

Resistencia a antibióticos y su transmisión a través de alimentos de origen animal

ANTIBIOTIC RESISTANCE AND ITS TRANSMISSION THROUGH FOOD OF ANIMAL ORIGIN

Ana Carmen GONZÁLEZ ROMÁN, Elena ESPIGARES RODRÍGUEZ, Elena MORENO ROLDÁN

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Campus Universitario de Cartuja, 18071 Granada, España.

Correspondencia: Elena Moreno Roldán. Correo-e: elmorol@ugr.es

RESUMEN

Actualmente, la resistencia a los antibióticos está siendo un grave problema de salud pública a nivel mundial. El uso de antibióticos en la ganadería ha sido una de las causas responsables de la rápida propagación de genes de resistencia, siendo los alimentos de origen animal una de las principales vías de diseminación. Por este motivo, es necesario seguir un riguroso control y seguimiento desde la industria ganadera hasta la comercialización de los productos.

Palabras clave: Resistencia a antibióticos, ganadería, contaminación de alimentos.

ABSTRACT

Nowadays, antibiotic resistance is being a serious public health problem worldwide. Antibiotic use in livestock has been one of the main responsible for the rapid spread of resistance genes, being food of animal origin one of the main routes of dissemination. For this reason, it is necessary to follow a rigorous control and surveillance from the livestock industry to the commercialization of the products.

Keywords: antibiotic resistance, livestock, food contamination.

INTRODUCCIÓN

Durante cientos de años, las enfermedades transmisibles han sido la primera causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. El descubrimiento de los antibióticos a principios del siglo XX, fue clave para disminuir la gravedad de estas infecciones y, de manera drástica, la mortalidad. A partir del descubrimiento de la estreptomycin, se abrió un nuevo periodo conocido como la "Edad de oro" de los antibióticos (1940-1990), debido a la enorme frecuencia con la que se iban descubriendo antibióticos nuevos (Karmakar and Gaitonde, 2019).

El problema surgió porque los antibióticos comenzaron a utilizarse de forma masiva e inadecuada, tanto en humanos como en animales, pues se

observó que los tratamientos dejaban de ser eficaces. La explicación a esto fue encontrada al aislar bacterias que mostraban ser resistentes a los antibióticos utilizados (Tyrrell *et al.*, 2019).

CONTAMINACIÓN DE LOS ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL

Los alimentos pueden estar contaminados tanto por microorganismos, parásitos, toxinas microbiológicas o productos químicos. Son el medio de cultivo perfecto para el crecimiento de microorganismos, de hecho el 90% de las toxiinfecciones alimentarias son causadas por bacterias. Principalmente, originan trastornos digestivos, aunque algunos de estos patógenos pueden atravesar la pared intestinal e

infectar otros órganos, produciendo enfermedades graves e, incluso, la muerte.

Solamente entre un 5-10% de las toxiinfecciones alimentarias son debidas al consumo de alimentos preparados en la industria. El resto se deben a alimentos cocinados en el hogar, restaurantes, hospitales, etc. (Moll y Moll, 2006).

Los alimentos de origen animal se han podido contaminar en el matadero, por una mala manipulación en el procesado o por contaminación cruzada. Los alimentos crudos son los que tienen mayor riesgo, pero si se cocinan durante el tiempo suficiente a la temperatura adecuada, las bacterias mueren. Las carnes son uno de los alimentos más percederos. Los microorganismos contaminantes encontrados en las carnes pueden ser transmitidos durante el procesado, manejo, envasado y almacenamiento de las mismas (principalmente por un almacenamiento a temperatura y humedad inadecuadas) (Jay *et al.*, 2009). Sin embargo, es en el sacrificio donde se produce el mayor riesgo de contaminación, ya que durante la evisceración las cepas bacterianas del tracto intestinal suelen entrar en contacto con la carcasa o superficie del animal sacrificado (Caruso, 2018). El contacto de los alimentos con las superficies de las máquinas y equipos de procesado también supone un gran riesgo de contaminación, por lo que realizar una correcta limpieza y desinfección es clave (Faille *et al.*, 2018).

