

TRABAJO DE FIN DE GRADO
Grado en Nutrición Humana y Dietética

EL USO DE ANTIBIÓTICOS
EN LA PRODUCCIÓN DE ALIMENTOS
Y SU EFECTO SOBRE LA SALUD

Facultad de Farmacia

Universidad del País Vasco/ Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)

Curso académico: 2022-2023

Autora: ANE MARTÍNEZ RICO

Directora: NAROA KAJARABILLE GARCÍA

ÍNDICE

Resumen.....	1
1.- Introducción	2
2.- Objetivos	2
3.- Material y métodos.....	3
4.- Desarrollo.....	4
4.1 Importancia de los antibióticos y la resistencia antimicrobiana.....	4
4.2 Principales mecanismos de resistencia antimicrobiana.....	5
4.3 Concepto <i>One Health</i>	5
4.4 Uso de antibióticos en la agricultura.....	7
4.5 Uso de antibióticos en la ganadería	7
4.6 Uso de antibióticos en la acuicultura.....	9
4.7 Consecuencias del uso de antibióticos en la industria alimentaria	9
4.7.1 Consecuencias en la producción de alimentos	10
4.7.2 Consecuencias para la salud de las personas.....	12
4.8 Abordaje	16
5. Conclusiones.....	19
6. Bibliografía	20

ÍNDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

- **AEM:** Agencia Europea de Medicamentos.
- **AESAN:** Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición.
- **EFSA:** Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria.
- **FAO:** Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura.
- **LMR:** Límite Máximo de Residuos.
- **MBA:** Bases Moleculares de la Adaptación
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **PRAN:** Plan Resistencia Antibióticos Nacional.

RESUMEN

El descubrimiento y desarrollo de los antibióticos y su eficacia en el tratamiento de infecciones producidas por bacterias tanto en personas como en animales, ha supuesto un importante avance en la medicina y la salud. Sin embargo, durante años, y especialmente en la última década, con motivo del aumento en el rendimiento de la producción de alimentos se han utilizado de forma inadecuada e indiscriminada. Además, el ser humano por su parte, también ha llevado a cabo un uso inadecuado y abuso de los antibióticos. Estas prácticas han favorecido que los microorganismos (principalmente bacterias) desarrollen resistencia a la acción de determinados antimicrobianos. Todo esto, conlleva graves efectos para la salud humana, entre los cuales se destacan: las complicaciones en el tratamiento de infecciones comunes, las alergias a los medicamentos antibióticos, las alteraciones en la microbiota intestinal, la disminución en la absorción de determinados nutrientes, el aumento del período de hospitalización y costo médico, o incluso el aumento de riesgo de complicaciones graves y la mortalidad. Debido a la interconexión existente entre la salud humana, la salud animal y el medio ambiente, esta problemática se debe abordar desde una perspectiva *One Health*, con el fin de implementar medidas de prevención que garanticen una producción de alimentos segura y sostenible, así como el control del riesgo de zoonosis y las amenazas para la salud pública en la interacción entre seres humanos, los animales y el ecosistema.

1.- INTRODUCCIÓN

Los antibióticos se utilizan como tratamiento específico de infecciones causadas por bacterias en los humanos y los animales. La Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) los define como: “sustancias que se utilizan para destruir microorganismos o para impedir su crecimiento y multiplicación, que se utilizan habitualmente en medicina humana y veterinaria para tratar una amplia variedad de enfermedades infecciosas”^[1]. El uso excesivo o indebido de antibióticos se ha relacionado con la aparición y la propagación de microorganismos resistentes a ellos, lo que hace que el tratamiento sea ineficaz, suponiendo un riesgo grave para la salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) califica este problema como una de las mayores amenazas para la salud a nivel mundial, así como para la seguridad alimentaria e inocuidad alimentaria^[2]. La resistencia a los antibióticos es una problemática global de gran impacto, debido a la rápida propagación de bacterias resistentes^[3].

Uno de los factores más relevantes para el desarrollo de la resistencia microbiana, son los usos extra sanitarios e incontrolados en las explotaciones agrícolas y ganaderas, con motivo de la producción de alimentos destinados al consumo humano. El sistema alimentario funciona como hilo conductor incluso desde las primeras fases de la cadena alimentaria, por lo que, la utilización de antibióticos en la industria alimenticia se puede considerar un punto de inicio en el desarrollo de bacterias insensibles a la acción de determinados tratamientos, con consecuencias directas sobre la salud humana^[4,5]. Además del desarrollo y expansión de patógenos resistentes, los residuos antibióticos presentes en alimentos pueden producir efectos inmunopatológicos y citotóxicos, aumentar el riesgo de desarrollo de ciertos tipos de cáncer, así como otros problemas de salud en el ser humano^[5], que se comentan posteriormente.

2.- OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo es dar a conocer el uso de antibióticos que se da en la agricultura, la ganadería y la producción de alimentos, y abordar la relevancia que esta práctica tiene en la nutrición (a través de la producción y consumo de alimentos) y la salud humana.

Para ello, se ha estudiado el uso de antibióticos en la producción de alimentos, así como, la evaluación del riesgo que conlleva esta práctica en la salud humana, para de esta manera hacer conocer la relación existente entre el uso de antimicrobianos en la industria alimentaria, el aumento de bacterias resistentes en poblaciones humanas y la presencia de residuos antibióticos en los alimentos.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo es una revisión bibliográfica de la literatura científica relacionada con el uso de antibióticos en la producción de alimentos y su efecto sobre la salud humana. A continuación, se describe cómo se realizó la búsqueda bibliográfica de los diferentes artículos empleados, así como las bases de datos empleadas y la revisión realizada durante el proceso.

La revisión de los artículos científicos se realizó durante los meses de marzo y mayo de 2023. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos científicas: PubMed, Google Scholar, Scielo, Dialnet, ÍNDICES-CSIC, y ScienceDirect. La búsqueda bibliográfica se ha centrado en las publicaciones científicas de revistas indexadas encontradas en dichas bases de datos online, y que hayan sido publicadas en los últimos años. Todas ellas estaban relacionadas con el tema de este estudio, incidiendo principalmente en aquellas que trataban acerca de los efectos del uso de antibióticos en la producción de alimentos y su efecto sobre la salud.

Las palabras clave empleadas como términos de búsqueda en las principales bases de datos de este trabajo fueron: “antibióticos/ antibiotics”, “resistencia bacteriana/ bacterial resistance”, “multirresistencia/ multidrug resistance”, “uso de antibióticos en la industria alimentaria/ use of antibiotics in the food industry”, “uso de antibióticos en la ganadería/ use of antibiotics in livestock”, “uso de antibióticos en la agricultura/ use of antibiotics in agriculture”, “*One health*”, “antibióticos y efectos en la salud/ antibiotics and health effects” “residuos antibióticos/ antibiotic residues”, “ganadería intensiva/ intensive livestock”. Una vez seleccionados los términos, se emplearon los operadores booleanos “AND” y “OR” para combinarlos en los descriptores DeCS y MeSH. El operador OR se usó para ampliar la búsqueda y rescatar aquellos artículos que contuvieran alguno o todos los términos sinónimos que se incluían en la ecuación para abarcar todas las opciones posibles. Mediante el operador AND se han localizado aquellos artículos que incluían todos los términos empleados.

Como criterios de inclusión se han tenido en cuenta los estudios publicados desde el año 2010 acerca del tema de revisión a tratar, con la excepción de aquellos que no poseen actualizaciones más recientes y completas, siendo estos los más completos acerca del suplemento analizado. Y los artículos publicados en inglés y español como idioma del texto. Así mismo, se han establecido los siguientes criterios de exclusión:

- Artículos anteriores a la fecha de publicación descrita en el apartado anterior o que estuvieran en un idioma distinto del inglés y español.
- Aquellos artículos que no abordasen directamente la influencia sobre la producción de alimentos y su efecto sobre la salud.

