that antibiotics lost effectiveness due to an adaptation to the environment by bacteria, being the origin of bacterial resistance.

Currently, bacterial resistance is being fought with conscience. For this, international organizations such as the World Health Organization and the World Organization for Animal Health among others, are promoting, both in human health and in the animal, the rational use of antibiotics in order to avoid further development of bacteria resistant to antibiotics. These international organizations are also trying to encourage the investigation of new ways to fight against bacterial diseases without having the side effects that currently exist.

KEYWORDS: antibiotics, bacterial resistance, resistoma, antibiotics growth promoters, animals for slaughter, veterinary clinic.

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

ARN: ácido ribonucleico

ARNm: ARN mensajero

ATP: adenosín trifosfato

AUE: Acta Única Europea

BLSS: betalactamasas de espectro extendido

CBM: concentración bactericida mínima

CIM: concentración inhibitoria mínima

CPM: Concentración de Prevención de Mutantes

EEUU: Estados Unidos de América

EMA: Agencia Europea del Medicamento

EMAg: enzimas modificantes de aminoglucósidos

ERV: enterococos resistentes a vacomicina

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura

LMR: límite máximo de residuos

OIE: Organización Mundial de Sanidad Animal

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAC: Política Agraria Común

PD: farmacodinámico

PK: farmacocinético

RAE: Real Academia Española

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina

SARV: *Staphylococcus aureus* resistente a vacomicina

SISAAB: dosis única de un antibiótico de corta acción

Spp.: especie

UE: Unión Europea

I. INTRODUCCIÓN

Desde hace muchos años se vienen utilizando los antibióticos en los animales destinados al consumo humano tanto para tratar y prevenir enfermedades infecciosas, como para estimular su crecimiento. Se entiende por antibiótico: “aquella sustancia química capaz de paralizar el desarrollo de ciertos microorganismos patógenos, por su acción bacteriostática, o de causarles la muerte, por su acción bactericida, y que es producida por un ser vivo o fabricada por síntesis” (RAE, Real Academia Española).

El uso de los antibióticos en los animales preocupa como posible fuente de resistencias bacterianas que podrían extenderse a otros animales y, lo que es más importante, a la población humana. El hecho de consumir alimentos de estos animales que han sido tratados con antibióticos, puede dar lugar a fenómenos tóxicos, además de provocar en el consumidor reacciones de hipersensibilidad [1].

La aparición de estas resistencias, además de ser un problema sanitario, supone también un problema social, económico y ético, puesto que las infecciones producidas por estas bacterias presentan un mayor porcentaje de morbimortalidad y generalmente se necesita invertir más en su tratamiento. Este aumento de la morbimortalidad y de coste de tratamiento es un problema de corte global que no sólo afecta a la población humana, sino que afecta a todos los animales (principalmente mamíferos y peces) del planeta [2].

La Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) colaboran con el enfoque multisectorial de la Organización Mundial de la Salud (OMS) “*One Health*” (Una Sola Salud), centrándose principalmente en la inocuidad de los alimentos, el control de la zoonosis y la lucha contra la resistencia a los antibióticos. Este enfoque se lleva a cabo a través de normas internacionales (como el *Codex Alimentarius*) para armonizar protocolos y metodologías [3].

Debido a la aparición de estos problemas se hace necesario una mejora de la educación y concienciación de la sociedad, incluyendo la industria farmacéutica, los sectores de la medicina humana y veterinaria, los ciudadanos y el sector ganadero, haciendo un uso racional y optimizado de todos los recursos productivos para disminuir el consumo de antibióticos, siendo fundamental para alcanzar una meta en común disminuir las resistencias a los antibióticos y todos sus efectos secundarios.

También es importante desarrollar nuevas líneas de investigación basadas en el estudio de estas resistencias, los mecanismos fundamentales que utilizan las bacterias para crearlas y transmitirlas, y desarrollar protocolos efectivos y válidos para la detección rápida de la bacteria o cepas bacterianas que causen la enfermedad. Se hace necesario tener un mayor conocimiento de las enfermedades para tratar de contrarrestarlas sin necesidad de aplicar una terapia antibiótica o, en caso de aplicarla, tener la certeza de que el resultado es el deseado.

Para concienciar, controlar y legislar acerca del uso indebido de antibióticos en los animales de abasto es muy importante que los expertos tomen cartas en el asunto, teniendo en cuenta los muchos factores que hay implicados en esta toma de decisiones y que serán determinantes en un futuro, tanto para la medicina veterinaria como para la medicina humana [4].

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El descubrimiento y uso de los antibióticos sucedió gracias a un gran desarrollo de la investigación a principios del siglo XX, donde grandes científicos descubrieron y desarrollaron moléculas capaces de controlar enfermedades que hasta ese momento eran letales.

A comienzos del siglo XX, Paul Ehrlich comprobó la eficacia del Salvarsán® (arsfenamina) para el tratamiento de la sífilis, aunque no pudo llevar a cabo una investigación completa debido al estallido de la primera guerra mundial en 1914 [5].

Posteriormente se desarrollaron y utilizaron moléculas de carácter sintético tales como las sulfamidas, el cloranfenicol, los nitrofuranos y las quinolonas, antibióticos que revolucionaron el campo de la medicina por su alto grado de efectividad frente a infecciones. Poco después del descubrimiento de los antibióticos de carácter sintético, Alexander Fleming (1928) observó de manera fortuita como el hongo *Penicillium notatum* era capaz de combatir el crecimiento bacteriano, de ahí que le llamara penicilina. El uso de la penicilina se demoró durante un tiempo hasta que se pudo comprobar la acción del mismo y se pudo comercializar. A partir de la penicilina se semisintetizaron otras moléculas con el objetivo de mejorar características que la propia penicilina mostraba deficientes. Entre estas penicilinas semisintéticas destacamos la penicilina V con marcado carácter ácido-resistente y que en animales monogástricos, entre los que se encuentra el hombre, tiene una mayor eficacia. Más tarde aparecieron otras moléculas con capacidades más complejas para combatir a las bacterias, como la cloxacilina y la meticilina [5].

En 1935 en EEUU se tuvo constancia del uso de la primera sulfamida, el prontosil. Dicha sustancia se empleó para tratar a un hombre con un caso de septicemia grave que finalmente consiguió resolverse. Tres años después, René Dubos desarrolló la tirotricina,

antibiótico obtenido por biosíntesis del *Bacillus brevis*, utilizada solamente en tratamientos locales debido a su alta toxicidad en sangre. Gracias al desarrollo de este antibiótico natural, se consiguió retomar el desarrollo de la penicilina y demostrar así su eficacia, ya que hasta el momento, y debido al gran éxito que tenían las sulfamidas, era un fármaco poco utilizado. Es por ello que la penicilina no se desarrolló a nivel comercial hasta la década de los 40 [5,6].

Posteriormente se semisintetizaron otras moléculas a partir de la penicilina, como la ampicilina y la amoxicilina que poseen un espectro de acción más amplio, seguidas de penicilinas procaínicas y benzatínicas que se liberan lentamente por lo que producen una acción prolongada [5].

Todos estos avances llegaron a la medicina veterinaria en la década de los 50, cuando se comenzaron a tratar animales enfermos e incluso animales asintomáticos que convivían con los anteriores. Pero además, en esta década se empezó a investigar por qué cerdos que se alimentaban con restos y desechos de la fermentación de tetraciclinas crecían más que los que no los tomaban. Este fue el inicio histórico del uso de los antibióticos como promotores del crecimiento [5].

Los antibióticos como promotores del crecimiento en animales destinados al consumo humano han sido empleados a dosis subterapéuticas durante largos periodos de tiempo, produciendo una mejora en la productividad y reduciendo la mortalidad de los animales. Esto es debido a una modificación de la flora bacteriana habitual, que provoca una disminución de las bacterias causantes de enfermedades subclínicas [7].

Con el uso masivo de los antibióticos comenzaron a desarrollarse resistencias bacterianas, es decir, las bacterias sobreviven o incluso crecen y se multiplican en presencia de antibióticos y, en consecuencia, los tratamientos se vuelven ineficaces y las infecciones son más persistentes y se transmiten con mayor facilidad a otras personas y/o animales (OMS). La falta de efecto de algunos antibióticos por la aparición de cepas resistentes es debida a la gran capacidad de mutar y adaptarse que tienen las bacterias.

Este carácter adaptativo se está convirtiendo en uno de los mayores problemas de salud pública y de seguridad alimentaria [8].

Entre las enfermedades transmitidas por alimentos, las enfermedades diarreicas han causado la muerte a más de 3 millones de personas al año, siendo los agentes bacterianos más comunes *Shigella dysenteriae*, *Campylobacter spp.*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* y *Salmonella spp.*, las cuales se ha demostrado que han conseguido generar resistencia a los antibióticos en animales destinados al consumo humano [8].

Además de la gran capacidad de multiresistencia a los antibióticos, se añade un segundo problema que es la globalización que de una forma u otra (movilidad de personas o de animales) favorecen la diseminación de la información genética bacteriana de manera rápida y alarmante [9].

Los efectos generados por los residuos que se encuentran en animales de consumo humano tras el uso inadecuado de antibióticos dan lugar a fenómenos de multiresistencia microbiana, toxicidad aguda, carcinogenicidad, efectos reproductivos y reacciones alérgicas en individuos susceptibles, lo cual ha creado preocupación en los organismos regulatorios, obligando a tener un control más riguroso en los fármacos empleados, en las dosis y en el tiempo de aplicación [10].

Para llevar a cabo este tipo de medidas y su posterior legislación, los organismos internacionales relacionados con la salud comenzaron a reunirse para llegar a un consenso entre todos los países. Entre las citas más importantes por los resultados que se consiguieron, podemos destacar la reunión que tuvo lugar en Copenhague (Dinamarca) en el año 1998, “*The Microbial threat*”, en la que se propusieron una serie de medidas para reducir el uso indiscriminado de antibióticos. En el año 2006, la OMS llegó al consenso de prohibir el uso de antibióticos en los animales como promotores del crecimiento, norma que modifica las formas de actuación de todo el sector ganadero. El año 2009 es uno de los más fructíferos en materia de acuerdos, ya que se consigue un consenso entre los países de la UE y EEUU favoreciendo el comercio entre ellos, debido

a la uniformidad legislativa alcanzada en materia de uso y residuos de antibióticos en alimentos.