Medidas preventivas en la contaminación de los alimentos

Todas las enfermedades de transmisión alimentaria se pueden prevenir con una adecuada preparación y manipulación de los alimentos.

Las empresas alimentarias deben proporcionar alimentos seguros y de calidad a los consumidores. Para ello, deben implementar sistemas de gestión de la calidad a lo largo de toda la cadena de producción de los alimentos. Según el Reglamento (CE) nº 852/2004, todas las empresas del sector alimentario deben tener un Sistema de Autocontrol para garantizar la seguridad de los alimentos, desde la producción primaria hasta la puesta en el mercado o consumo, es decir, desde los sectores agrícolas, pasando por las industrias de procesado y envasado de alimentos, los medios de distribución y el mercado, restaurantes y locales de consumo inmediato, caterings, etc.

Este Sistema de Autocontrol consta de:

1. Planes Generales de Higiene (o Prerrequisitos): Son las condiciones necesarias antes y durante la implantación del Sistema APPCC (Plan de Análisis de Peligros y Puntos de Control Críticos). Consideran los peligros provenientes del entorno de trabajo y las posibles contaminaciones cruzadas.

- Control de agua apta para el consumo humano.
- Limpieza y desinfección.
- Control de plagas: desinsectación y desratización.

- Mantenimiento de instalaciones, equipos y útiles.
- Certificación de proveedores.
- Trazabilidad (rastreadabilidad).
- Eliminación de residuos.
- Capacitación y formación de manipuladores.
- Otros, según las características de la empresa.

2. Plan de Análisis de Peligros y Puntos de Control Críticos (APPCC): Es aquel que permite identificar, evaluar y controlar los peligros significativos para la inocuidad de los alimentos. Su cumplimiento asegura el control de los peligros más importantes para la seguridad de los alimentos a lo largo de la cadena alimentaria. Está compuesto por 7 principios básicos:

Principio 1: Realizar un análisis de peligros.

Principio 2: Determinar los Puntos Críticos de Control (PCC).

Principio 3: Establecer un límite o límites críticos que deben ser cumplidos para asegurar que los PCC están bajo control.

Principio 4: Establecer un sistema de vigilancia del control de los PCC mediante pruebas u observaciones programadas.

Principio 5: Establecer las medidas correctivas que han de adoptarse cuando la vigilancia indica que un determinado PCC no está controlado.

Principio 6: Establecer procedimientos de comprobación para confirmar que el Sistema de APPCC funciona eficazmente.

Principio 7: Establecer un sistema de documentación sobre todos los procedimientos y los registros apropiados para estos principios y su aplicación.

UTILIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS EN GANADERÍA

En los últimos años, se está observando un aumento en el número de brotes de enfermedades infecciosas de transmisión alimentaria relacionados con la resistencia a antibióticos de los patógenos implicados en dichas enfermedades.

Desde mediados del siglo XX, los antibióticos se han utilizado en el sector ganadero para la profilaxis y el tratamiento de los animales de consumo. Durante la Segunda Guerra Mundial, se comenzó a utilizar penicilina de forma extensiva para tratar la mastitis bovina y pocos años después se empezaron a añadir antibióticos, como estreptomycin o clortetraciclina, a la alimentación de pollos y cerdos para promover su crecimiento (Xiong *et al.*, 2018).

A día de hoy, algunos fármacos están totalmente prohibidos (cloranfenicol, metronidazol, colchicina, etc.), pero otros pueden ser utilizados dentro de unos límites establecidos, como la tilosina, con un Límite Máximo de Residuos (LMR) de 100 µg/kg en el músculo, la grasa, el hígado y el riñón, de 50 µg/kg

en la leche y de 200 µg/kg en los huevos; o la paromomicina, con un LMR de 500 µg/kg en el músculo y de 1500 µg/kg en el hígado y el riñón, según el Reglamento (UE) n° 37/2010 de la Comisión. También ocurre que algunos fármacos están autorizados en unos países y en otros no.