4.- DESARROLLO

4.1 IMPORTANCIA DE LOS ANTIBIÓTICOS Y LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Los antibióticos junto con las vacunas se consideran uno de los avances médicos que más han contribuido a la supervivencia y la calidad de vida humana, debido a su papel en la reducción significativa y erradicación de enfermedades infecciosas. De hecho, se estima que actualmente, si no existieran estos tratamientos la vida media de las personas sería 20 años menor. Además, todo ello ha permitido que las diferentes especialidades médicas avancen y que los tratamientos médicos sean un éxito^[6]. Por último, en la industria alimentaria ha favorecido el aumento de la seguridad, ya que disminuye el riesgo de infecciones transmitidas por los alimentos, debido a que promueve la curación de los animales de granja y elimina agentes infecciosos de cultivos. Asimismo, disminuye la mortalidad en el ganado reduciendo los costes económicos asociados^[4].

Sin embargo, el uso inadecuado y el abuso de estos tratamientos, ha conllevado la disminución de su eficacia provocando la aparición de microorganismos resistentes a los antimicrobianos. Así, actualmente existen diversos microorganismos capaces de multiplicarse y sobrevivir en presencia de los antimicrobianos. Entre ellos, el problema principal son las resistencias desarrolladas por parte de ciertas bacterias a determinados antibióticos. Durante las últimas décadas el mal uso de los antibióticos en sanidad humana, sanidad animal y en la producción de alimentos, ha provocado un elevado riesgo sanitario a nivel mundial, con la consecuente disminución de la calidad de vida. Se estima que cada año mueren en el mundo en torno a 700.000 personas a causa de las resistencias antimicrobianas. Para el año 2050, se prevé que el número aumente hasta los 10 millones de personas. A su vez, esto ha generado un impacto negativo en la economía, debido al aumento de los costos en el sistema sanitario a causa del incremento en el coste de la atención sanitaria^[6].

Como ya se ha mencionado anteriormente, el sistema alimentario ha sido clave en la transmisión de residuos de antibióticos y de bacterias resistentes, ya que, funciona como hilo conductor desde las primeras fases de la cadena alimentaria pudiéndose considerar el punto de origen de esta problemática^[4]. Esta situación de resistencia a los tratamientos contra infecciones originadas por bacterias, es considerada actualmente por la OMS como una de las 10 principales amenazas de salud pública, ya que aumenta considerablemente el riesgo de discapacidad, la prolongación de enfermedad y la necesidad de medicamentos más caros. Así pues, el éxito de la medicina moderna queda comprometido, afectando a cualquier persona independientemente de cuál sea su edad, su nivel socio-económico o su país^[6].

4.2 PRINCIPALES MECANISMOS DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Para conseguir la lisis o inhibición del crecimiento de las bacterias, los antibióticos deben atravesar la superficie del microorganismo para fijarse al punto diana, el cual es una estructura fundamental que capacita a la bacteria para reproducirse o sobrevivir. Como ya se ha mencionado anteriormente, la resistencia antimicrobiana se produce cuando se utiliza de forma indebida los antibióticos, como ocurre en ocasiones en la producción de alimentos. Son las bacterias las que desarrollan esta insensibilidad o resistencia mediante diferentes mecanismos. Incluso una misma cepa puede presentar varios mecanismos gracias a su gran capacidad de adaptación^[7].

En este sentido, existen 2 tipos de resistencia a los antibióticos. Por un lado, la resistencia natural o intrínseca debido a que las bacterias no presentan la estructura sobre la que actúan los antibióticos, y, por otro lado, la resistencia adquirida, la cual tiene gran relevancia hoy día, debido a que dificulta el tratamiento de las infecciones bacterianas. Esta última se produce principalmente debido a 3 mecanismos. El primero de ellos, es la inactivación del antibiótico por enzimas, que como su propio nombre indica, el microorganismo produce enzimas para hidrolizar o modificar moléculas pertenecientes al medicamento. Otra de las formas, se produce mediante modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana, ya que el microbio altera sus propios mecanismos de transporte para que el fármaco no puede entrar en su interior. El último mecanismo, se basa en que la bacteria altera sus estructuras, las cuales son puntos diana para el antibiótico, para que de esta manera no pueda ejercer su efecto^[8].

4.3 CONCEPTO ONE HEALTH

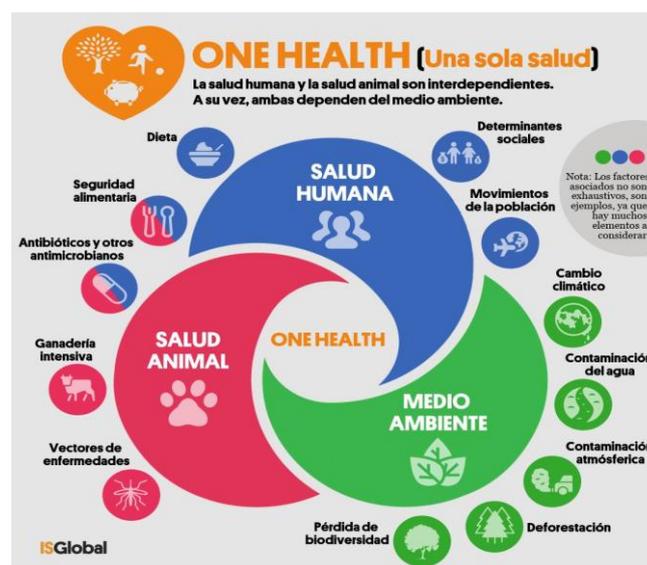
El concepto *One Health* o *Una salud* hace referencia a una perspectiva o punto de vista global que surgió en el año 2006, el cual interrelaciona la salud humana, la salud animal y el medio ambiente, sosteniendo que estos 3 dominios están estrechamente relacionados y son dependientes entre ellos. De esta forma, la salud humana y animal son interdependientes y ambas dependen a su vez del medioambiente^[9].

De hecho, se estima que el 75% de las enfermedades infecciosas que afectan a los humanos tienen su origen en los animales como ocurre en el caso del virus del ébola, zika o SARS, así como las enfermedades transmitidas por los alimentos como es el caso de *Campylobacter*, *Salmonella* y *Listeria* entre otras^[9].

A pesar de que este movimiento surgió hace más de una década, ha sido recientemente cuando numerosos organismos internacionales han tenido en cuenta esta perspectiva en la relación entre el uso de antibióticos en el ámbito alimentario y la nutrición humana. En numerosas ocasiones, los medicamentos empleados en las explotaciones ganaderas y en la agricultura conllevan la aparición de bacterias resistentes y residuos antibióticos en los alimentos que llegan al ser humano mediante la cadena alimentaria^[10, 11] (ver Figura 1.).

Un claro ejemplo de la importancia del enfoque *One Health* en esta problemática, son los resultados obtenidos^[12] en el laboratorio de Bases Moleculares de la Adaptación (MBA) de la Universidad Complutense de Madrid, donde investigan la resistencia a antibióticos mediada por integrones. Estas estructuras se pueden definir como la memoria genética que permite a las bacterias responder frente a situaciones de estrés a las que están sometidas previamente. Múltiples integrones a estudio contenían hasta 8 cassettes de resistencia a antibióticos permitiendo que una bacteria sensible a los antibióticos se convirtiese en multirresistente en un solo evento. En estas investigaciones, se aislaron en muestras biológicas de pacientes hospitalizados *Salmonella* y *Escherichia coli* que cumplían estas características, estas bacterias están habitualmente presentes en animales de granja destinados al consumo humano.

Son muchos los microorganismos patógenos que afectan tanto a animales, como a los humanos cuando ambos conviven en un mismo ecosistema. Por ello, el enfoque *One Health* es necesario con el fin de evitar peligros en materia de inocuidad alimentaria, evitar los riesgos de zoonosis alimentarias y evitar amenazas para la salud pública debido a las resistencias antimicrobianas frente a los antibióticos^[10].