Dos años después, se sientan las bases de los protocolos a seguir en materia de resistencia antimicrobiana en salud pública. El enfoque “*One Health*” concluyó que para erradicar y controlar las zoonosis había que actuar conjuntamente, uniendo la sanidad humana y la animal. Es en el año 2012 donde se marcaron las directrices en materia de legislación acerca del uso de antibióticos, objetivos marcados y prevención de resistencias.

Llegar a este tipo de acuerdos es fundamental para la salud en general, ya que se plantean fórmulas para disminuir o evitar la creación de resistencias antibióticas por el uso indebido de los antibióticos o proponer nuevos criterios epidemiológicos según los factores de riesgo existentes, al igual que promover y reforzar la investigación y el desarrollo [11].

III. OBJETIVOS

El objetivo global de este trabajo es estudiar el desarrollo de resistencias bacterianas tras la administración de antibióticos a animales de abasto o consumo humano. Para ello nos hemos centrado en:

- a) Estudiar los mecanismos fundamentales por los que se producen estas resistencias
- b) Conocer los principales grupos de antibióticos y saber cómo actúan a dosis terapéuticas y dosis subterapéuticas (como promotores del crecimiento)
- c) Hacer un balance para conocer hacia dónde va la legislación referente al uso de antibióticos, ya que se trata de un asunto de vital importancia para la salud, tanto humana como veterinaria

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1.- Revisión de la literatura y documentación

En primer lugar, se ha realizado una revisión y recopilación de documentos científicos e institucionales, así como otras búsquedas para lograr tener una visión general del tema a tratar, que es la resistencia antibiótica en animales de abasto. Todo ello con el fin de lograr una perspectiva temporal de la evolución de la resistencia bacteriana, desde el descubrimiento de los primeros antibióticos hasta la actualidad, y valorar las decisiones que se deben tomar en el futuro.

IV.1.1.- Términos de la búsqueda

Utilizamos las siguientes palabras claves: antibacterianos, resistencia antibiótica, resistencia bacteriana, sistema de vigilancia de la resistencia antibacteriana, uso adecuado de antibióticos, uso responsable de antibióticos, uso de antibióticos en producción animal; además de sus análogos en inglés.

IV.1.2.- Revisión de documentos científicos

La búsqueda se ha realizado utilizando los buscadores PubMed, ScienceDirect y Google Scholar. Los documentos utilizados corresponden a textos tanto en español como en inglés y la búsqueda se ha limitado entre los años 2000 y 2018.

IV.1.3.- Revisión de otros documentos

Se han incluido búsquedas directas en páginas institucionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Agencia del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

También han sido empleados para la elaboración de este trabajo de revisión bibliográfica información directa de estudios realizados por laboratorios Vetoquinol y comunicaciones del III Congreso Internacional de Seguridad Alimentaria, celebrado en noviembre de 2015 en Murcia.

V. INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA

V.1.- Antibióticos

Los antibióticos se pueden clasificar desde varios puntos de vista: según la acción que realizan, según su espectro de acción, según la región bacteriana donde se realiza su acción y según su estructura química.

V.1.A.- Clasificación de los antibióticos según el tipo de acción que realizan

V.1.A.1.- Bactericidas: aquellas moléculas que tienen la capacidad de causar la muerte de los microorganismos responsables del proceso infeccioso (betalactámicos, aminoglucósidos, glucopéptidos, polimixinas, quinolonas, nitrofurantoínas, rifampicina, vancomicina) [12,13].

Dentro del grupo de moléculas bactericidas, los antibióticos pueden ser dependientes de la concentración o dependientes del tiempo. Los antibióticos concentración-dependiente son aquellos cuya velocidad de muerte bacteriana aumenta con la concentración del fármaco, hasta llegar casi a la destrucción total de la población bacteriana (se incluyen en este grupo los aminoglucósidos y quinolonas); mientras que los antibióticos tiempo-dependiente son aquellos cuya actividad bactericida depende del tiempo de exposición al mismo, existiendo proporcionalidad entre tiempo y acción (principalmente se incluyen en este grupo los betalactámicos y glucopéptidos) [14].

V.1.A.2.- Bacteriostáticos: aquellas moléculas capaces de inhibir el crecimiento y la multiplicación del patógeno, sin ser capaz de provocar su destrucción (cloranfenicol, tetraciclinas, macrólidos, lincosaminas, sulfamidas y trimetoprim). Este tipo de acción está sometida a un buen funcionamiento del sistema inmune por parte del portador, ya

que al limitar solamente el crecimiento la acción patógena de las bacterias que existan seguirán teniendo continuidad, siendo el sistema inmune del portador el único capaz de erradicar estas bacterias [12,13].

Aunque los antibióticos se clasifican en bactericidas y bacteriostáticos, y esto va a depender principalmente de su mecanismo de acción y por tanto de su estructura, muchos de ellos no tienen solamente uno de estos efectos, sino que dependen de factores como la concentración alcanzada en el lugar de acción, el tipo de microorganismo, el tiempo de acción y la fase de crecimiento de la bacteria. Es por ello que un mismo antibiótico puede comportarse como bactericida o como bacteriostático, en función de una determinada situación. Este tipo de acción va a estar marcada por la relación entre la concentración bactericida mínima (CBM) y la concentración inhibitoria mínima (CIM). En el caso de los antibióticos bactericidas la CBM y la CIM son iguales o muy parecidas, mientras que en el caso de los bacteriostáticos la CBM está alejada de la CIM [15].

V.1.B.- Clasificación de los antibióticos por espectro de acción [15]

V.1.B.1.- Amplio espectro: actúan frente a bacterias Gram positivas, bacterias Gram negativas y micoplasmas. En este grupo se incluyen tetraciclinas, fenicoles y sulfamida combinada con trimetoprim.

V.1.B.2.- Espectro reducido: actúan sobre un grupo más limitado de bacterias, como por ejemplo la vancomicina o la eritromicina, que actúan solo sobre las bacterias Gram positivas.

V.1.C.- Clasificación de los antibióticos según la región bacteriana donde realizan su acción [12]

V.1.C.1.- Pared bacteriana

Este tipo de antibióticos actúa bloqueando la síntesis de la pared bacteriana, impidiendo la síntesis de peptidoglicanos, los cuales son elementos imprescindibles de la pared bacteriana. Al actuar sobre estos peptidoglicanos se consigue destruir la pared y, con ello, la lisis bacteriana. Para ello, es necesario que la bacteria se encuentre en crecimiento activo.

Normalmente son más activos frente a bacterias Gram positivas, debido a su mayor contenido de peptidoglicanos, y suelen ser poco tóxicos, ya que esta estructura no se encuentra en las células animales. A este grupo pertenecen los betalactámicos, glucopéptidos y bacitracina.

V.1.C.2.- Membrana bacteriana

Los antibióticos activos sobre la membrana celular bacteriana son las polimixinas. Se trata de sustancias peptídicas de carácter catiónico que tienen actividad de tipo detergente y son capaces de interferir y desestabilizar la porción fosfolipídica de la membrana de las bacterias Gram negativas. Este grupo de antibióticos se comporta como bactericida y puede ser altamente tóxico sobre las células animales, ya que comparten algunos componentes de la membrana citoplasmática. Además de las polimixinas, pertenecen a este grupo los ionóforos.

V.1.C.3.- Síntesis de proteínas

Este grupo interfiere a distintos niveles con los ribosomas, orgánulos encargados de la formación de nuevas proteínas bacterianas. Gracias a las diferencias estructurales entre los ribosomas bacterianos y los eucariotas, se produce una inhibición selectiva de la síntesis proteica de las bacterias, por lo que resultan poco tóxicos para la célula animal.

Este grupo puede dividirse en subgrupos dependiendo de la especificidad de cada uno de ellos:

V.1.C.3.1.- Moléculas que actúan a nivel de la porción o subunidad 30S del ribosoma: son los aminoglucósidos y las tetraciclinas. Actúan induciendo errores en la lectura de la información aportada por el ARN_m (ARN mensajero), dando lugar a una síntesis proteica errónea e ineficaz.

V.1.C.3.2.- Moléculas que actúan a nivel de la porción 50S del ribosoma: antibióticos del grupo de los fenicoles, principalmente cloranfenicol, tianfenicol y florfenicol. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la transpeptidasa, enzima encargada de la síntesis de péptidos de los peptidoglicanos que forman la pared celular. Las lincosamidas y los macrólidos también actúan a este nivel, pero su mecanismo de acción es diferente al anterior, ya que actúan inhibiendo la translocación bacteriana.

V.1.C.4.- Síntesis de ácidos nucleicos

Este grupo de antibióticos puede actuar sobre los ácidos nucleicos de distintas formas: pueden interferir en la replicación, interferir en la transcripción o inhibir la síntesis de sustancias indispensables para la célula bacteriana.

Dentro de este grupo destacamos las sulfamidas y trimetoprim, quinolonas, nitroimidazoles y nitrofuranos.

Estos antibióticos presentan cierta toxicidad para las células animales, ya que no son demasiado selectivos, y la mayoría de ellos son bactericidas [5].

V.1.D.- Clasificación de los antibióticos según su estructura química [5]

V.1.D.1.- Betalactámicos

Se llaman así debido a la existencia de un anillo betalactámico en la molécula de todos sus derivados. Constituyen el grupo más numeroso e importante en el tratamiento de enfermedades infecciosas, la mayoría actúan frente a un amplio espectro de bacterias, tienen carácter bactericida y, además, presentan pocos efectos adversos. Se divide en los siguientes grupos:

V.1.D.1.1.- Penicilinas: es un grupo amplio y homogéneo que tiene como característica fundamental inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana hidrolizando el anillo betalactámico, mediante la producción de betalactamasas. Está compuesto por los siguientes fármacos: penicilina G, penicilina V, amoxicilina, cloxacilina, ampicilina y meticilina.

Las penicilinas G y V son eficaces frente a bacterias de tipo Gram positivas. La penicilina G es de difícil absorción, mientras que la V se absorbe bien en el intestino debido a que resiste la inactivación gástrica.

La amoxicilina inhibe la acción de peptidasas y carboxipeptidasas impidiendo la síntesis de la pared celular bacteriana.