El problema surge debido a que, en los animales utilizados para la producción de alimentos, es mucho más eficiente tratar con antibióticos a todos los animales, para prevenir que se contagien o se infecten por algún patógeno, que tratar de manera individual al animal enfermo. Además, para promover el crecimiento y mejorar la eficiencia alimentaria, estas sustancias se administran a los animales en concentraciones sub-terapéuticas (aunque en Europa fueron prohibidas para tal uso en 2006). El uso prolongado de antibióticos en concentraciones sub-terapéuticas se ha relacionado con un incremento de genes resistentes en las bacterias, y estos genes pueden ser transmitidos a los humanos a través de otras bacterias, el medio ambiente o alimentos contaminados (Argudín *et al.*, 2017; Scott *et al.*, 2018).

Luego los alimentos de origen animal pueden actuar como vectores en la transferencia de bacterias y genes resistentes (Verraes *et al.*, 2013). De hecho, la cadena alimentaria se puede considerar la principal vía de transmisión (Van den Honert *et al.*, 2018), habiendo diversos estudios que han mostrado el peligro que supone la ingesta de patógenos resistentes a antibióticos a través de los alimentos, pues se ha visto un aumento considerable en el número de hospitalizaciones, al igual que en el riesgo de enfermedades graves y mortalidad (Verraes *et al.*, 2013; Friedman, 2015; Gaudin, 2016). Esto puede suponer un problema grave tanto para la salud pública como para la salud animal. Recientemente, se ha comenzado a utilizar el concepto *One-Health*, el cual hace referencia a la gran conexión que existe entre las infecciones animales y humanas (Antão *et al.*, 2018). Incluso, el National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS) ha propuesto un Plan de Vigilancia One-Health para combatir la resistencia antimicrobiana, estableciendo niveles de patógenos y resistencias en distintos reservorios y ofreciendo información que ayude a un buen uso de los antibióticos tanto en animales como en humanos (Mundaca-Shah *et al.*, 2018).

Aunque los antibióticos pueden provocar alergias, el riesgo más preocupante es el desarrollo de estas resistencias, pues puede dificultar el tratamiento frente a la enfermedad infecciosa en cuestión. La OMS ha reconocido la resistencia a antibióticos como una de las tres mayores amenazas contra la salud pública (Xiong *et al.*, 2018).

Por lo tanto, se puede decir que el sector veterinario ha sido responsable, en gran parte, de la rápida propagación de las resistencias antimicrobianas debido al uso intensivo de estos compuestos en la industria ganadera (Caruso, 2018). Sin embargo, una correcta administración de los antibióticos (duración,

dosis, vía de administración y elección del antibiótico adecuado), podría ser realmente efectivo en la disminución de este problema (Antão *et al.*, 2018; Wu, 2018).

Actualmente, se están estudiando otras alternativas al uso de antibióticos, como vacunas (Hoelzer *et al.*, 2018; Mundaca-Shah *et al.*, 2018), probióticos (Mingmongkolchai y Panbangred, 2017), fitoquímicos (Lillehoj *et al.*, 2018), inmunoglobulinas y péptidos de defensa (Van Dijk *et al.*, 2018) e incluso, productos derivados de los propios microorganismos (Seal *et al.*, 2018).

MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

La resistencia a los antibióticos se puede definir como la capacidad que adquieren los microorganismos de resistir ante los efectos bacteriostáticos y bactericidas de los antibióticos que se utilizan para el tratamiento de enfermedades infecciosas en humanos y animales (Verraes *et al.*, 2013). La resistencia puede ser natural, es decir, la bacteria tiene una característica intrínseca que no permite que el antibiótico actúe correctamente, o adquirida, la bacteria previamente sí era susceptible al efecto del antibiótico. (Antão *et al.*, 2018)

Como hemos mencionado anteriormente, la principal consecuencia de esto es que el tratamiento propuesto para la enfermedad infecciosa no sea eficaz. Es consecuencia de la evolución microbiana, es decir, de la capacidad de los microorganismos para adaptarse a los cambios continuos del medio ambiente.