(Figura 1) Soto S. One Health (Una sola salud) [Internet]. 2021 [consulta, 2/4/2023]. Disponible en: <https://www.isglobal.org/about-us>

4.4 USO DE ANTIBIÓTICOS EN LA AGRICULTURA

En las últimas décadas, con motivo de aumentar la productividad y rentabilidad en la producción intensiva agrícola, ha aumentado el uso de agroquímicos, entre ellos los antibióticos. Aunque su uso no es tan extendido como el de otros pesticidas, suponen un riesgo potencial tanto en el desarrollo de las resistencias antibióticas en producción agrícola, como en los alimentos aptos para el consumo humano con presencia de trazas de antibióticos. Esto se debe a que los antibióticos y las bacterias pueden permanecer en las cosechas, de forma que ingresan en la cadena alimentaria humana. Aunque la cantidad de antibióticos utilizada es menor del 0.5% respecto al total empleado en producción animal^[2, 13].

Además, con motivo de la intensificación del rendimiento, se utiliza estiércol animal o purines como fertilizantes. Son varios los estudios que sostienen que los purines animales utilizados como abono en la agricultura, presentan genes de resistencia antibiótica, así como fármacos veterinarios. Esto es debido a que entre un 30% y un 90% del fármaco que ingieren los animales, presenta presencia en sus heces de forma activa. Por ello, los residuos de antibióticos y metabolitos presentes en las heces pueden contaminar el suelo, agua y los cultivos, lo que afecta potencialmente a la salud humana^[13].

4.5 USO DE ANTIBIÓTICOS EN LA GANADERÍA

Los antibióticos son necesarios para garantizar la salud y bienestar de los animales, así como para asegurar la seguridad alimentaria en los alimentos que provienen de los mismos. Sin embargo, los antibióticos no solo se han utilizado como tratamiento de enfermedades infecciosas si no también como profilaxis y promotores del crecimiento. Cuando se usa como profiláctico el objetivo es prevenir infecciones en un conjunto de animales sanos, para ello, se administran en los piensos premezclas del medicamento en concentraciones elevadas obteniéndose lo que se denomina pienso medicamentoso. A su vez, se emplean como promotores del crecimiento. Añadidos a los piensos en dosis subterapéuticas, consiguen aumentar el peso del animal en torno a un 5%^[14]. Se estima que aproximadamente el 80% de los animales utilizados en la producción de alimentos han sido tratados con antibióticos por lo menos en una ocasión a lo largo de su vida^[15]. De acuerdo con la evidencia científica, la resistencia a los antibióticos en los animales destinados a consumo ha aumentado más de un 50% entre el año 2000 y 2018^[16].

Con el fin de disminuir el uso de antibióticos en la ganadería, se han llevado a cabo diferentes intervenciones. Por un lado, desde enero del 2006, mediante la aprobación del Reglamento (CE) 1831/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo de 22 de septiembre de 2003 sobre los aditivos en la alimentación animal^[17], el uso de antibióticos para promover el crecimiento animal está prohibido en los países de la Unión Europea, sin embargo, en otros territorios sí está permitido como en es el caso de China o Estados Unidos donde se emplean 210.000 y 12.272 toneladas de antibióticos respectivamente en la industria ganadera anualmente^[18].

Por otro lado, en 2014 se produjo la categorización inicial de los antibióticos con motivo de promover el uso responsable de estos tratamientos, y de ese modo, proteger la salud pública y animal. Esta clasificación se actualizó en 2019 donde se establecieron 4 categorías. La Categoría A hace referencia a los antibióticos que hoy en día no están autorizados en medicina veterinaria en la Unión Europea, por lo que no pueden utilizarse en animales destinados a la producción de alimentos, aunque de manera excepcional se pueden emplear en animales de compañía. Los pertenecientes a la Categoría B son aquellos que se emplean en la medicina humana. Su uso debe limitarse en animales para así disminuir el riesgo en la salud pública, y solo está permitido su uso, cuando los agrupados en las Categorías C y D no sean eficaces clínicamente. Los recogidos en la Categoría C deben utilizarse con precaución y solo cuando los incluidos en la Categoría D no sean clínicamente efectivos. Por último, la Categoría D se refiere a aquellos que pueden utilizarse en animales siempre y cuando se realice de forma prudente, es decir, solo cuando sea necesario, durante un periodo de tiempo corto y preferiblemente en tratamientos individuales^[2].

A pesar de haberse implementado estas medidas, la cantidad de antibióticos empleados en animales destinados al consumo duplica a la utilizada en seres humanos. En el año 2020, se vendieron para consumo animal en Europa más de 5.500 toneladas de sustancias activas con propiedades antimicrobianas y se estima que este número se pueda incrementar un 6,7% antes del año 2030. Asimismo, en los territorios en los cuales no hay legislación vigente que regule el uso, se ha producido un aumento en su empleo debido a la creciente demanda de productos de origen animal^[19, 20].

A su vez, se debe tener en cuenta que algunos de los antimicrobianos que se utilizan ampliamente en animales son aquellos que se preservan para las infecciones de mayor complejidad en la clínica humana, como es en el caso de la colistina, la cual se aplica en el tratamiento de infecciones nosocomiales graves causadas por *Pseudomonas* y *Acinobacter* multirresistentes. Cabe mencionar que, para este tipo de infecciones más complejas, ya se han detectado mecanismos de resistencia transferibles en bacterias de origen humano y animal en numerosos países de distintos continentes^[4, 18].

Además, en la mayoría de los casos, los antimicrobianos usados en veterinaria y en salud humana pertenecen a las mismas familias y comparten mecanismos de acción. Esto, incrementa riesgos de transmisión de bacterias resistentes entre el ser humano y los animales, a través de la cadena alimenticia o por otras vías de contacto, como las heces^[4, 18].

4.6 USO DE ANTIBIÓTICOS EN LA ACUICULTURA

Se crían más de 500 especies de peces en cautividad, siendo el sector de producción de alimentos que mayor crecimiento ha experimentado en los últimos años. Debido a este auge, se ha intensificado la producción e incluso se han comenzado a cultivar nuevas especies de peces que habitan en otros continentes para poder cubrir la demanda. Esto ha conllevado que estos animales vivan en condiciones que promueven un aumento de las enfermedades infecciosas en los animales acuáticos destinados al consumo humano (tilapia, esturiones y salmones), lo cual ha originado una mayor dependencia de los antibióticos. El tratamiento se puede agregar directamente al medio acuático o administrarse tanto mediante el alimento como en forma inyectable^[4].

En el caso de la acuicultura, se han realizado menor número de estudios que en otros sectores relacionados con la alimentación, sin embargo, se ha demostrado que la acuicultura está estrechamente asociada con tasas altas de uso de antimicrobianos durante décadas^[20].

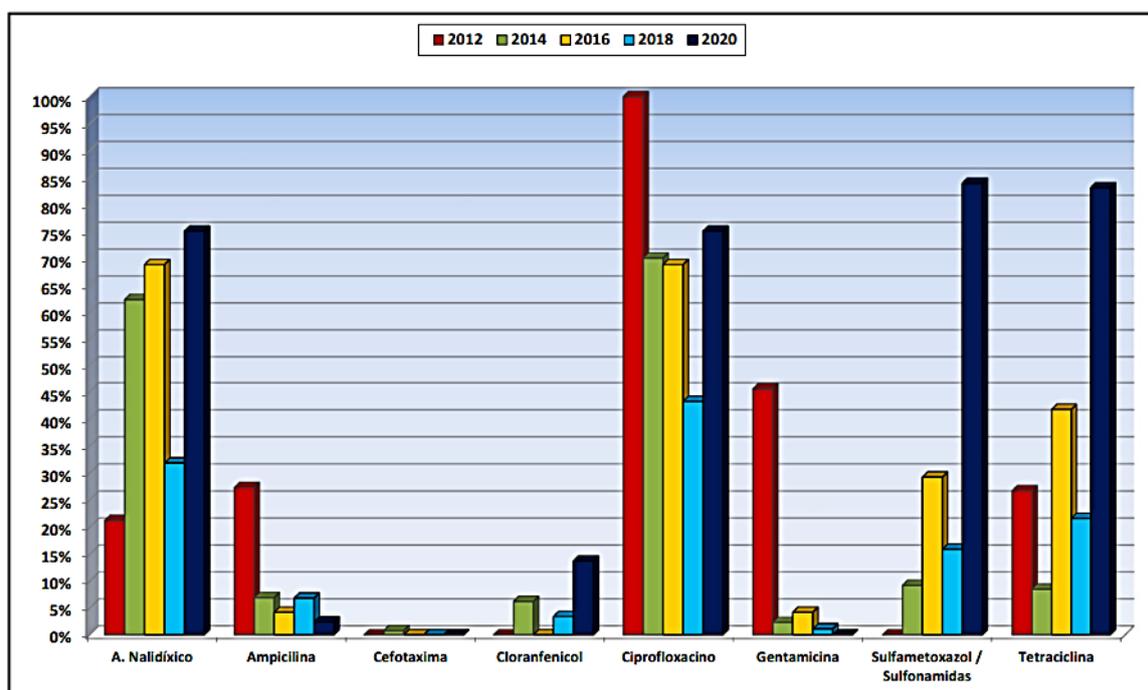
4.7 CONSECUENCIAS DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN LA INDUSTRIA ALIMENTARIA