La cloxacilina tiene el mismo mecanismo de acción aunque es mucho más específica, ya que principalmente actúa frente a estafilococos productores de penicilinasas.

La ampicilina tiene un espectro mayor que los anteriores, siendo efectiva frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas.

V.1.D.1.2.- Cefalosporinas: al igual que el subgrupo anterior, actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana por la acción de las betalactamasas. Tienen un espectro muy similar al subgrupo anterior. Como característica especial destacamos que todos los fármacos de este grupo tienen capacidad para atravesar la barrera placentaria. Este subgrupo está formado por: cefalexina, cefuroxima, ceftiofur, cefoperazona y cefepima.

La cefalexina tiene un espectro de acción similar al anterior, pero además tiene actividad frente a estafilococos productores de penicilinasas.

La cefuroxima es de amplio espectro, aunque tiene mayor afinidad por las bacterias Gram negativas.

El ceftiofur actúa frente a bacterias de espectro Gram positivas y enterobacterias.

La cefoperazona es muy eficaz frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

La cefepima actúa contra *Staphylococcus spp.* y enterobacterias.

V.1.D.1.3.- Inhibidores de betalactamasas: este grupo tiene un modo de acción diferente a los anteriores, ya que son capaces de fijarse a las enzimas betalactamasas emitidas por las bacterias, modificando su estructura y consiguiendo su inactivación. Realizan un efecto sinérgico al emplearse con fármacos de los subgrupos anteriores (penicilinas y cefalosporinas). Este subgrupo lo forman: ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam.

V.1.D.1.4.- Carbapenémicos: presentan el mayor espectro de actividad conocido dentro del grupo de betalactámicos. Actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana por lo que son muy eficaces frente a bacterias de espectro Gram positivo, Gram negativo y bacterias anaerobias. En este grupo destacamos: imipenem, meropenem y ertapenem.

V.1.D.1.5.- Monobactámicos: al igual que el anterior subgrupo, actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, siendo efectivos frente a bacterias Gram negativas y bacterias anaerobias. En este grupo destacamos: aztreonam [14].

V.1.D.2.- Aminoglucósidos aminociclitoles [16, 17]

Están compuestos por aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un alcohol cíclico hexagonal con grupos amino. Este grupo de antibióticos, comúnmente conocido como aminoglucósidos, tiene una actividad antibacteriana sobre bacilos Gram negativos y micobacterias. Al tener efectos secundarios como nefrotoxicidad y ototoxicidad, hoy en día se intenta restringir su uso.

Los aminoglucósidos son bactericidas rápidos que inhiben la síntesis proteica bacteriana por acción directa sobre la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos, interfiriendo en el ARN_m y causando fallos en la lectura del código genético, lo que da lugar a una formación errónea o inexistente de proteínas que le conduce a su muerte. Los principales aminoglucósidos son: estreptomicina, gentamicina, neomicina, kanamicina, tobramicina y amikacina.

La estreptomicina puede utilizarse de manera combinada con la penicilina G para lograr un efecto sinérgico y reducir la resistencia a ambas sustancias.

La gentamicina es la única molécula de ese grupo que tiene uso sistémico y tópico, además si se combina con un betalactámico produce una cobertura de amplio espectro.

La neomicina está muy limitada a un uso tópico debido a que produce efectos tóxicos cuando se administra a nivel sistémico.

V.1.D.3.-Aminociclitoles no aminoglucósidos [17]

Es un grupo muy parecido al anterior, pero sin el componente aminoglucósido. Tiene efecto bacteriostático y su mecanismo de acción es inhibir la síntesis proteica bacteriana por interacción con la subunidad 30S del ribosoma. En este grupo destacamos: espectinomina.

V.1.D.4.- Lincosamidas

Grupo farmacológico compuesto por un aminoácido unido a un aminoazúcar. Actúan a nivel de los ribosomas de la bacteria, inhibiendo la síntesis proteica a nivel de la porción 50S. Son efectivos frente a cocos Gram positivos, anaerobios y micoplasmas. Destacamos en este grupo: lincomicina, clindamicina y pirlimicina.

La lincomicina es de origen natural, efectiva frente a bacterias Gram positivas aerobias y anaerobias, al igual que frente a actinomices, micoplasma y algunas especies de plasmodium.

La clindamicina se caracteriza por tener una mayor actividad antibacteriana y mejor absorción gastrointestinal, por lo que es el antibiótico más empleado de este grupo.

V.1.D.5.- Rifamicinas

Son fármacos bactericidas cuya función es inhibir la ARNpolimerasa dependiente del ADN (ácido desoxirribonucleico), consiguiendo interrumpir su actividad y suprimiendo la iniciación de las cadenas del ARN (ácido ribonucleico). Tienen acción frente a bacterias Gram positivas y micobacterias. Los fármacos más destacados de este grupo son: rifampicina, rifabutina y rifaximina.

V.1.D.6.- Polipéptidos

Grupo antibacteriano cuya acción principal es la desorganización y destrucción de la pared celular bacteriana. Dentro de este grupo destacamos los siguientes fármacos: bacitracina, colistina o polimixina E y polimixina B.

La bacitracina es un antibiótico bactericida con acción frente a bacterias Gram positivas.

V.1.D.7.- Glucopéptidos

Grupo de antibióticos bactericidas que actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana, siendo eficaces frente a cocos y bacilos Gram positivos, incluyendo a estafilococos y enterococos. En este grupo destacamos los siguientes fármacos: vancomicina, teicoplanina y avoparcina.

La vancomicina es el fármaco más utilizado de este grupo. Por su versatilidad es un fármaco de elección frente a bacterias resistentes a otros grupos antibióticos.

V.1.D.8.- Estreptograminas [18]

Antibióticos cuya acción principal se enfoca en las bacterias Gram positivas y actúan inhibiendo la síntesis de proteínas por unirse de forma irreversible a la subunidad ribosómica 50S. Tienen acción bactericida frente a estafilococos y estreptococos, y acción bacteriostática frente a enterococos. Dentro de este grupo diferenciamos dos tipos de moléculas: estreptogramina A y estreptogramina B.

La estreptogramina A inhibe la síntesis de proteínas por interferencia con la peptidiltransferasa, impidiendo la formación del enlace peptídico dentro de la cadena polipeptídica. En este grupo destaca la dalfopristina.

La estreptogramina B impide la formación del enlace peptídico evitando la elongación de la cadena polipeptídica. Destaca en este grupo la quinupristina.

Ambos fármacos se utilizan de manera conjunta debido a la sinergia demostrada frente a estreptococos y estafilococos, bacilos anaerobios Gram negativos o frente a *Clostridium perfringens*.

V.1.D.9.- Macrólidos [19]

Antibióticos bacteriostáticos con un anillo lactónico macrocíclico al que se unen diversos desoxiazúcares, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis proteica de las bacterias mediante el bloqueo de la porción 50S del ribosoma bacteriano. Poseen un amplio espectro de acción, de manera que tienen gran actividad frente a cocos aerobios y anaerobios, Gram positivos y Gram negativos. Dentro de este grupo destacan los siguientes fármacos: eritromicina, claritromicina, azitromicina, tilosina, espiramicina y tilmicosina.

V.1.D.10.- Fenicoles [19]

Grupo de fármacos obtenidos inicialmente del cultivo de *Streptomyces venezuelae*, aunque en la actualidad su obtención es sintética. Su principal mecanismo de acción es la unión a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, donde actúan inhibiendo la síntesis proteica. Actúan por igual frente a bacterias de espectro Gram positivas y Gram negativas. Se destacan las siguientes formas farmacológicas: cloranfenicol, florfenicol y tianfenicol.

V.1.D.11.- Tetraciclinas [19]

Son antibióticos cuya estructura química es tetracíclica, siendo su núcleo central el octahidronaftaceno. Tienen acción bacteriostática y su mecanismo principal de acción es la inhibición proteica mediante la adhesión a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. Este grupo es activo frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, *Rickettsias*, *Chlamydias* y protozoos. Los antibióticos más importantes de este grupo son: clortetraciclina, doxiciclina, oxitetraciclina y minociclina.

V.1.D.12.- Sulfamidas

Antibióticos de origen sintético con acción bacteriostática que actúan sobre bacterias en crecimiento, interfiriendo en la síntesis del ácido fólico necesario para que se puedan crear las bases púricas del ADN. Este grupo tiene actividad frente a bacterias Gram positivas y algunas Gram negativas, además de coccidios como *Toxoplasma gondii*. Los fármacos de este grupo generan una acción sinérgica al usarse en conjunto con las diaminopirimidinas. Entre los fármacos más importantes de este grupo destacamos: sulfanilamida, sulfadiazina, sulfatiazol y sulfametoxazol.

V.1.D.13.- Diaminopirimidinas

Al igual que las sulfamidas, el mecanismo de acción es interferir en la síntesis de ácidos nucleicos bloqueando la transformación de ácido fólico en ácido folínico, imprescindible para crear las bases pirimidínicas del ADN. Tienen un carácter sinérgico al utilizarse combinadas con las sulfamidas, debido a lo cual es bacteriostático frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas aerobias. En este grupo destacamos: trimetoprim.

V.1.D.14.- Quinolonas [19]

Grupo de gran actividad bactericida. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la ADN girasa y la topoisomerasa, enzimas necesarias para la replicación del ADN bacteriano. Son moléculas activas frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, destacando *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Chlamydophilas*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, algunos estafilococos y enterobacterias. Destacamos de este grupo los siguientes fármacos: enrofloxacino, ciprofloxacino, norfloxacino, marbofloxacino, danofloxacino y levofloxacino.

V.1.D.15.- Ionóforos

El mecanismo de acción de este grupo es la inhibición del crecimiento bacteriano mediante la alteración del flujo de electrolitos a través de la membrana bacteriana. Son activos frente a bacterias Gram positivas y algunos coccidios. En este grupo destacamos: monensina y salinomicina.

V.1.D.16.- Nitrofuranos

Son bactericidas de amplio espectro que actúan frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, así como frente a algunos protozoarios. Su efecto bactericida viene determinado por la capacidad de bloquear el ARN_m de la bacteria, consiguiendo con ello que no se puedan sintetizar las moléculas de ADN. Los principales nitrofuranos son: nitrofurazona y nitrofurantoína.