Las cepas que adquieren la resistencia pueden transmitirla verticalmente a las generaciones posteriores u horizontalmente a otras bacterias sensibles, incluso aunque no sean de la misma especie o género. Se puede ocasionar por cambios microevolutivos, mutaciones puntuales en un par de bases nucleotídicas, o por cambios macroevolutivos, modificaciones más complejas del material genético (inversiones, duplicaciones, inserciones, deleciones o transposiciones).

Sin embargo, las mutaciones genéticas no son los mecanismos que más influyen en la propagación de resistencias a antibióticos, sino la incorporación de ADN foráneo, principalmente a través de la transferencia de plásmidos. Además, los plásmidos aumentan la estabilidad de las bacterias portadoras.

Se han estudiado diversos mecanismos de resistencia a antibióticos (Mandell *et al.*, 2010):

- *Alteración enzimática*: Un ejemplo es la síntesis de una enzima que inactiva el antibiótico. Este es el caso de algunas bacterias que producen betalactamasas, que inactivan los beta-lactámicos, o de las que sintetizan carbapenemasas, que hidrolizan una amplia variedad de antibióticos.

- *Disminución de la permeabilidad de la membrana bacteriana*: La membrana externa de las

bacterias gram-negativas, debido a su composición rica en lipopolisacáridos, es menos accesible por los antibióticos hidrófobos que las bacterias grampositivas. También se han observado mutaciones que alteran las proteínas de membrana, los sistemas de transporte electrónico o disminuyen el número de porinas específicas, reduciendo así la penetración de los antibióticos.

- *Disminución de la acumulación del antibiótico y aumento de su eliminación:* En algunas bacterias se produce una expulsión activa del antibiótico por medio de ciertas proteínas de membrana, disminuyendo así su captación y acumulación.

- *Alteración de los sitios diana:* Puede ocurrir tanto en los sitios de unión ribosómicos (inhibiendo la capacidad para bloquear la síntesis proteica y el crecimiento celular), en las enzimas diana (disminuyendo la afinidad) y en los precursores de péptido-glucanos de la pared celular (disminuyendo la afinidad de unión al antibiótico).

- *Protección de los sitios diana:* En el caso de las tetraciclinas y las fluoroquinolonas se han detectado genes de resistencia que actúan como un sistema protección de la diana.

- *Sobreprducción de los sitios diana:* Producción excesiva de las enzimas de unión, lo cual se ha observado en la inhibición de sulfamidas y trimetopina.

- *Evitación de la inhibición del antibiótico:* Algunas bacterias mutan convirtiéndose en auxótrofos, lo que les permite utilizar los sustratos del entorno si su enzima sintética se encuentra inhibida.

- *Unión al antibiótico:* Originando sitios falsos de unión, para evitar que el antibiótico se ligue al sitio diana.

Las bacterias pueden adquirir más de un mecanismo de resistencia a la vez, es lo que se denomina multiresistencia.

CONTROL DE LA CALIDAD ALIMENTARIA

En España se lleva a cabo el Plan Nacional de Control Oficial de la Cadena Alimentaria (PNCOCA), el cual recoge una serie de disposiciones para establecer criterios de control armonizados para todos los Estados miembros de la Unión Europea. Dentro de este, se encuentra el Plan Nacional de Investigación de Residuos (PNIR), que estudia la utilización de sustancias ilegales en el tratamiento de animales y la presencia de residuos en los productos alimenticios.