El uso de antibióticos en la industria alimentaria puede tener consecuencias negativas tanto para la producción de los alimentos como para la salud de las personas. Esto es debido a que, por un lado, se pueden encontrar residuos de antibióticos en los alimentos. Estos residuos o trazas antibióticas, son sustancias farmacológicamente activas que permanecen en el alimento obtenido a partir de animales a los que se les ha administrado el antibiótico. También pueden estar presentes en alimentos de origen vegetal, que han sido producidos en cultivos donde se ha utilizado estiércol de animales tratados con antibióticos en forma de abono para dichos cultivos. Por otro lado, los alimentos pueden presentar bacterias resistentes a los antibióticos, ya que se producen interacciones con los antibióticos presentes que no alcanzan las dosis terapéuticas, y por tanto las bacterias sobreviven^[4, 5, 6].

4.7.1 CONSECUENCIAS EN LA PRODUCCIÓN DE ALIMENTOS

Como ya se ha mencionado, el hecho de que se utilicen antibióticos en la industria alimentaria, conlleva que haya presencia de bacterias resistentes en los alimentos destinados al consumo humano. En el informe de la Unión Europea sobre la resistencia a los antimicrobianos en bacterias zoonóticas e indicadores de humanos, animales y alimentos realizado entre 2019 y 2020^[21], se describe como bacterias presentes en los alimentos destinados al consumo humano han desarrollado resistencia a los antibióticos e incluso multirresistencias.

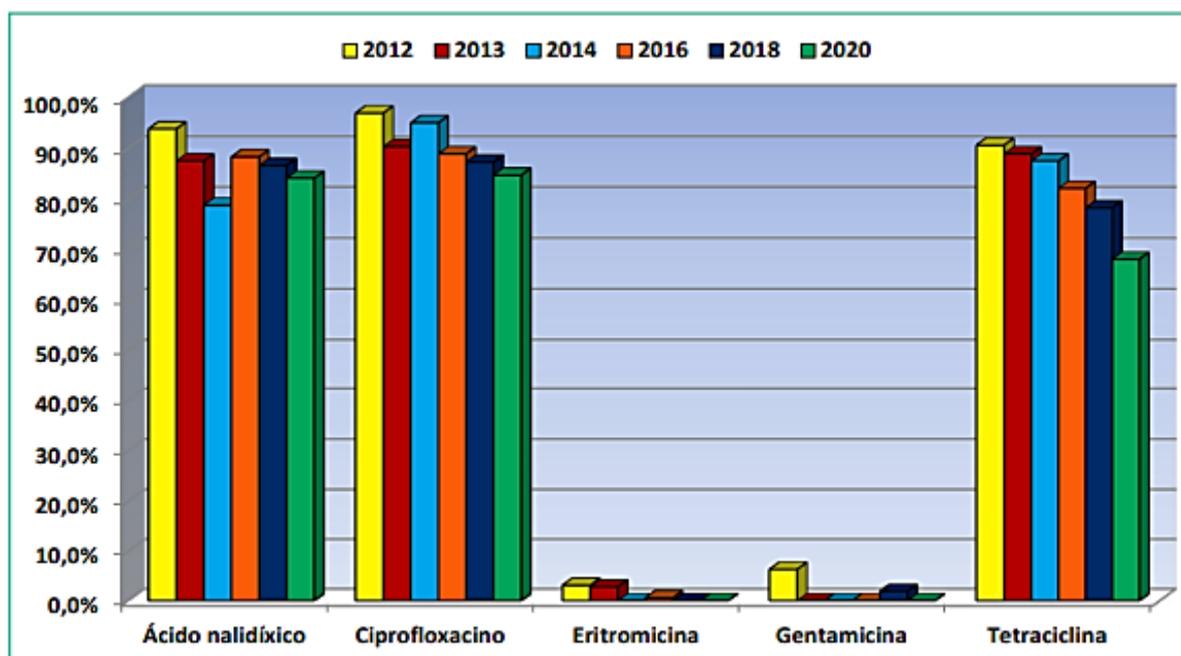
En la siguiente interpretación de los resultados debe tenerse en cuenta el posible efecto de la pandemia causada por la COVID-19, así como el efecto de la salida del Reino Unido de la Unión Europea en la infranotificación de resistencias antimicrobianas. En este estudio, se analizaron cepas de *Salmonella* obtenidas de carne fresca de pollo destinada al consumo humano en España. De las cepas obtenidas, cabe destacar que el mayor porcentaje de resistencia fue frente al sulfametoxazol con un 83,9%, la tetraciclina con un 83,1% y el ácido nalidíxico y el ciprofloxacino con un 75,0% en ambos. Y que el porcentaje de multirresistencia detectado fue del 83,1%, siendo tan solo, el 8,9% de los aislados susceptible a todos los antibióticos^[21] (ver Gráfico 1.).



(Gráfico 1). Porcentaje de aislados de *Salmonella* spp en canales de pollos de engorde, microbiológicamente resistentes a cada antibiótico, en España, en el periodo 2012-2020. En: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Informe sobre las resistencias a los antimicrobianos en España en el ámbito de la sanidad animal y su relación con la salud pública y el medio ambiente. Madrid: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación; 2020. p. 30

Por su parte, la *Salmonella* es la principal causante de brotes de enfermedades de origen alimentario y la segunda zoonosis de transmisión alimentaria más notificada, siendo un problema muy importante de salud pública incluso a nivel mundial. En los últimos datos publicados, en 2020 en Europa se notificaron 52.702 casos confirmados en humanos de los cuales 3.526 correspondían a España [22].

Por otro lado, de las cepas analizadas de *Campylobacter jejuni* en España pertenecientes a pollos de engorde, el porcentaje de mayor resistencia fue frente al ciprofloxacino con un 84,7%, le siguieron el ácido nalidíxico con un 84,1% y la tetraciclina con un 68,2%. En este caso, no se detectaron aislados multirresistentes, aunque solo el 11,2% de las cepas fue susceptible a todos los antibióticos^[21] (Ver Gráfico 2). Cabe destacar que esta bacteria es la principal causante de casos aislados de gastroenteritis de origen alimentario produciendo unos 250.000 casos confirmados al año en Europa, aunque la EFSA, estima que el número real de casos podría ser de unos 9 millones al año, produciendo más casos que la salmonelosis y shigelosis juntas. Asimismo, se calcula que el 100% de las gallinas son portadoras asintomáticas y un 45% del ganado porcino^[23].