La nitrofurazona se emplea de manera tópica por su elevado grado de toxicidad cuando se administra por otras vías.

V.1.D.17.- Nitroimidazoles [20]

Son un grupo de profármacos que se activan en el interior de las bacterias dando lugar a un compuesto activo que es el que interfiere en el transporte de electrones, creando una disrupción del ADN bacteriano, lo que impide su replicación. Los fármacos de este grupo son efectivos frente a algunas bacterias, generalmente anaerobias, y protozoos. Destacamos de este grupo los siguientes fármacos: metronidazol y tinidazol.

V.2.- Antibióticos promotores del crecimiento

Según la OMS, se define agente promotor del crecimiento como “aquella sustancia distinta de los nutrientes de la ración que aumenta el ritmo del crecimiento y mejora el índice de conversión de los animales sanos y correctamente alimentados”.

Aunque existen otras sustancias capaces de promover el crecimiento de animales, las sustancias más comúnmente utilizadas para este fin han sido los antibióticos. Es decir, los antibióticos, además de utilizarse para la profilaxis de enfermedades infecciosas, se utilizan para mejorar ciertas fases de la producción en la cabaña ganadera, logrando así mejores resultados y una optimización de los recursos ganaderos [13].

Los antibióticos como promotores del crecimiento en los animales comenzaron a emplearse desde la década de 1940, ya que se comprobó que el uso de los mismos a bajas dosis aumentaba el crecimiento de dichos animales, mejorando su índice de crecimiento y, por tanto, disminuyendo el período de cebo de los mismos. Estas sustancias son aplicables a todo tipo de ganado de producción.

Los antibióticos se incluyen mezclados en el pienso utilizado habitualmente a bajas concentraciones (entre 2,5 y 125 mg/kg) dependiendo del antibiótico empleado y de la especie tratada [13].

El uso de antibióticos como promotores del crecimiento en Europa sufrió una evolución legislativa que dependía directamente de las políticas comunitarias existentes en ese momento. Se pueden establecer tres fases diferenciadas dentro de la legislación.

La primera fase abarca desde el final de la Segunda Guerra Mundial (1945) hasta la firma del Acta Única Europea (AUE) en el año 1986, momento en el que España pasó a ser integrante de la Comunidad Económica Europea. Después de la Segunda Guerra Mundial, con Europa devastada y con la población desabastecida de alimentos, se estableció la formalización de la Política Agraria Común (PAC) en el año 1960, cuyo objetivo fue el abastecimiento rápido de productos básicos para la población al menor coste posible. Por ello se empezaron a autorizar y suministrar sustancias promotoras, generalmente hormonas, usadas sin control y que fueron categorizadas y reguladas en el año 1980. Estas sustancias promotoras se dividen en tres grupos [21]:

- Grupo 1: antibióticos y quimioterápicos. En particular los que actúan sobre la microbiota intestinal.

- Grupo 2: ionóforos. Grupo de antibióticos utilizados para facilitar la fermentación ruminal y con ello el aprovechamiento de nutrientes.

- Grupo 3: anabólicos. En este grupo se incluyen el resto de agentes químicos que interfieren en el metabolismo.

En los años 80 en Europa había un exceso de producción y mediante la PAC se comenzaron a reducir los excedentes para no desestabilizar el mercado. Una de estas medidas fue la supresión del uso de muchos promotores del crecimiento.

En la segunda fase que abarca desde el año 1980 al 1996, se configuró la creación de un mercado único europeo, introduciendo nuevas políticas restrictivas y sanitarias. La comisión del *Codex Alimentarius* resultó tener cada vez más influencia en materia de seguridad alimentaria y prohibió cualquier uso de los anabolizantes como promotores del crecimiento en el año 1992.

El tercer periodo abarca desde el año 1996 al 2015. Fue un periodo de grandes negociaciones, principalmente por la modificación de la legislación europea que excluía a terceros países como Estados Unidos, Canadá y los países de América latina, que exportaban hasta el momento carne congelada a Europa y que en este periodo dejaron de hacerlo por no aplicar la normativa vigente con respecto a los promotores del crecimiento [22].

En la UE se prohibió el uso de antibióticos como promotores del crecimiento en animales de consumo humano en 2006, sin embargo, a pesar de los esfuerzos de la OMS para prohibirlo en todo el mundo, todavía existen países en los que su empleo aún está legalizado [23].

V.2.1.- Mecanismos de acción y efectos de los antibióticos utilizados como promotores del crecimiento [13]

V.2.1.1.- Supresión de bacterias que producen toxinas específicas

Aunque a pequeñas dosis, la toma de antibióticos en el pienso hace que los agentes antibacterianos puedan controlar a los microorganismos bacterianos y la liberación de sus toxinas, las cuales pueden generar modificaciones y daños a nivel de la mucosa intestinal.

En un estudio realizado por Solomon y col. en el año 1991 [24], se llegó a la conclusión que las vellosidades intestinales de los animales medicados y libres de patógenos son diferentes estructuralmente a las vellosidades intestinales de los animales que no fueron sometidos a ningún tratamiento con antibióticos (grupo control). La explicación a este estudio es que debido a que muchos de los antibióticos utilizados como promotores del crecimiento limitan la actividad de un gran número de bacterias propias de la flora intestinal, evitan que dichas bacterias se adhieran al epitelio y, por tanto, se evita la liberación de toxinas de las citadas bacterias.

V.2.1.2.- Ahorro de nutrientes alimentarios

Los antibióticos promotores del crecimiento controlan el número de bacterias existentes en el tracto gastrointestinal y su metabolismo, en especial el de la urea y el de los aminoácidos, sustancias que se aprovechan para la digestión, permitiendo además que haya una mayor cantidad de nutrientes disponibles para su absorción.

Visek, en el año 1978 [25], y Kirchgesser y col., en el año 1995 [26], demostraron que los antibióticos utilizados como promotores del crecimiento poseen efectos específicos sobre las necesidades de la glucosa, previniendo la formación de ácido láctico, y de algunos aminoácidos, evitando la producción de aminas tóxicas como la putrescina y la cadaverina en el ciego.

Se ha demostrado que antibióticos ionóforos, como la monensina, aumentan la eficacia de la fermentación bacteriana, lo que da lugar a un incremento de producción de ácido propiónico y de gas metano, que van a provocar un incremento en la ganancia diaria de peso [27].

V.2.1.3.- Respuesta inmune

“En los animales en crecimiento cualquier proceso infeccioso es una forma común de estrés” [13]. Este estrés se pone de manifiesto por una disminución del crecimiento del animal.

La relación entre citoquinas, estrés inmunológico y el crecimiento es compleja y han de estar en perfecto equilibrio para que el animal aumente su peso manteniendo intacta su salud.

Las citoquinas son moléculas mediadoras de muchas reacciones hormonales, estando generalmente relacionadas con el estrés. Estas citoquinas inducen varias hormonas, entre las que se encuentran la hormona liberadora de corticotrofina, prostaglandinas, insulina, glucagón y corticoesteroides [28]. “La liberación de hormona liberadora de la corticotrofina y corticoesteroides tienen un efecto catabólico reduciendo la masa de tejido muscular” [13], lo cual va totalmente en contra del principio de la producción ganadera, a peor calidad de músculo peor calidad de la canal.

La activación del sistema inmune produce una liberación de prostaglandinas que modula la respuesta del organismo en situación de infección y/o inflamación produciendo en el organismo numerosas modificaciones a nivel del tránsito digestivo lo que conlleva además de a un cuadro de dolor y malestar, que impedirá la ingestión, y llevará a una disminución del apetito. Es por ello que este sistema inmune puede verse afectado por los aditivos alimentarios con actividad antibacteriana e interfiere con el crecimiento del animal [13].

V.3.- Residuos de antibióticos

Cuando se administran antibióticos a un animal, tanto la molécula activa como sus metabolitos pueden permanecer en el animal durante un largo periodo de tiempo hasta que finalmente son eliminados. El consumo de productos alimenticios obtenidos a partir de animales que contienen dichos residuos de antibióticos puede producir los mismos efectos perjudiciales que si dicho antibiótico se administrase de forma directa. Entre dichos efectos perjudiciales se encuentra la capacidad de desarrollar resistencias bacterianas [29].

Para garantizar que los alimentos procedentes de los animales que han sido tratados con antibióticos no contengan residuos que puedan suponer algún riesgo para los consumidores, es necesario fijar un tiempo de espera (o tiempo de supresión) suficiente, es decir, el tiempo que se deja tras administrar el antibiótico al animal para que los residuos estén por debajo del límite máximo de residuos (LMR), para que el propio animal o sus productos puedan ser destinados al consumo humano.

“El contenido de residuos resultante de la utilización de un medicamento veterinario legalmente autorizado en la UE y considerado como admisible desde el punto de vista de la seguridad del consumidor en un producto alimenticio” es lo que se conoce como LMR [30]. Para la fijación de estos límites han de seguirse dos pasos [13]:

- Identificar el residuo marcador, sabiendo cómo se transforma el antibiótico y determinando sus concentraciones en función del tiempo en los tejidos de los animales.
- Determinar el tejido diana, es decir, aquel que presenta mayor afinidad por el fármaco y con más lenta eliminación.

La Comisión del Codex Alimentarius ha realizado un listado (actualizado en la 38ª Sesión de la Comisión en julio de 2015) con los LMR y las recomendaciones sobre la gestión de riesgos para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos, en la que se identifica el fármaco implicado, la especie animal en la que se aplica, el tejido diana del animal y el LMR permitido [31].

V.4.- Resistencia bacteriana

Aunque hemos destacado las aplicaciones positivas del uso de antibióticos como promotores del crecimiento, también hay que resaltar la faceta negativa de un uso continuado con estos fármacos, que no es otra que el incremento de la resistencia bacteriana a los antibióticos.

Se describe la resistencia bacteriana como la capacidad que tienen las bacterias de impedir que los antibióticos actúen contra ellas. En consecuencia, los tratamientos habituales se vuelven ineficaces y las infecciones persisten y pueden transmitirse de unos a otros [32].