También existe un Plan de Vigilancia de zoonosis y agentes zoonóticos en humanos, animales, alimentos y piensos, para poder controlar los brotes de enfermedades de origen alimentario, así como las resistencias a antibióticos presentes en dichos agentes zoonóticos. Según la Directiva 2003/99/CE, AECOSAN (Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición) es el organismo

encargado de recoger esta información a nivel nacional y de comunicarse con la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) para que se pueda ejercer un control a nivel europeo. En 2013, se estableció así mismo el *Plan estratégico y de Acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de las Resistencias a los Antimicrobianos* (PRAN), y se publicó la Decisión 2013/652/UE para el seguimiento y notificación de la resistencia a antibióticos de bacterias zoonóticas y comensales. Dicha Decisión implica la recogida de muestras de cepas bacterianas por parte de los Estados miembros en distintas carnes de origen animal (pollos, pavos, cerdos y bovinos) y la realización de antibiogramas de las muestras recogidas para conocer las resistencias antimicrobianas.

Con el objetivo de cumplir el Reglamento (CE) 882/2004, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004, sobre los controles oficiales para garantizar la verificación del cumplimiento de la legislación en materia de piensos y alimentos y la normativa sobre sanidad ambiental y bienestar, en diciembre de 2015 fue aprobado el tercer *Plan Nacional de Control Oficial de la Cadena Alimentaria* (PNCOCA) para 2016-2020. En este documento se encuentra recogida toda la información acerca de los sistemas de control oficial que se deben realizar a lo largo de toda la cadena alimentaria en España.

En el PNCOCA, los controles oficiales se diferencian según el ámbito al que corresponden. Por un lado, se realiza un control oficial en el ámbito de la producción primaria y la calidad alimentaria, conocido como MAPAMA (Ministerio de Agricultura, Pesca, Alimentación y Medio Ambiente); y por otro, se desarrollan distintos controles oficiales en las fases posteriores, que corresponden al ámbito del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. En estas fases de post-producción se realiza un control de los establecimientos alimentarios y alimentos producidos o comercializados en el mercado intracomunitario con repercusiones en seguridad alimentaria, de las mercancías de uso o consumo humano procedentes de terceros países, así como de los alimentos puestos a disposición del consumidor que no impliquen repercusiones en seguridad alimentaria.

LEGISLACIÓN APLICABLE

Mediante los Reglamentos 853/2004 y 854/2004, de 29 de Abril de 2004, del Parlamento Europeo y del consejo, se establecieron las normas específicas de higiene y organización de controles oficiales de los alimentos de origen animal. El 31 de octubre de 2013, la Comisión aprobó el Reglamento (UE) 1079/2013, por el que se establecieron las medidas transitorias para la aplicación de los dos reglamentos anteriores.

A nivel nacional, se implantaron el Real Decreto 640/2006 y el Real Decreto 1338/2011, para regular las condiciones y medidas de aplicación de las disposiciones comunitarias en materia de higiene de

la producción y comercialización de los productos alimenticios.

En España también se están aplicando normativas para el control específico de los productos cárnicos. Entre estas destacan: Orden, de 14 de Enero de 1986, por la que se aprueban las normas de calidad para carnes picadas de vacuno, ovino y porcino destinadas al mercado interior; Real Decreto 1376/2003, por el que se establecen las condiciones sanitarias de producción, almacenamiento y comercialización de carnes frescas y derivados en establecimientos de comercio al por menor; Real Decreto 1698/2003, referente a la aplicación de los Reglamentos comunitarios sobre el sistema de etiquetado de la carne de vacuno; y Real Decreto 361/2009, para la regulación de la información sobre la cadena alimentaria que debe acompañar a los animales destinados a sacrificio.