(Gráfico 2). Porcentaje de aislados de *Campylobacter jejuni* en pollos de engorde, microbiológicamente resistentes a cada antibiótico, en España, en el periodo 2012-2020. En: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Informe sobre las resistencias a los antimicrobianos en España en el ámbito de la sanidad animal y su relación con la salud pública y el medio ambiente. Madrid: Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación; 2020. p. 62

A su vez, a la hora de producir alimentos hay diversas técnicas que pueden verse afectadas por los residuos antibióticos y las bacterias resistentes presentes, como es en el caso de los productos alimenticios que requieren fermentaciones como el yogurt, queso, pan o los encurtidos, entre otros, debido a que se producen interferencias con los cultivos iniciadores, esto provoca alimentos de mala calidad nutricional y organoléptica. Además, los antibióticos también pueden afectar a la calidad nutricional de la carne, debido a que aumenta la proporción de grasa que contienen los animales y, por tanto, menor de proteína, disminuyendo su valor nutricional. Por último, si se superan las cantidades establecidas se deben retirar los productos alimentarios, lo cual conlleva pérdidas económicas significativas^[4, 24].

4.7.2 CONSECUENCIAS PARA LA SALUD DE LAS PERSONAS

Los alimentos destinados al consumo humano en los que es más común encontrarse residuos de antibióticos, y por tanto, que surjan efectos negativos para la salud del ser humano, son los alimentos de origen animal, como es el caso de la leche, huevos y carne^[5, 25]. Los fragmentos de antibióticos constituyen el principal contaminante de estos productos, esto es debido a que, estos alimentos provienen en su gran mayoría de explotaciones intensivas. De acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), el 95% de la carne que se comercializa y es consumida por el ser humano, es procedente de un modelo ganadero intensivo^[26].

Según estudios realizados en diferentes países, se han encontrado trazas de antibióticos presentes en productos cárnicos de cerdo, pollo, vacuno y porcino, así como en los huevos procedentes de gallinas ponedoras tratadas con antibióticos, y en la leche. En lo que respecta a los productos de origen vegetal, se encuentran principalmente en frutas, verduras y cereales procedentes de cultivos donde se ha utilizado estiércol de animales tratados con antibióticos en forma de abono. Asimismo, debido a la interconexión presente, se ha detectado la presencia de antibióticos en gran parte del agua potable de consumo diario^[4, 5, 27].

Todos estos grupos de alimentos constituyen la base de una dieta saludable y equilibrada y son consumidos de manera habitual por gran parte de la población. De esta forma, se da una exposición prolongada en el tiempo a residuos de antibióticos que, a pesar de ser en pequeñas cantidades, han demostrado ser perjudiciales para la salud debido al daño provocado por un efecto acumulativo^[5].

Uno de los efectos negativos de consumir alimentos que contienen fragmentos de antibióticos, es la disminución de la disponibilidad de diferentes nutrientes. Los antibióticos pueden comprometer la biodisponibilidad de algunos de ellos, por mecanismos de quelación, como ocurre con el hierro, magnesio y calcio, los cuales son considerados micronutrientes de vital importancia^[28]. El hierro es utilizado por el cuerpo para sintetizar hemoglobina, mioglobina, hormonas como la hepcidina y el tejido conectivo. La disminución prolongada de la absorción de hierro puede conllevar la aparición de una anemia ferropénica^[29]. A su vez, el magnesio también tiene funciones de vital importancia en el organismo, ya que participa en la regulación de la función muscular y del sistema nervioso, los niveles de glucemia y la presión sanguínea. Además, ayuda a formar proteína, masa ósea y DNA. A largo plazo, una baja disponibilidad de magnesio puede conllevar a la aparición de pérdida del apetito, náuseas, vómitos, fatiga y debilitamiento. Por su parte, los bajos niveles de magnesio se han relacionado con enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2, la osteoporosis y las migrañas^[30]. Por último, el calcio, el mineral más abundante del cuerpo, interviene en multitud de funciones fisiológicas, entre ellas, el desarrollo de los huesos y calcificación ósea, coagulación de la sangre, envío y recepción de señales nerviosas y la contracción y relajación muscular. Por ello, es de vital importancia que se incluya en la dieta. En caso de que la biodisponibilidad quede comprometida y no se pueda absorber suficiente cantidad, pueden aparecer problemas óseos, debilidad, calambres musculares e incluso arritmia. Además, un aporte inadecuado y su incorrecta absorción se relaciona con un mayor riesgo de cáncer colorrectal, enfermedad cardíaca y preeclampsia^[31].

Asimismo, los residuos antibióticos pueden dañar la mucosa intestinal y las microvellosidades intestinales de forma que se ve perjudicada la absorción de nutrientes, pudiendo ocasionar diarreas y desnutrición. Además, pueden alterar la actividad enzimática de las lipasas y de los enzimas del borde en cepillo, los cuales se encargan de la digestión de los lípidos y de los carbohidratos respectivamente, de forma que queda comprometida tanto la digestión como la absorción de estos macronutrientes, ya que las grasas solo se pueden absorber en forma de ácidos grasos y monoglicéridos y los hidratos de carbono en forma de monosacáridos. Estos nutrientes desempeñan múltiples funciones, entre ellas, energéticas, metabólicas y estructurales, por ello, es de vital importancia una correcta ingesta y absorción de estos^[27].

Diversos estudios sugieren que la presencia de antibióticos en los alimentos puede producir daños en la microbiota intestinal. El microbioma intestinal ejerce un papel fundamental en diversas funciones del organismo. Por un lado, tiene un factor protector, ya que la microbiota intestinal protege al organismo de microorganismos patógenos y sustancias externas que pueden ser perjudiciales, como los metales^[27].

Por otro lado, ejerce funciones inmunitarias, ya que tiene un papel inmunomodulador. Asimismo, interviene en la síntesis de compuestos bioactivos como la vitamina B12 y vitamina K que intervienen en la síntesis de DNA y la coagulación respectivamente. A su vez, participa en la digestión de los alimentos, de forma que, permite digerir nutrientes que no se degradan completamente por las enzimas digestivas, como es el caso de algunos hidratos de carbono complejos, que serán fermentados por la microbiota intestinal de forma que se producen ácidos grasos de cadena corta, principalmente ácido acético, propiónico y butírico que sirven de sustrato energético a las células intestinales y que pueden tener efecto protector frente a enfermedades intestinales y metabólicas^[27].

Distintos estudios observacionales, clínicos y epidemiológicos han determinado que al consumir alimentos que contienen residuos antibióticos, estos entran en contacto con el microbioma humano originando una exposición que puede favorecer un cambio en la microbiota intestinal del ser humano, produciéndose una proliferación de bacterias dañinas y patógenos oportunistas. Esta disbiosis altera las funciones de la microbiota y puede conllevar a enfermedades gastrointestinales como la colitis e incluso el cáncer colorrectal. Además, favorece la proliferación de bacterias resistentes en el intestino que pueden persistir en el intestino humano durante años e incluso conducir a la muerte debido a la incurabilidad^[5, 27].

Por otro lado, algunos estudios sugieren que aumenta la probabilidad a desarrollar alergias. Se han reportado casos de reacciones alérgicas por la presencia de antimicrobianos en alimentos, e incluso se han documentado episodios de ataques anafilácticos en personas frente a antibióticos presentes en la leche o en la carne de animales a los que se les habían administrado el medicamento. A pesar de no haber datos concluyentes, diferentes estudios también sugieren que aumenta la posibilidad de desarrollo de alergias alimentarias^[25, 27].

Asimismo, se están realizando diferentes estudios para establecer causalidad entre diferentes patologías y la exposición mediante los alimentos a los antibióticos y aunque no se han obtenido datos concluyentes, las investigaciones apuntan a que la exposición prolongada a estos medicamentos en dosis mínimas en alimentos puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad, nefropatía, trastornos reproductivos, teratogenicidad e incluso cariogenicidad^[5, 27].