En los últimos años se ha producido un incremento de la resistencia bacteriana a los antibióticos, aunque el desarrollo de estas resistencias existía incluso antes de que los antibióticos fueran introducidos en la sociedad. Esto es debido a que la mayoría de los antibióticos utilizados clínicamente son producidos por microorganismos del medio ambiente. Solo unos pocos años después de que las compañías farmacéuticas comenzaran la producción en masa de la penicilina, empezaron a surgir bacterias resistentes. La producción de penicilinas se descubrió por primera vez en *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* en la década de 1940 [33]. Esta resistencia ha estado unida al desarrollo de los antibióticos desde el descubrimiento de éstos. La resistencia a múltiples antibióticos se ha desarrollado para muchos patógenos comunes, como los estafilococos y los neumococos, y el problema de la resistencia aumenta constantemente en todo el

mundo, especialmente en los países en desarrollo donde los antibióticos de segunda y tercera línea no están disponibles [34].

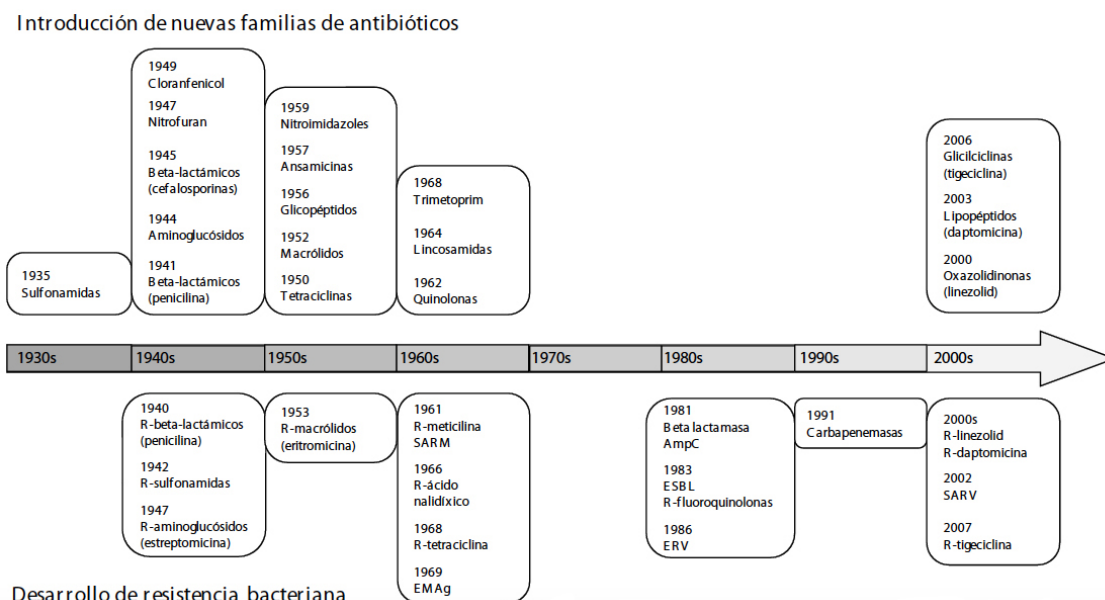


Figura V.1. Introducción de nuevas familias de antibióticos y desarrollo de las resistencias bacterianas (R) a los mismos. BLSS: betalactamasas de espectro extendido; ERV: enterococos resistentes a vancomicina; EMAG: enzimas modificantes de aminoglicósidos; SARM: *S. Aureus* resistente a metilicina; SARV: *S. Aureus* resistente a vancomicina. Fuente: imagen obtenida de Torres Manrique C [6].

La industria farmacéutica ha ido modificando la estructura química de los antibióticos, buscando nuevas moléculas que fueran efectivas frente a bacterias que ya habían desarrollado resistencia frente a moléculas anteriores. Sin embargo, con la consecución de nuevas moléculas activas y eficaces durante algunos años, las bacterias tenían la capacidad de desarrollar nuevos mecanismos de resistencias, por lo que podemos decir que la “batalla” entre antibiótico y bacteria casi siempre la han ganado las bacterias [6].

Las bacterias son capaces de alterar sus defensas, consiguiendo ser más activas y resistentes, llegando a crear en muchas ocasiones un “resistoma antibiótico”. El resistoma es una estructura que incluye todas las formas de resistencia y elementos precursores. Esta estructura no es exclusiva de bacterias patógenas, sino que puede incluir todas las

bacterias y genes que sirven como precursores para la resistencia. Esto ha sido comprobado mediante la secuenciación de los genomas de muchas bacterias comprobando que los genes de resistencia a los antibióticos se encuentran en prácticamente todas las bacterias secuenciadas [35]. Es por ello que debemos empezar a ver la resistencia bacteriana como un conjunto de dispositivos de resistencia y, por lo tanto, como una capacidad defensiva que va más allá del simple tratamiento clínico. Aunque el suelo es el principal reservorio de la resistencia bacteriana, desde la perspectiva evolutiva, la microbiota que coloniza el organismo de los animales contiene el resistoma de mayor accesibilidad para las bacterias patógenas [36] (figura 2). No obstante, los antibióticos también tienen un efecto secundario, indeseado, ya que actúan ejerciendo una presión selectiva sobre las bacterias que componen la microbiota de personas y animales favoreciendo la selección de bacterias resistentes.

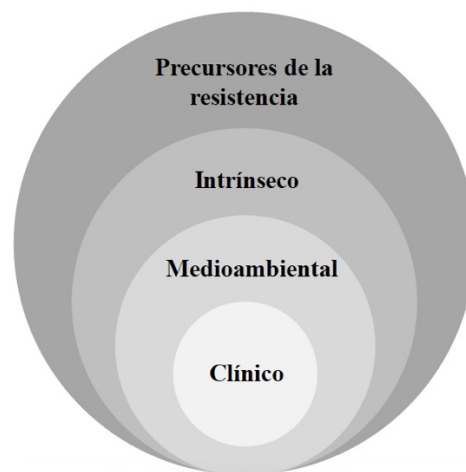


Figura V.2. Ejemplo de resistoma antibiótico. Fuente: imagen modificada del libro ‘*Antimicrobial Resistance in the Environment*’ [37].

Los animales y humanos además de por sus propias células, están constituidos por una gran cantidad de microorganismos, entre los que destacan un gran número de bacterias, que interaccionan con nuestras células, haciéndose necesarias para el equilibrio y buen estado de salud de los individuos. A este grupo de organismos que conviven e interactúan con las células se le denomina “microbioma”. Esta simbiosis generada entre bacterias y células se eleva con el consumo de antibióticos, en especial por vía oral, dando

lugar a efectos indeseados y a la proliferación de bacterias resistentes que modifican todo el equilibrio generado por el microbioma [6].

V.4.1.- Mecanismos de resistencia bacteriana

Los antibióticos necesitan alcanzar su diana de acción, en una concentración suficiente durante el tiempo preciso, para poder inhibir el crecimiento o causar la muerte bacteriana. Las bacterias, por su parte, intentan modificar sus mecanismos generales para evitar que los antibióticos ejerzan su acción. Los mecanismos más comunes de esta adaptación son:

V.4.1.1.- Inactivación enzimática de los antibióticos

Algunas bacterias tienen la capacidad de elaborar enzimas cuya función es inactivar los mecanismos de acción de los antibióticos. Un ejemplo de ello son las enzimas betalactamasas que neutralizan la acción de las moléculas antibióticas que actúan inhibiendo el anillo betalactámico, como las penicilinas. Este es el único mecanismo bacteriano que consigue inactivar el efecto del antibiótico [5].

V.4.1.2.- Impermeabilidad de la membrana o de la pared celular

Es la capacidad que presentan ciertas bacterias para modificar su membrana o su pared celular, evitando así la acción del fármaco. Por ejemplo modificando o cerrando las porinas existentes se limita la capacidad de acción de ciertos antibióticos [5].

V.4.1.3.- Expulsión por mecanismos activos del antibiótico

Es la capacidad de eliminar varios tipos o familias de antibióticos, ocurre de forma activa gracias a la energía de los protones derivada del potencial electroquímico a uno y otro lado de la membrana citoplasmática o por un sistema basado en el metabolismo del ATP (adenosín trifosfato).

Los transportadores que permiten este mecanismo están regulados, unas veces por el ADN cromosómico de la bacteria, otras por el ADN plasmídico y en ocasiones por ambos ADN. Además, la coexistencia de alteraciones en las porinas junto a un sistema eficaz de expulsión activa eleva el grado de resistencia a los antibióticos.

V.4.1.4.- Modificación de la diana del antibiótico en la bacteria

Las bacterias mediante mutaciones en el ADN o modificaciones en las enzimas liberadas, alteran la afinidad del receptor por la molécula del antibiótico, dando lugar a tratamientos no eficaces, que se prolongan en el tiempo y aumentan el riesgo de aparición de nuevas resistencias [5,6].

V.4.2.- Propagación de la resistencia bacteriana

Algunas cepas bacterianas muestran en la actualidad resistencia a los principales tipos de antibióticos, haciéndose cada vez más difícil su tratamiento. Las bacterias patógenas pueden adquirir resistencia mediante dos vías: una vertical y otra horizontal. La primera se consigue mediante la acumulación de cambios genéticos durante el proceso natural de replicación del genoma, mientras que la segunda lo hace mediante la transmisión de genes de resistencia entre microorganismos.

La transmisión vertical es un proceso evolutivo por el que las bacterias, mediante fallos en su replicación, son capaces de modificar su genética desarrollando una nueva bacteria con condiciones diferentes a sus antecesores. Dicho proceso se prolonga en el tiempo y se estima que ocurre en una de cada mil millones de bacterias (1/1000.000.000).

Por el contrario, en la transmisión horizontal, se transfiere material genético de otra bacteria que no es su progenitora. La adquisición de nuevos fragmentos de ADN para modificar los genes originales se consigue por medio de tres mecanismos: transformación, transducción y conjugación (figura 3).

a) Transformación: proceso por el cual las células bacterianas absorben restos de ADN de bacterias muertas y lo insertan en un genoma de una bacteria viva.

b) Transducción: consiste en la transferencia de material genético a través de virus bacteriófagos. Los virus infectan bacterias introduciendo su ADN en el genoma bacteriano donde la información genética permanece inserta en el ADN bacteriano durante las siguientes generaciones.

c) Conjugación: consiste en la formación por parte de los plásmidos de formaciones pilosas, denominadas pilis, que sobresalen de la bacteria donante y penetran en la membrana de la bacteria receptora, transfiriendo a través de dichos pilis los plásmidos conjugativos y todas las funciones que codifican [36].