Para controlar los residuos de medicamentos veterinarios en la producción animal, en Europa se han aprobado una serie de normas. Ya en el siglo pasado se aprobó la Decisión 98/179/CEE, donde se fijaron las normas para la toma de muestras oficiales en el control de sustancias y residuos en los animales vivos y sus productos. Mediante el Reglamento (CE) nº 470/2009, se establecieron los procedimientos comunitarios para determinar los límites de residuos de las sustancias farmacológicamente activas en los alimentos de origen animal. El Reglamento (UE) nº 37/2010 de la Comisión, es el relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación referente a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal. Este Reglamento ha sufrido ciertas modificaciones en 2018. En 2017, la Comisión aprobó dos reglamentos para el cumplimiento del Reglamento (CE) nº 470/2009, el Reglamento de Ejecución (UE) 2017/12, que hace referencia a las solicitudes y peticiones para la fijación de los límites máximos de residuos, y el Reglamento (UE) 2017/880, para establecer las normas de uso de un límite máximo de residuos establecido para una sustancia farmacológicamente activa en un determinado producto alimenticio para otro producto alimenticio de la misma especie o para otras especies. La Comisión también decretó el Reglamento de Ejecución (UE) 2018/470, para el establecimiento de normas sobre el límite máximo de residuos a considerar en el control de alimentos derivados de animales tratados en la Unión Europea. Recientemente, se ha publicado el Reglamento (UE) 2019/4 relativo a la fabricación, la comercialización y el uso de piensos medicamentosos, para controlar, entre otras cosas, el uso de antibióticos en la alimentación animal.

En España, mediante el Real Decreto 191/2018, se ha implantado la transmisión electrónica de datos de las prescripciones de los antibióticos destinados a animales productores de alimentos de consumo humano.

BIBLIOGRAFÍA

- Antão, E. M., Vincze, S., Hanke, R., Klimmek, L., Suchecka, K., Lübke-Becker, A. y Wieler, L. H. (2018). Antibiotic Resistance, the 3As and the road ahead. *Gut Pathogens*. doi: 10.1186/s13099-018-0280-7
- Argudín, M. A., Deplano, A., Meghraoui, A., Dodémont, M., Heinrichs, A., Denis, O., Nonhoff, C. y Roisin, S. (2017). Bacteria from Animals as a Pool of Antimicrobial Resistance Genes. *Antibiotics*, *6*(12). doi: 10.3390/antibiotics6020012
- Caruso, G. (2018). Antibiotic Resistance in *Escherichia coli* from Farm Livestock and Related Analytical Methods: A Review. *Journal of AOAC International*, *101*(4), 916-922.
- Faille, C., Cunault, C., Dubois, T. y Bénézech, T. (2018). Hygienic design of food processing lines to mitigate the risk of bacterial food contamination with respect to environmental concerns. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, *46*, 65-73.
- Friedman, M. (2015). Antibiotic-Resistant Bacteria: Prevalence in Food and Inactivation by Food-Compatible Compounds and Plant Extracts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *63*, 3805-3822. doi: 10.1021/acs.jafc.5b00778
- Gaudin, V. (2017). Advances in biosensor development for the screening of antibiotic residues in food products of animal origin – A comprehensive review. *Biosensors and Bioelectronics*, *90*, 363-377.
- Hoelzer, K., Bielke, L., Blake, D. P., Cox, E., Cutting, S. M., Devriendt, B., Erlacher-Vindel, E., Goossens, E., Karaca, K., Lemiere, S., Metzner, M., Raicek, M., Collell Surinach, M., Wong, N. M., Gay, C. y Van Immerseel, F. (2018). Vaccines as alternatives to antibiotics for food producing animals. Part 1: challenges and needs. *Veterinary Research*, *49*(64). doi: 10.1186/s13567-018-0560-8
- Hoelzer, K., Bielke, L., Blake, D. P., Cox, E., Cutting, S. M., Devriendt, B., Erlacher-Vindel, E., Goossens, E., Karaca, K., Lemiere, S., Metzner, M., Raicek, M., Collell Surinach, M., Wong, N. M., Gay, C. y Van Immerseel, F. (2018). Vaccines as alternatives to antibiotics for food producing animals. Part 2: new approaches and potential solutions. *Veterinary Research*, *49*(64). doi: 10.1186/s13567-018-0561-7
- Jay, J. M., Loessner, M. J. y Golden, D. A. (2009). *Microbiología moderna de los alimentos*, 5ª Edición. Zaragoza, España: ACRIBIA S.A.
- Karmakar, P. and Gaitonde, V. (2019). Promising recent strategies with potential clinical translational value to combat antibacterial resistant surge. *Medicines*, *6*(21). doi: 10.3390/medicines6010021