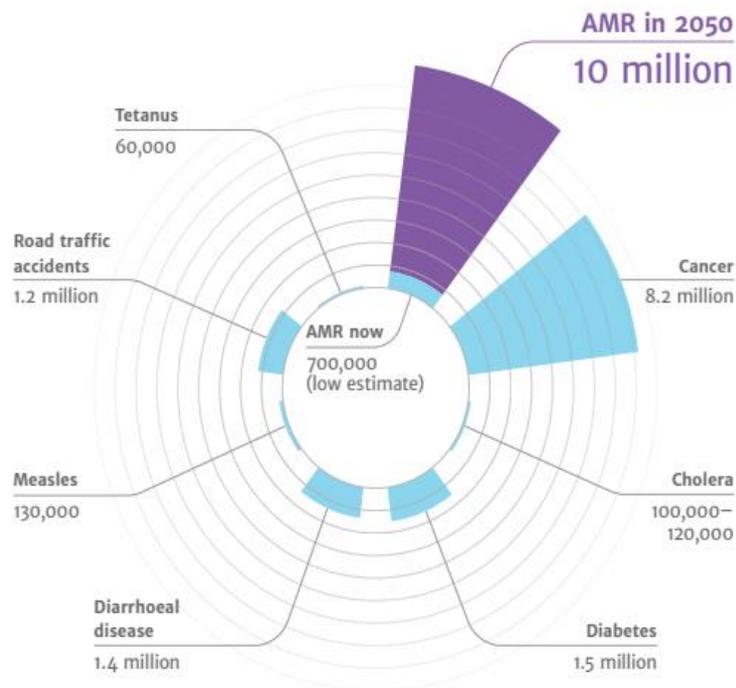
Además de la presencia de dosis subclínicas de antibióticos en los alimentos, otro de los problemas que surge, es el ya mencionado desarrollo de bacterias resistentes. Entre ellas, las que provocan enfermedades de transmisión alimentaria, como las nombradas previamente *Salmonella* y *Campylobacter*^[22, 23].

Aunque en la mayoría de los casos la sintomatología es relativamente leve y el cuadro clínico se resuelve sin tratamiento, pueden ocasionar infección sistémica grave que requiere antibióticos, para los cuales, múltiples cepas de la bacteria ya presentan resistencia. Esto compromete la efectividad del tratamiento, aumentando el riesgo de muerte en el paciente^[21, 22, 23]. Asimismo, las bacterias presentes en los alimentos que contienen genes de resistencia, pueden transferirlos a otras bacterias que causan infecciones en humanos. Múltiples estudios indican que la industria alimentaria es una de las principales causas del origen de esta problemática^[4].

Todo esto tiene graves consecuencias en la salud de las personas. Cada año mueren en el mundo 700.000 personas a causa de la resistencia a los antibióticos, aunque algunos estudios estiman que en 2019 la cifra real de muertes directamente atribuibles a la resistencia rondaría los 1,27 millones. En Europa se producen unas 35.000 muertes de las cuales 4.000 son en España, cifra que cuadriplica a las muertes por accidentes de tráfico. Un estudio realizado en Estados Unidos estima que aproximadamente solo en el país, más de dos millones de infecciones al año son causadas por bacterias que son resistentes, lo que le cuesta al sistema de salud 20 mil millones de dólares en costos excesivos cada año, equivalentes a 18,5 mil millones de euros. En el caso de Europa este gasto es de alrededor de 1,1 millones de euros de los cuales 150 millones son en España, teniendo un importante impacto negativo en nuestro sistema de salud^[6, 32, 33, 34].

El problema es de tal envergadura que, si se continúa al ritmo actual, las personas fallecerán por infecciones bacterianas que son fácilmente tratables hoy en día. Se estima que, para el año 2050 se podrían producir 10.000.000 de muertes en el mundo a causa de esta problemática, convirtiéndose en una de las primeras causas de mortalidad, superando así a las muertes por cáncer (ver Figura 2.). Esto tendría un costo acumulativo para la producción económica global de 100 billones de dólares aproximadamente, equivalentes a casi 926 millones de euros^[32, 33, 34].

Por otro lado, otra de las consecuencias directas sería que el éxito de algunas intervenciones médicas como el de los trasplantes de órganos, la quimioterapia y la cirugía se vería gravemente comprometido. Por este motivo, se plantea la existencia de un futuro donde los riesgos originados por contraer una infección sin posibilidad de tratamiento efectivo serían tan altas, que muchas intervenciones no se llevarían a cabo. Incluso sería un grave problema en las unidades de pacientes críticos donde los pacientes están intubados, los cuales experimentan tasas muy altas de infección, incluidas las resistentes a los medicamentos, como resultado de la ventilación que reciben. El riesgo de mortalidad asociado con esto aumentará aún más, si se agotan las opciones de tratamiento para tales infecciones^[6, 32, 33, 34].



(Figura 2). O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Reino Unido: Review on Antimicrobial Resistance; 2016. p. 11

Por último, a causa de este problema apenas se descubren antibióticos desde los años 80, debido a que no es rentable para las farmacéuticas, ya que el coste de desarrollo de un nuevo antibiótico podría rondar los 1,5 millones de dólares, equivalente a 1,4 millones de euros, mientras que los ingresos solo alcanzarían los 46 millones de dólares al año, equivalente a 42,5 millones de euros. Esto es debido a que crear nuevos antibióticos es realmente difícil debido a las múltiples resistencias que presentan las bacterias y aquellos nuevos antibióticos que se comercializan pierden su efectividad con gran rapidez. A su vez, hoy día se invierte principalmente en el desarrollo de nuevos medicamentos de enfermedades no transmisibles^[6, 32, 33, 34].

4.8 ABORDAJE

Para detener esta problemática es necesario la implantación de medidas en uno de sus puntos de inicio, como es la industria alimentaria. En una revisión sistemática publicada, se concluyó que las intervenciones que restringen el uso de antibióticos en animales destinados a la producción de alimentos reducen las bacterias resistentes a los antibióticos en estos animales en hasta un 39%^[35].

Debido a esta clara relación entre la cadena alimentaria y la presencia de bacterias resistentes y residuos antibióticos en los alimentos, la OMS ha establecido 4 recomendaciones. La primera de ellas, es la reducción general del uso de todas las clases de antimicrobianos de importancia en la medicina humana en los animales destinados a la producción de alimentos^[36]. Múltiples expertos proponen que se haga en base de mg/kg o en una "dosis diaria definida"^[33]. La segunda de las medidas establecidas por la OMS, es la restricción completa como promotores del crecimiento de todas las clases de antimicrobianos que se utilizan en la clínica. Además, recomienda una restricción completa del uso de antibióticos con motivos profilácticos en animales destinados a la producción de alimentos, excepto cuando a juicio de un profesional de la veterinaria haya un alto riesgo de que el ganado contraiga una determinada enfermedad infecciosa. Por último, la OMS propone que los antimicrobianos considerados de importancia crítica y máxima prioridad en la medicina humana no se utilicen, ni para el control de la propagación, ni para el tratamiento de infecciones diagnosticadas en los animales, excepto cuando no se disponga de otros fármacos útiles^[36].

En Europa dichas medidas ya están vigentes y es que existe un Límite Máximo de Residuos (LMR) fijado por la Comisión Europea mediante el cual, se establece la cantidad máxima de la sustancia farmacológica y metabolitos del medicamento que puede alcanzarse en los tejidos del animal. Además, en los animales destinados al consumo humano o cuyo producto lo serán, solo están autorizadas sustancias que han sido evaluadas favorablemente por la Agencia Europea de Medicamentos (AEM)^[37].

Por último, existe una red de vigilancia del uso de antibióticos, como por ejemplo, la que se lleva a cabo en España mediante el Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) con el objetivo de reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencia a los antibióticos, para de esta forma, reducir el impacto de este problema en la salud de las personas y los animales, preservando de manera sostenible la eficacia de los antibióticos existentes^[38].

Sin embargo, estas medidas no son suficientes si la mayoría de los países no las adoptan, y es que como ya se ha comentado, hay una interdependencia entre la salud humana, sanidad animal y el medio ambiente, por ello, es importante el enfoque *One Health*^[11].

Además de estas medidas, se están investigando otros posibles aditivos que no tendrían los efectos perjudiciales para la salud humana que tienen los antibióticos, como prebióticos y probióticos para mejorar los procesos digestivos e impedir la invasión bacteriana a nivel intestinal de los animales^[39].

Existen también aceites esenciales con carácter antimicrobiano, como aquellos que proceden del orégano o ajo y ácidos orgánicos como el ácido fórmico, propiónico o láctico, que en sus formas no disociadas inhiben el crecimiento de los microorganismos. Finalmente, también se utilizan otras alternativas como la vacunación de los animales en ganadería^[39].