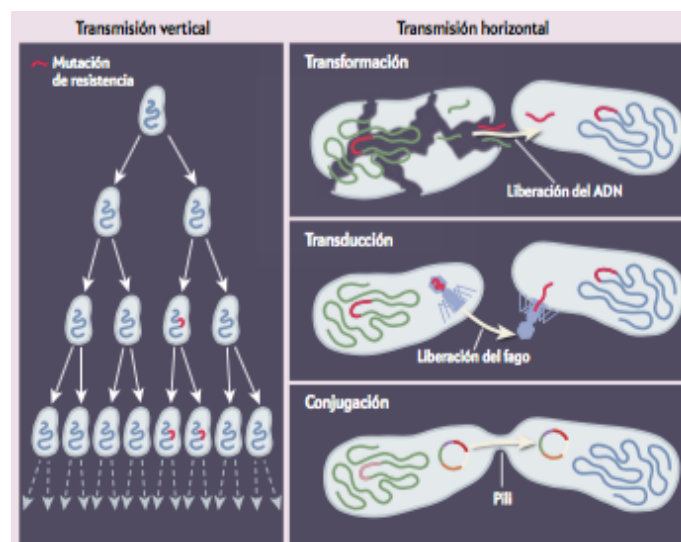


Figura V.3. Propagación de genes de resistencia bacteriana. Fuente: imagen obtenida de Dantas G y Sommer MOA [36].

Están descritos una serie de factores de riesgo que pueden propagar las resistencias bacterianas, como son la denominada presión selectiva, los factores de población y los factores de individuales.

Se entiende por presión selectiva el producto de la dosis de exposición y el tiempo de exposición del antibiótico [13]. El uso continuado de antibióticos a dosis inhibitorias, generalmente por fármacos administrados por vía oral o como promotores del crecimiento durante largos periodos de tiempo, pueden alterar el balance entre cepas resistentes y cepas susceptibles de la flora normal.

Factores de población: la propagación de genes de resistencia entre la microbiota de diferentes individuos depende del número de contactos directos o indirectos entre las bacterias de los individuos [13]. Otros factores como la alimentación, el manejo, la temperatura y la humedad pueden ser decisivos sobre la composición de la población bacteriana.

Factores individuales: la transferencia de resistencias entre bacterias suele ser mayor en el intestino de animales jóvenes que en adultos. Esto es debido a una mayor adhesión y menor competición de la microflora intestinal presente, además de la combinación de especies bacterianas y fármacos antibacterianos específicos [13].

V.4.3.- Mecanismos de transferencia de la resistencia bacteriana

V.4.3.1.- Plásmidos

Son porciones circulares de ADN extracromosómico que pueden tener una codificación concreta de resistencia a un antibiótico. En el caso de que consigan codificar dichas resistencias son denominados plásmidos R. Estos plásmidos tienen la capacidad de autorreplicarse siendo ajenos al ADN cromosómico. Es así como consiguen generar las mejoras necesarias para la supervivencia bacteriana, sin ser imprescindible para la misma.

Esta información obtenida gracias a la autorreplicación, puede ser transferida entre bacterias del mismo género o incluso entre bacterias de género diferente. Además de poder ser transferidas a otras bacterias, existen virus que también son capaces de incorporar dicha información y posteriormente transferirlo a otra bacteria [5].

V.4.3.2.- Transposones

Son cadenas cortas de ADN que pueden moverse a diferentes partes del genoma bacteriano y son capaces de integrarse con mucha facilidad en otras cadenas de ADN diferentes de su lugar de origen. No son autorreplicantes, por lo que para replicarse necesitan mantenerse dentro de una estructura que sí lo sea.

La multirresistencia en las bacterias ocurre cuando uno o varios de estos transposones que codifican resistencias a varios agentes antibióticos se introducen en un mismo plásmido y, por transferencia a otra bacteria receptora, modifica la capacidad de resistencia de dicha bacteria [5].

V.4.3.3.- Integrones y casetes genéticos

Están formados por tres regiones, dos invariables y una central con capacidad para variar, siendo la portadora del casete que incluye un gen y un sitio recombinante. Existen más de cuarenta casetes y la mayoría portan resistencia genética frente a los antibióticos y que son de carácter transmisible [38].

El mecanismo de acción de los integrones y casetes es similar al de los transposones, siendo capaces de recombinarse en un sitio específico y codificar la resistencia a un solo antibiótico [5].

V.5.-Bacterias resistentes en medicina veterinaria

En la clínica veterinaria existen casos contrastados de bacterias que muestran resistencia a ciertas moléculas antibióticas como es el caso del género *Salmonella*, *Escherichia coli* y *Campylobacter*, que también pueden afectar a humanos [6]. Este grupo de bacterias representa un gran riesgo de contaminación por la facilidad con la que intercambian el material genético y por ello crean resistencias hacia los medicamentos antibióticos.

No hay que obviar que el uso masivo de antibióticos, en especial los antibióticos usados como promotores el crecimiento, han sido utilizados de manera irracional y descontrolada haciendo caso omiso a la posología, tiempo de administración, indicaciones, etcétera. Con el paso del tiempo, cepas resistentes de *Escherichia coli* han sido capaces de adaptarse a la acción biocida de estos medicamentos, adquiriendo esta información en su ADN y transmitiéndola al resto de bacterias que conviven en la flora intestinal.

En general, cuando se administran antibióticos durante cortos periodos de tiempo y que resultan ineficaces, suele producirse una eliminación de cepas saprófitas y una enorme predominancia de cepas resistentes, lo que genera una producción de bacterias resistentes hasta el momento en que cesa el tratamiento, momento en el que la flora saprófita es capaz de crecer y estabilizar su población de nuevo.

Recientemente la OMS ha elaborado un listado, por orden de prioridad, de las bacterias para las que se necesitan de manera urgente nuevos antibióticos para combatir el creciente problema mundial de resistencia a los antibióticos en la salud humana. Dicha lista se elaboró y publicó con el fin de orientar y promover las líneas de investigación y desarrollo de nuevos antibióticos. La resistencia a los antibióticos va en aumento, destacando la resistencia a múltiples antibióticos que presentan hoy día las bacterias Gram negativas, y se están agotando de forma rápida las opciones terapéuticas, lo cual dará

lugar en un corto espacio de tiempo a la falta de nuevos antibióticos para combatir estas bacterias. Esta lista está organizada por categorías, de mayor a menor riesgo [39].

Prioridad 1: Crítica

- *Acinetobacter baumannii*: resistente a los carbapenémicos
- *Pseudomonas aeruginosa*: resistente a los carbapenémicos
- *Enterobacteriaceae*: resistentes a los carbapenémicos, productoras de ESBL (betalactamasas de espectro extendido)

Prioridad 2: Elevada

- *Enterococcus faecium*: resistente a la vancomicina
- *Staphylococcus aureus*: resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina
- *Helicobacter pylori*: resistente a la claritromicina
- *Campylobacter spp*: resistente a las fluoroquinolonas
- *Salmonellae*: resistentes a las fluoroquinolonas
- *Neisseria gonorrhoeae*: resistente a las cefalosporinas y fluoroquinolonas

Prioridad 3: Media

- *Streptococcus pneumoniae*: sin sensibilidad a la penicilina
- *Haemophilus influenzae*: resistente a la ampicilina
- *Shigella spp.*: resistente a las fluoroquinolonas.

Extrapolando esta lista de la OMS a la clínica veterinaria, se podría decir que se debería evitar administrar principalmente carbapenémicos y cefalosporinas a los animales de consumo humano, para evitar que se creen nuevas resistencias a los mismos.

VI. REFLEXIÓN CRÍTICA

Hasta el momento, por el mal uso de antibióticos, se ha generado una gran capacidad de resistencia en las bacterias, principalmente las de actividad patógena, que en muchos casos está marcando los aspectos económicos-sanitarios de nuestra sociedad, una sociedad cada vez más globalizada y con capacidad de relación entre cualquier país del mundo, lo que puede llegar a agravar aún más este problema.

En los últimos años se está tratando de llegar a acuerdos con respecto al uso indiscriminado de los antibióticos en los animales de consumo humano, ya que se considera de vital importancia poner freno a la continua aparición de resistencias bacterianas que pudieran afectar a los humanos al ingerir carnes de estos animales.

En un intento de controlar y limitar este problema, la OMS en su 68ª Asamblea Mundial de la Salud celebrada en el año 2015, aprobó un “Plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos” [40], en el que se incluye la resistencia a los antibióticos, con el fin de garantizar la prevención y el tratamiento de las enfermedades infecciosas con antibióticos eficaces, seguros y de alta calidad y que se usen de un modo responsable.

Este Plan establece cinco objetivos estratégicos a tener en cuenta:

- Mejorar la concienciación y la comprensión con respecto a la resistencia a los antimicrobianos
- Reforzar los conocimientos a través de la vigilancia y la investigación
- Reducir la incidencia de las infecciones
- Utilizar de forma óptima los agentes microbianos
- Preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países, y aumentar la inversión en nuevos medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones

Estas son las directrices marcadas a nivel internacional por la OMS. ¿Pero cómo se gestionan estas directrices en el marco europeo? ¿Qué organismo/s tienen la competencia para regular y legislar? Evidentemente son preguntas de difícil respuesta y más aún que sean coincidentes todos los países.

Entre los organismos más destacados se encuentra la EMA (Agencia Europea del Medicamento) cuya función es garantizar la evaluación científica, la supervisión y el seguimiento de la seguridad de los medicamentos de uso humano y veterinario dentro de la UE [41] (figura 4).



Figura VI.1. Países de la UE que presentan un plan de acción frente a resistencias antibióticas.