- Lillehoj, H., Liu, Y., Calsamiglia, S., Fernandez-Miyakawa, M. S., Chi, F., Cravens, R. L., Oh, S. y Gay, C. G. (2018). Phytochemicals as antibiotic alternatives to promote growth and enhance host health. *Veterinary Research*, *49*(76). doi: 10.1186/s13567-018-0562-6
- Mandell, G., Bennett, J.E. y Dolin, R. (2010). Enterobacteriaceae. En M. S. Donnenberg. (Ed.), *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 7^a Edition (pp. 2815-2833). United States: Elsevier.
- Mingmongkolchai, S. y Panbangred, W. (2017). *Bacillus* probiotics: an alternative to antibiotics for livestock production. *Journal of Applied Microbiology*, *124*, 1334-1346. doi: 10.1111/jam.13690
- Moll, M. y Moll, N. (2006). Compendio de riesgos alimentarios. Zaragoza, España: Acribia S.A.
- Mundaca-Shah, C., Ogawa, V. A. y Nicholson, A. (2018). Combating antimicrobial resistance. A One Health Approach to a Global Threat. *The National Academies Press*. <http://www.nap.edu>
- Scott, A. M., Beller, E., Glasziou, P., Clark, J., Ranakusuma, R. W., Byambasuren, O., Bakhit, M., Page, S. W., Trott, D. y Del Mar, C. (2018). Is antimicrobial administration to food animals a direct threat to human health? A rapid systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *52*, 316-323.
- Seal, B. S., Drider, D., Oakley, B. B., Brüssow, Bikard, D., Rich, J. O., Miller, S., Devillard, E., Kwan, J., Bertin, G., Reeves, S., Swift, S. M., Raicek, M. y Gay, C.G. (2018). Microbial-derived products as potential new antimicrobials. *Veterinary Research*, *49*(66). doi: 10.1186/s13567-018-0563-5
- Tyrrell, C., Burgess, C. M., Brennan, F. P. and Walsh, F. (2019). Antibiotic resistance in grass and soil. *Biochemical Society Transactions*, *47*, 477-486. doi: 10.1042/BST20180552
- Van den Honert, M. S., Gouws, P. A. y Hoffman, L. C. (2018). Importance and implications of antibiotic resistance development in livestock and wildlife farming in South Africa: A Review. *South African Journal of Animal Science*, *48*(3).
- Van Dijk, A., Hedegaard, C. J., Haagsman, H. P. y Heegaard, P. M. H. (2018). The potential for immunoglobulins and host defense peptides (HDPs) to reduce the use of antibiotics in animal production. *Veterinary Research*, *49*(68). doi: 10.1186/s13567-018-0558-2
- Verraes, C., Van Boxstael, S., Van Meervenne, E., Van Coillie, E., Butaye, P., Catry, B., De Schaetzen, M-A., Van Huffel, X., Imberechts, H., Dierick, K., Daube, G., Saegerman, C., De Block, J., Dewulf, J. y Herman, L. (2013). Antimicrobial Resistance in the Food Chain: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *10*, 2643-2669. doi: 10.3390/ijerph10072643
- WU, Ziping. (2018). Antimicrobial use in food animal production: situation analysis and contributing factors. *Frontiers of Agricultural Science and Engineering*, *5*(3), 301-311.
- Xiong, W., Sun, Y. y Zeng, Z. (2018). Antimicrobial use and antimicrobial resistance in food animals. *Environmental Science and Pollution Research*, *25*, 18377-18384. doi: 10.1007/s11356-018-1852-2