Asimismo, a nivel nutricional se pueden llevar a cabo distintas medidas. Como ya se ha mencionado, el uso excesivo de antimicrobianos se ha dado en los modelos ganaderos, pesqueros y agrícolas intensivos, que son precisamente los que producen la mayoría de los alimentos que consumimos actualmente. Por lo que, los consumidores tienen alternativas para consumir alimentos que no proceden de estos sistemas, como la producción orgánica o ecológica y la sostenible, donde se llevan a cabo prácticas libres de antibióticos tanto en la producción animal como vegetal, excepto cuando su uso sea estrictamente necesario. En España debido a la regulación en lo que al uso de antibióticos en la industria alimentaria se refiere, es conveniente consumir productos de origen nacional^[4, 11, 34, 37, 39].

De igual forma unos hábitos alimentarios más adecuados pueden reducir el consumo de alimentos que contienen bacterias insensibles a los antibióticos y fragmentos de antimicrobianos. Según la FAO la carne, la leche y los huevos proporcionan el 34% de la proteína que se consume en todo el mundo e igualmente micronutrientes esenciales como la vitamina B12, hierro, zinc, calcio y riboflavina^[40]. Sin embargo, cabe destacar que, en España, se consume carne por encima de las recomendaciones. En 2021, el consumo per cápita fue de 44,74 kilos^[41], es decir, unos 869 gramos semanales, superando las recomendaciones de 200-500 gramos a la semana de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN)^[42].

Por último, es de vital importancia una correcta higiene, manipulación y cocinado de los alimentos, de acuerdo con las cinco recomendaciones que establece la OMS^[43]:

1. Mantener la limpieza mediante la buena higienización de manos, utensilios y superficies.
2. Separar alimentos crudos de los cocinados, y usar equipos y utensilios diferentes para cada uno de ellos.
3. Cocinar los alimentos completamente alcanzando los 70°C en el centro del alimento, así como recalentar completamente los alimentos ya cocinados.
4. Mantener los alimentos a temperaturas seguras, es decir, por debajo de los 5°C o por encima de los 65°C, ya que de esta forma se inhibe la multiplicación de la mayoría de los microorganismos.
5. Usar agua y materias primas seguras, alimentos sanos y frescos, procesados para su inocuidad y en su vida útil.

5. CONCLUSIONES

Muchos de los microorganismos causantes de infecciones y enfermedades en los animales afectan también a los humanos cuando estos conviven en un mismo ecosistema, ya que la salud humana y la sanidad animal son interdependientes y están vinculadas a los ecosistemas en los cuales coexisten. Por ello, resulta necesaria una perspectiva *One Health*, ya que, con la colaboración y coordinación de la labor de los profesionales sanitarios de diferentes disciplinas, se pueden evitar los peligros en materia de inocuidad de los alimentos, los riesgos de zoonosis, entre ellas las enfermedades de transmisión alimentaria, y las amenazas para la salud pública en la interacción entre seres humanos, animales y el ecosistema, como es el caso del desarrollo de las resistencias antimicrobianas.

Es evidente que el uso excesivo e inapropiado de antibióticos en la producción de alimentos destinados al consumo humano representa una amenaza significativa para la salud pública, por lo que, implantar medidas a nivel mundial es de carácter urgente. Asimismo, cabe destacar la importancia de una correcta alimentación, no solo en lo que frecuencias de consumo y tipos de alimentos se refiere, sino teniendo en cuenta la forma en la que se han producido, y es que una alimentación saludable no solo se basa en los grupos de alimentos presentes en el plato, sino que comienza desde las primeras etapas de la cadena alimentaria.

Resulta necesario tomar en cuenta que, el sistema de producción de alimentos, así como el consumo de alimentos por parte del consumidor, están asociados con un impacto negativo en el medio ambiente y en la seguridad humana. Además, el modelo de producción y consumo actual es insostenible tanto para la salud como para el medio ambiente, ya que, la alimentación es uno de los sectores que más contaminan siendo únicamente superada por las energías fósiles. La producción de alimentos actual, es más contaminante que hace décadas debido al tipo de producción intensiva que se lleva a cabo.

Por ello, la producción alimentaria actual está muy relacionada con el cambio climático debido al elevado uso de recursos, entre ellos, el excesivo uso de antibióticos y la utilización de grandes cantidades de terreno. Así, según el tipo de alimento que consumidos y su forma de producción, se genera un mayor o menor impacto en las áreas previamente mencionadas. Por tanto, cada vez resulta más necesario, el hecho de fomentar el consumo local, los alimentos de temporada y seguir las recomendaciones de frecuencia de consumo de alimentos de acuerdo con las indicaciones estipuladas por las autoridades competentes.

6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] European Food Safety Authority (EFSA) [Internet]. Europe: EFSA; 2021. [consulta, 30/3/2023]. Resistencia a los antibióticos. Disponible en: Resistencia a los antimicrobianos | EFSA (europa.eu)
- [2] ELIKA [Internet]. Euskadi: ELIKA; 2021 [consulta, 30/3/2023]. Resistencias Antimicrobianas. Disponible en: ELIKA Seguridad Alimentaria | Resistencias Antimicrobianas - ELIKA Seguridad Alimentaria
- [3] Menendez JLM, Hernando Amado S. La resistencia a los antibióticos: un problema no solo confinado a los hospitales. The Conversation [Internet]. 2019 [consulta, 30/3/2023]. Disponible en: <https://theconversation.com/la-resistencia-a-los-antibioticos-un-problema-no-solo-confinado-a-los-hospitales-111481>
- [4] Baroja E., Batalla I, Chiabai A. La producción de alimentos y diseminación de resistencias a los antimicrobianos. ECODES [Internet]. 2022 [consulta, 30/3/2023]; 16(172):52-55. Disponible en: 2022_Observatorio_Cambio_Climatico_y_Salud.pdf (ecodes.org)
- [5] Virto Lekuona M. ¿Cómo llegan bacterias resistentes y residuos de antibióticos a los alimentos?. The Conversation [Internet]. 2019 [consulta, 30/3/2023]. Disponible en: ¿Cómo llegan bacterias resistentes y residuos de antibióticos a los alimentos? (theconversation.com)
- [6] Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Suiza: WHO; 2020 [consulta, 2/4/2023]. Resistencia a los antimicrobianos. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- [7] Daza Pérez R.M. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. Inf. Ter. Sist. Nac. Salud [Internet]. 2010 [consulta, 2/4/2023]; 22(3): 57. Disponible en: bacterias.pdf (sanidad.gob.es)
- [8] Daza Pérez R.M. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. Inf. Ter. Sist. Nac. Salud [Internet]. 2010 [consulta, 2/4/2023]; 22(3): 59. Disponible en: bacterias.pdf (sanidad.gob.es)
- [9] Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) [Internet]. Europe: FAO; 2022 [consulta, 3/4/2023]. One Health. Disponible en: Una Salud (fao.org)
- [10] Aslam B, Khurshid M, Imran M. Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook. Frontiers [Internet]. 2021 [consulta, 3/4/2023]; 11(20): 1-3. Disponible en: Frontiers | Antibiotic Resistance: One Health One World Outlook (frontiersin.org)
- [11] Soto S. One Health (una sola salud) o cómo lograr a la vez una salud óptima para las personas, los animales y nuestro planeta. 6 de abril de 2021 [consulta, 3/4/2023] En: Instituto de Salud Global de Barcelona [Internet]. Barcelona: ISGlobal; 2021. Disponible en: One Health (una sola salud) o cómo lograr a la vez una salud óptima para las personas, los animales y nuestro planeta - Blog - ISGLOBAL