Esta Agencia coopera estrechamente con los reguladores nacionales de cada país perteneciente a la UE, que en caso de España en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios que se encarga de las siguientes funciones en acuerdo con las directrices marcadas por la EMA [42]:

- Evaluar y autorizar medicamentos de uso humano y veterinario

- Autorizar ensayos clínicos para nuevos medicamentos y productos sanitarios
- Controlar la seguridad y eficacia de los medicamentos una vez comercializados y el control de su calidad
- Certificar, controlar y vigilar los productos sanitarios
- Informar a los ciudadanos y profesionales sanitarios de todo lo que tenga que ver con los medicamentos

En lo concerniente a la resistencia a los antibióticos y en la línea de la OMS y la EMA, la AEMPS a través de su “Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos” sugiere unas líneas estratégicas a seguir:

- Vigilancia del consumo de antibióticos y las resistencias bacterianas
- Controlar las resistencias bacterianas
- Identificar e impulsar medidas alternativas y/o complementarias de prevención y tratamiento
- Definir las prioridades en materia de investigación
- Formación e información a los profesionales sanitarios
- Comunicación y sensibilización de la población en su conjunto y de subgrupos de población [43].

Además de organismos nacionales como la AEMPS, existen otros organismos que mantienen una estrecha colaboración con esta agencia y que están relacionados directamente con el sector industrial farmacológico como es el caso de Veterindustria, que es la Asociación Empresarial Española de la Industria de Sanidad y Nutrición animal que cuenta entre sus asociados con más del 90% de los laboratorios del mercado y que desde su posición tiene la posibilidad de un mayor control de los productos que están en el mercado además de toda la información bibliográfica sobre estudios que cada laboratorio lleva a cabo. Por otro lado, tienen mayor cercanía con los profesionales sanitarios y veterinarios que a fin de cuenta son los responsables últimos del uso

responsable de los productos sanitarios y en especial de los medicamentos utilizados, además de dar formación sobre la mejor manera de utilizar los antibióticos en los animales [44].

Para conseguir el objetivo de disminuir la resistencia a antibióticos se pueden adoptar varias acciones. La primera es intentar reducir el consumo total de antibióticos a través del uso de fármacos cuya concentración nos permita utilizar una sola dosis disminuyendo el tiempo o periodo de exposición. Según un estudio realizado por Vilalta y col. en el año 2010 [45], utilizar una única dosis a mayor concentración (8 mg/kg) de marbofloxacino (Forcyl® swine) consigue tener una acción similar a la obtenida con un tratamiento convencional durante tres días (2 mg/kg/día), con la gran diferencia que al suministrar una alta concentración, ésta sobrepasa el área de riesgo en el que las bacterias son capaces de mutar y por tanto de crear resistencia, teniendo el fármaco la capacidad funcional intacta y con la ventaja de manejar solamente una única dosis (figura 5). Este estudio se realizó para observar la eficacia frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas llegando a la conclusión de que el análisis PK/PD (farmacocinético/farmacodinámico) y las simulaciones de Monte Carlo son técnicas muy valiosas para maximizar el resultado favorable de una terapia, pero se necesitan estudios adicionales.

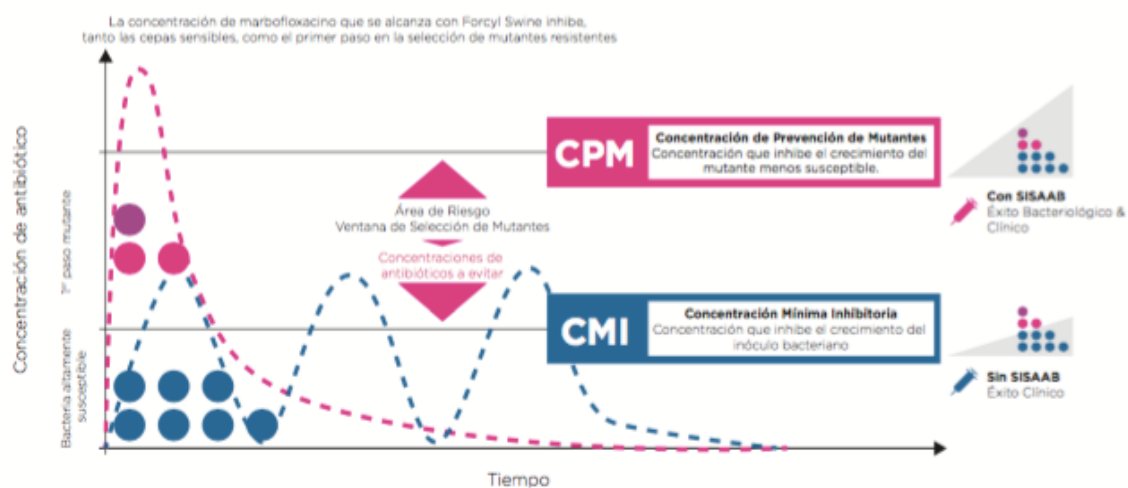


Figura VI.2. Estudio de actuación del Forcyl® swine (marbofloxacino).). CPM: concentración de prevención de mutantes; CMI: concentración mínima inhibitoria; SISAAB: dosis única de un antibiótico de corta acción. Fuente: imagen cedida por R. Santamaría de Laboratorios Vetoquinol. Fuente: imagen cedida por R. Santamaría de Laboratorios Vetoquinol.

En esta figura se observa como una sola aplicación de marbofloxacino a 8 mg/kg consigue una concentración eficaz frente a los microorganismos patógenos contra los que actúa y además contra los organismos patógenos con capacidad de mutación.

La segunda acción para disminuir la resistencia es utilizar de manera apropiada estos antibióticos para que su efecto sea óptimo, para lo cual se necesita mejorar la rapidez y la calidad del diagnóstico con el fin de conocer la sensibilidad bacteriana y cuál es el fármaco de mejor efectividad/precio que podamos utilizar para el tratamiento. Esta solución a día de hoy es viable, aunque costosa sobre todo en tiempo, ya que en numerosas ocasiones no se cuenta con el tiempo necesario para realizar un antibiograma.

La tercera acción es tratar de prevenir ciertas enfermedades mediante la toma de muestra, aislamiento de la cepa patógena que genera el proceso infeccioso y la creación de vacunas capaces de proteger a la cabaña ganadera frente al patógeno que causa la enfermedad. Se está promoviendo cada vez más el uso de autovacunas, se trata de preparados elaborados a partir de cepas aisladas de uno o varios individuos enfermos y que son aplicados a animales de una explotación en la que se ha producido esa infección o incluso en un área geográfica concreta [46].

Otras alternativas que se están empleando en la actualidad en la elaboración de piensos y que pueden contribuir al mantenimiento de una buena salud animal son:

El uso de prebióticos para favorecer la microbiota natural del animal y el uso de probióticos para mejorar el equilibrio de la propia microbiota, que se está llevando a cabo mejorando la digestión de los animales, estimulando la inmunidad y con ello aumentando y mejorando la resistencia a procesos infecciosos intestinales [46].

Los acidificantes son otra alternativa eficaz para reducir el número de microorganismos patógenos en el tránsito intestinal, ya que este tipo de bacterias suelen ejercer su efecto patógeno en un determinado rango de pH, generalmente básico, y al acidificar el medio hace que limiten su acción o incluso que no ejerzan ningún tipo de acción patógena, reduciendo notablemente la carga microbiana patógena en el tracto gastrointestinal [47].

Otra de las alternativas empleadas para mejorar la flora bacteriana y así sustituir el uso de antibióticos como promotores del crecimiento es el uso de aceites esenciales, los denominados nutraceuticos, formas farmacológicas que tienen la capacidad de limitar la acción de muchas bacterias patógenas insertándose en la membrana lipídica bacteriana y favoreciendo una modificación estructural de la misma, consiguiendo la pérdida de la estabilidad funcional. Kim y col. [48] comprobaron que el carvacrol, así como el eugenol y el geraniol, también tenían un efecto limitante frente a *E.coli*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* y *Bacillus cereus*. Cosentino y col. [49] demostraron que el alfa-Terpineol y el thymol tenían efectos limitantes ante gran parte de las bacterias anteriormente citadas [50].

Hoy por hoy, estas son las alternativas, a la espera de un desarrollo en la ingeniería farmacológica que trate de mejorar los resultados en la “guerra” contra las bacterias patógenas y que no representen un peligro a medio-largo plazo para el desarrollo de nuevas formas de resistencia por parte de las bacterias. Entre las opciones con mayor viabilidad en un futuro podemos destacar:

- Uso de bacteriófagos modificados: moléculas de ADN o ARN capaces de “parasitar” y destruir las bacterias replicando su información genética y bloqueando la replicación y formación de proteínas de la propia bacteria. Actualmente se están desarrollando “cócteles” comerciales para aplicación en medicina y en veterinaria que tienen una alta especificidad, acción letal y directa, no son tóxicas para el organismo que las alberga y en un principio no hay registradas ninguna aparición de bacterias resistentes [51].

- Uso de vacunas de nueva generación: creadas a partir de subunidades de proteínas procedentes del microorganismo en cuestión, por lo que se elimina el riesgo que se mantiene con las vacunas actuales. Además de interactuar con el microorganismo adicionando parte de él o eliminándolas, podemos incorporar proteínas de interés inmunológico para potenciar la respuesta inmune, tanto celular como humoral, para que esta sea más intensa y duradera, lo que nos permite no tener que administrar dosis de recuerdo en poco tiempo desde la primera administración de la vacuna [52].

VII. CONCLUSIONES

PRIMERA- Los tratamientos antibióticos administrados a los animales de abasto durante largos periodos de tiempo, ya sea para prevenir o curar enfermedades o a dosis subterapéuticas como promotores del crecimiento, dan lugar a la aparición de resistencias a los mismos, que pueden ser transmitidas a la especie humana. Destacan el grupo de los carbapenémicos y las cefalosporinas.

SEGUNDA- Las bacterias tienen la capacidad de adaptarse a los mecanismos de acción de los antibióticos, generando resistencias que transmiten de diferentes maneras y que hace que la población bacteriana que convive con esta primera bacteria resistente tenga la capacidad de hacerse resistente a dichos antibióticos. Entre las bacterias con mayor capacidad de resistencia a antibióticos destacan *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y la familia *Enterobacteriaceae*.

TERCERA- Es de vital importancia que los organismos y agencias europeas y mundiales se tomen en serio el problema de las resistencias a los antibióticos de los animales de consumo humano y legislen, controlen, vigilen y conciencen de todos los riesgos y peligros existentes para la salud pública y la sanidad animal.

CUARTA- Se deben potenciar nuevas líneas de investigación y desarrollo de nuevos antibióticos con mecanismos de acción diferentes para tratar de prevenir la multiresistencia bacteriana, además del desarrollo de nuevas técnicas para la detección temprana de bacterias resistentes a los antibióticos para tratar de controlar las infecciones producidas por estas bacterias.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Bogialli S, Di Corcia A. (2009). Recent applications of liquid chromatography-mass spectrometry to residue analysis of antimicrobials in food of animal origin. *Anal Bioanal Chem.* 395(4), 947-966.
- [2] Spellberg B, Hansen GR, Kar A, Cordova CD, Price LB, Johnson JR. (2016). Antibiotic Resistance in Humans and Animals. *National Academy of Medicine.* 1-15.
- [3] WHO (2018). Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antimicrobianos>. Última consulta 11/10/2018.
- [4] OIE (2016). Organización Mundial de Sanidad Animal. Boletín de la OIE N° 2016-3. Combatir la resistencia a los antimicrobianos, un compromiso a largo plazo. http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Publications_%26_Documentation/docs/pdf/bulletin/Bull_2016-3-ESP.pdf
- [5] Errecalde JO. (2004). Uso de antimicrobianos en animales de consumo, incidencia del desarrollo de resistencias en salud pública. *FAO Producción y Sanidad Animal.* Roma.
- [6] Torres Manrique C. (2012). La resistencia bacteriana a los antibióticos, siete décadas después de Fleming. Discurso de recepción académica de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza.
- [7] Fajardo-Zapata AL, Méndez-Casallas FJ, Molina LH. (2011). Residuos de fármacos anabolizantes en carnes destinadas al consumo humano. *Universitas Scientiarum.* 16(1), 77-91.
- [8] FAO/OMS. (2005). La necesidad de fortalecer los programas nacionales de monitoreo del uso de los antimicrobianos en medicina veterinaria en la región. Conferencia Regional FAO/OMS sobre Inocuidad de los Alimentos para las Américas y el Caribe. Documento de Sala 47.

- [9] Badiola Diez JJ. (2015). Riesgos Emergentes para la cadena alimentaria europea. III Congreso Internacional de Seguridad Alimentaria, Murcia.
- [10] Gehring R, Baynes RE, Riviere JE. (2006). Application of risk assessment and management principles to the extralabel use of drugs in food-producing animals. *J Vet Pharmacol Ther.* 29(1), 5-14.
- [11] AEMPS (2014). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/eventos/AEMPS/2014/docs/J-dia-europeo-uso-prudente-antibioticos-2014/R_Peran_Antibioticos_18112014.pdf. Último acceso 30/10/2018.
- [12] Calvo J, Martínez-Martínez L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 27(1), 44-52.
- [13] Anadón Navarro AR. (2007). Antibióticos de uso veterinario y su relación con la seguridad alimentaria y salud pública. Discurso de ingreso en la Real Academia de Ciencias Veterinarias. Realigraf, S.A. Madrid.
- [14] Seija V, Vignoli R. (2006). Principales grupos de antibióticos. En: Universidad de la República. *Temas de Bacteriología y Virología médica.* 2ª ed. Uruguay, pp. 631-647. <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/BacteCEFA34.pdf>
- [15] Quintana A. (2002). Antibióticos. Bases microbiológicas del uso de antimicrobianos. En: Universidad de la República. *Temas de Bacteriología y Virología para CEFA.* Uruguay. <http://www.higiene.edu.uy/cefa/Libro2002/Cap%2028.pdf>
- [16] Rodríguez-Álvarez M. (2002). Aminoglucósidos. *Enf Infecc y Micro.* 22(1), 20-30.
- [17] Palomino J, Pachón J. (2003). Aminoglucósidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 21(2), 105-115.
- [18] Garza-Velasco R, Vilchis-Gaona EG, Hernández-Gómez L, Perea-Mejía LM. (2004). Estreptograminas: un modelo interesante para hacerle frente a la resistencia bacteriana. *Lab acta.* 16(2), 59-65.
- [19] MSD (2018). Manuales MSD (Merck). <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-farmacos-antibacterianos>. Último acceso 15/10/2018.

- [20] Granda Bustamante MC. (2017). Atención farmacéutica en pacientes pediátricos tratados con antibióticos para disminuir la resistencia bacteriana en la Clínica Santa Anita Santo Domingo. Programa de maestría. Universidad regional autónoma de los Andes (Ecuador).
- [21] Van der Wal P, Berende PLM. (1983). Efectos de los agentes anabólicos en animales productores de alimentos. Simposio OIE Anabólicos en Producción pecuaria (Aspectos de salud pública, métodos de análisis y reglamentaciones). París, pp. 75-117.
- [22] Estévez Reboredo RM. (2016). Estudio histórico del uso y prohibición de los promotores del crecimiento en la ganadería española. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid.
- [23] Cepero Briz R. (2005). Retirada de los antibióticos promotores de crecimiento en la Unión Europea: causas y consecuencias. XII Congreso bienal de la Asociación Mexicana de Especialistas en Nutrición Animal, México.
- [24] Solomon SE, Taylor DJ, Greene R. (1991). How bacteria affect the gut lining: health special. *Pig International*. 21(11), 24-27.
- [25] Visek WJ. (1978). The mode of growth promotion by antibiotics. *J Anim Sci*. 46(5), 1447-1469.
- [26] Kirchgessner M, Windisch, W, Roth, FX. (1995). Effect of avilamycin and tylosin on the metabolizable energy in growing and finishing pigs. *Arch Tierernahr*. 48(1-2), 63-70.
- [27] Hudd DL. (1983). The addition of antibiotics to feedingstuffs. En: Bogan JA, Lees P, Yoxall AT. *Pharmacological Basis of Large Animal Medicine*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, UK, pp. 107-128.
- [28] Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, Pollock A, Moser A, Friedman J, Feingold KR. (1996). Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product in hamsters. *J Clin Invest*. 97, 2152-2157.
- [29] Díez P, Calderón V. (1997). Empleo de antibióticos en veterinaria. *Rev Esp Quimioter*. 10. http://www.seq.es/seq/html/revista_seq/0497/rev1.html

- [30] AECOSAN (2018). Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición.
http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/detalle/residuos_medicamentos_veterinario.htm Último acceso 31/10/2018.
- [31] FAO (2018). Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación.
www.fao.org/input/download/standards/45/MRL2_2015e.pdf. Último acceso 31/10/2018.
- [32] WHO (2018). Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/es/>. Último acceso 15/10/2018.
- [33] Burman LG, Olsson-Liljequist B. (2001). A global perspective on bacterial infections, antibiotic usage, and the antibiotic resistance problem. En: Huges D, Andersson DI. Antibiotic development and resistance. Swedish Institute for Infectious Disease Control. Suecia.
- [34] Olofsson SK. (2006). Relation between Drug Exposure and Selection of Antibiotic Resistant Bacteria. Tesis doctoral. Universidad de Upsala (Suecia).
- [35] Wright GD. (2012) Antibiotic Resistome: A Framework Linking the Clinic and the Environment. En: Keen PL, Montforts MHMM. Antimicrobial resistance in the Environment. 1ª ed. Wiley, Nueva Jersey, pp. 15-27.
- [36] Dantas G, Sommer MOA. (2014). Genética de la resistencia microbiana. *Investig Cienc.* 455, 28-37.
- [37] Wright GD. (2010). The antibiotic resistome. *Expert Opin Drug Discov.* 5, 779-88.
- [38] Hall R. (1997). Mobile gene cassettes and integrons: moving antibiotic genes in Gram negative bacteria. *Ciba Found Symp.* 207, 192-205.
- [39] WHO (2018). Organización mundial de la Salud. <http://www.who.int/es/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Último acceso 30/10/2018.
- [40] WHO (2018). Organización Mundial de la Salud. <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/es/>. Último acceso 30/10/2018.

- [41] UE (2018). Web oficial de la Unión Europea. https://europa.eu/european-union/about-eu/agencies/ema_es. Último acceso 30/10/2018.
- [42] AEMPS (2018). Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/presentacion/home.htm>. Último acceso 30/10/2018.
- [43] Crespo Sánchez-Eznarriaga B. (2016). Plan Nacional Resistencia Antibióticos. https://www.redeami.net/docs/docs/encuentros/xi_encuentro/Ponencias/Espana_RAntimicrobiana_BCrespo.pdf. Último acceso 30/10/2018.
- [44] Hervás Calle P. (2015). La visión de la industria farmacéutica veterinaria ante el reto de los antimicrobianos. III Congreso Internacional de Seguridad Alimentaria, Murcia.
- [45] Vilalta C, Giboin H, Schneider M, El Garch F, Fraile L. (2014). Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of marbofloxacin in the treatment of *Haemophilus parasuis* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* infections in nursery and fattener pigs using Monte Carlo simulations. *J Vet Pharmacol Therap.* 37(6), 542-49.
- [46] Gutiérrez Ramírez LA, Montoya OI, Vélez Zea JM. (2013). Probióticos: una alternativa de producción limpia y de remplazo a los antibióticos promotores de crecimiento en la alimentación animal. *Producción + Limpia.* 8(1), 135-146.
- [47] Azza MK, Taheia AE, Amal MH. (2008). Influence of some organic acids supplementation on growth performance and some biochemical parameters in growing rabbits. *Egypt J Comp Path & Clinic Path.* 21(4), 174-89.
- [48] Kim H, Lee S, Son B, Jeon J, Kim D, Lee W, Youn H, Lee JM, Youn B. (2018). Biocidal effect of thymol and carvacrol on aquatic organisms: Possible application in ballast water management systems. *Mar Pollut Bull.* 133, 734-740.
- [49] Cosentino S, Tuberoso CI, Pisano B, Satta M, Mascia V, Arzedi E, Palmas F. (1999). *In-vitro* antimicrobial activity and chemical composition of Sardinian *Thymus* essential oils. *Lett Appl Microbiol.* 29(2), 130-35.

- [50] Polin Raygoza LA, Muro Reyes A, Díaz García LH. (2014). Aceites esenciales modificadores de perfiles de fermentación ruminal y mitigación de metano en rumiantes. *Rev Mex Cienc Pecu.* 5(1), 25-47.
- [51] Housby JN, Mann NH. (2009). Phage therapy. *Drug Discov Today.* 14, 536-40.
- [52] Grande Preciado MM. (2016). Vacunas veterinarias. Trabajo fin de grado. Universidad de Extremadura.