- [12] Ugarte Ruiz M, Álvarez J, Escudero JA, González-Zorn B, Migulea-Villoldo, Moreno M.A, Rebollada-Merino A, Rodríguez- Bertos A, Dominguez L. Resistencias antimicrobianas y One Health. REDRISA [Internet]. 2020 [consulta, 3/4/2023]; (9):4. Disponible en: Resistencias antimicrobianas y One Health (redrisa.es)
- [13] Pérez López U, Lacuesta Calvo M. ¿Qué papel tiene la agricultura en la transmisión de la resistencia a antibióticos? The Conversation [Internet]. 2019 [consulta, 8/4/2023]. Disponible en: ¿Qué papel tiene la agricultura en la transmisión de la resistencia a antibióticos? (theconversation.com)
- [14] Lekshmi M, Ammini P, Kumar S, Varela M. The food production environment and the development of antimicrobial resistance in human pathogens of animal origin. Microorganisms [Internet]. 2017 [consulta, 8/4/2023]; 5(24):11. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-2607/5/1/11>.
- [15] Bacanlı M. Importance of antibiotic residues in animal food. Food and Chemical Toxicology [Internet]. 2019 [consulta, 8/4/2023]; 125(632): 462. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.01.033>
- [16] Rodríguez H. Alerta sobre el uso excesivo de antibióticos en animales. NatGeo [Internet]. 2022 [consulta, 8/4/2023]. Disponible en: https://www.nationalgeographic.com.es/ciencia/cientificos-alertan-sobre-uso-excesivo-antibioticos-animales_14712
- [17] Reglamento (CE) 1831/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo de 22 de septiembre de 2003 sobre los aditivos en la alimentación animal. Diario Oficial de la Unión Europea. 2003; 268:29-43.
- [18] Van Boeckel T, Brower C, Gilbert M, Grenfell B, Levin S, Robinson T et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. 2015 [consulta, 11/4/2023]; 112(18):5649-5654. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25792457/>
- [19] NoHarm Europe [Internet]. Europe: NoHarm Europe; 2022 [consulta, 11/4/2023]. Uso responsable de antibióticos en productos de origen animal. Disponible en: https://noharm-europe.org/sites/default/files/documents-files/7227/2022-09-14_Uso-responsable-de-antibi%C3%B3ticos-en-productos-de-origen-animal.pdf
- [20] Reverter, M., Sarter, S., Caruso, D. Aquaculture at the crossroads of global warming and antimicrobial resistance. Nat Commun [Internet]. 2020 [consulta, 11/4/2023]; 11(1): 2-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32312964/>
- [21] Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Informe de las resistencias antimicrobianas en bacterias zoonóticas e indicadoras de personas, animales y alimentos en 2020 [Internet]. Madrid. 2020 [consulta, 11/4/2023]. Disponible en: https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/informe_resistencias_2020_tcm30-628999.pdf
- [22] Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición [Internet]. España: AESAN; 2021 [consulta, 18/3/2023]. Salmonelosis. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/subdetalle/salmonela.htm

- [23] ELIKA [Internet]. Euskadi: ELIKA; 2021 [consulta, 30/3/2023]. Campylobacter. Disponible en: <https://seguridadalimentaria.elika.eus/fichas-de-peligros/campylobacter/>
- [24] Bioser [Internet]. España: Bioser; 2020 [consulta, 11/4/2023]. El uso de antibióticos en la producción láctea. Disponible en: El uso de antibióticos en la producción láctea - Bioser
- [25] Mendoza de Arbo L, González Céspedes L, Idoyaga H, Echeverría P, Giménez Caballero E, Arias MN. Detección de residuos de antibióticos y micotoxinas en leche vacuna fluida pasteurizada comercializada en Paraguay. Rev. salud publica Parag. [Internet]. 2020 [consulta, 20/4/2023]; 10(2): 23-29. Disponible en: v10n2_AO_3.cdr (bvsalud.org)
- [26] Junta de Andalucía, Consejería de Agricultura y Pesca. La producción de carne en Andalucía [Internet]. España: Dialnet; 2010 [consulta, 20/4/2023]. Disponible en: https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/1337160265La_produccion_de_carne_en_Andalucia.pdf
- [27] Ben Y, Fu, C, HU M, Liu L, Hung Wong M, Zheng C. Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment. Elsevier [Internet]. 2019 [consulta, 21/4/2023]; 169 (20): 483-493. Disponible en: Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment_ A review | Elsevier Enhanced Reader
- [28] Ramírez-Murillo AC, Alonso Osorio MJ, Bach-Faig A. Interacciones entre antibióticos y alimentos. Riesgo de resistencias antimicrobianas. RENC [Internet]. 2021 [consulta, 25/4/2023]; 28 (2): 9-12. Disponible en: RENC-D-21-0066._REVISION.pdf
- [29] National Institutes of Health [Internet]. España: NIH; 2022 [consulta, 25/4/2023]. Datos sobre el hierro. Disponible en: Iron-DatosEnEspañol.pdf (nih.gov)
- [30] National Institutes of Health [Internet]. España: NIH; 2022 [consulta, 25/4/2023]. Datos sobre el magnesio. Disponible en: Magnesium-DatosEnEspañol.pdf (nih.gov)
- [31] National Institutes of Health [Internet]. España: NIH; 2022 [consulta, 25/4/2023]. Datos sobre el calcio. Disponible en:
- [32] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. The Lancet [Internet]. 2022 [consulta, 6/5/2023]; 399(10325):629-655. Disponible en: Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis (thelancet.com)
- [33] Cecchini M, Monnet D. Antimicrobial Resistance Tackling the Burden in the European Union. OECD [Internet]. 2019 [consulta, 6/5/2023]; 23(46):3-13. Disponible en: AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf
- [34] O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. AMR-REVIEW [Internet]. 2016 [consulta, 7/5/2023];9(4):10-44. Disponible en: 160518_Final paper_with cover.pdf (amr-review.org)

- [35] Canadian Institutes of Health Research and Alberta Innovates. Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food-producing animals and human beings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* [Internet]. 2017 [consulta, 8/5/2023]; 1(8): 316-327. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387833/>
- [36] Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Suiza: Who.int; 2021 [consulta, 16/4/2023] Directrices de la OMS sobre el uso de antimicrobianos de importancia médica en animales destinados a la producción de alimentos. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
- [37] Sánchez A, Cámara M, Calderón V, López R. Límites máximos de residuos y contaminantes en alimentos: bases de datos. *Revista del Comité Científico de la AESAN* [Internet]. 2022 [consulta, 9/5/2023]; 1 (36): 237-255. Disponible en: *Revista del Comité Científico de la AESAN* N.º 36
- [38] Plan Nacional Resistencia Antibióticos [Internet]. España: PRAN; 2021 [consulta, 9/5/2023] ¿Quiénes somos?. Disponible en: [¿Quiénes somos? | PRAN \(resistenciaantibioticos.es\)](https://resistenciaantibioticos.es)
- [39] Cancho Grande B, García Falcón MS, Simal Gándara J. El uso de los antibióticos en la alimentación animal: perspectiva actual. *Redalyc* [Internet]. 2020 [consulta, 9/5/2023]; 3(1): pp. 39-47. Disponible en: [Redalyc.El uso de los antibióticos en la alimentación animal: perspectiva actual](https://www.redalyc.org/)
- [40] Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) [Internet]. Roma: Fao.org; 2018 [consulta, 9/5/2023]. Soluciones ganaderas para el cambio climático. Disponible en: <https://www.fao.org/3/I8098ES/i8098es.pdf>
- [41] Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación. Informe de consumo alimentario en España en 2021 [Internet]. Madrid. 2022 [consulta, el 10/5/2023]. Disponible en: [Informe de Consumo Alimentario en España 2021 \(mapa.gob.es\)](https://mapa.gob.es)
- [42] Comité Científico AESAN. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) de revisión y actualización de las Recomendaciones Dietéticas para la población española. *Revista del Comité Científico de la AESAN* [Internet]. 2020 [consulta, 10/5/2023]; 5 (32): 11-58. Disponible en: [01 Rev CCAESAN_32_RRDD_10_FINAL.indd](#)
- [43] Organización Mundial de la Salud (OMS). Manual sobre las cinco claves para la inocuidad de los alimentos [Internet]. Suiza: Who.int; 2020 [consulta, 16/4/2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>