

Secretaría de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación. Ecuador

## DE LA GRANJA A LA MESA. IMPLICACIONES DEL USO DE ANTIBIÓTICOS EN LA CRIANZA DE ANIMALES PARA LA RESISTENCIA MICROBIANA Y LA SALUD

Mónica Cartelle Gestal<sup>1¶</sup>, José E. Villacís<sup>2¶</sup>, María José Alulema<sup>3§</sup>, Patricia Chico<sup>4§</sup>.

### RESUMEN

La resistencia a los antimicrobianos constituye hoy en día un problema global de salud, y se ha convertido en una de las prioridades a enfrentar y resolver por la Organización Mundial de la Salud. Esta plaga del Siglo XXI debe ser tratada desde el origen, que ha sido identificado por muchos en la propia granja de crianza de los animales destinados al consumo humano. En muchos países se aplican protocolos para la crianza de animales de granja que contemplan el uso regular de antibióticos para prevenir enfermedades, y con ello, obtener un ganado de calidad superior. Esta práctica resulta en la aparición de resistencia al antimicrobiano empleado que después se transmite al ser humano a través de la cadena alimentaria. La resistencia microbiana ha sido puesta nuevamente sobre el tapete tras el anuncio del descubrimiento de la comunicación cruzada entre bacterias y humanos, lo que ha obligado a muchos a replantearse los caminos que la práctica médica deberá seguir en el futuro si no se quiere retroceder en el tratamiento y curación de las enfermedades infecto-contagiosas. La presente revisión examina el estado del arte de las investigaciones actuales sobre la resistencia microbiana y la comunicación cruzada bacteria-ser humano, y expone interrogantes sobre la política antibiótica actual que son urgentes responder. *Cartelle Gestal M, Villacís JE, Alulema MJ, Chico P.* De la granja a la mesa. Implicaciones del uso de antibióticos en la crianza de animales para la resistencia microbiana y la salud. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2014;24(1):129-139. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

Palabras clave: *Resistencia microbiana / “Quorum sensing” / Política antibiótica / Comunicación entre reinos /  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido.*

---

<sup>1</sup> Doctora en Ciencias. Profesora Principal. Investigadora principal. <sup>2</sup> Microbiólogo. <sup>3</sup> Estudiante de Medicina.

<sup>4</sup> Profesora Principal.

¶ INSPI. Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública. MSP Ministerio de Salud Pública. Quito.

§ Facultad de Medicina. ESPOCH Escuela Politécnica Superior del Chimborazo. Riobamba.

Recibido: 4 de Enero del 2014. Aprobado: 13 de Marzo del 2014.

Mónica Cartelle Gestal. Proyecto Prometeo. Secretaría de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación. Quito. Ecuador.

Correo electrónico: [mcarges@gmail.com](mailto:mcarges@gmail.com)

## INTRODUCCIÓN

Desde 1940, cuando Abraham y Chain describieron por primera vez la aparición de resistencia a la meticilina en un estafilococo, hasta el día de hoy, se han descrito diversos mecanismos de resistencia a múltiples antibióticos.<sup>1</sup> La Tabla 1 resume tales mecanismos de resistencia según la familia correspondiente de antibióticos, los cuales pueden oscilar desde bombas de expulsión, hasta la modificación de la diana de acción y la inactivación del principio bactericida mediante la acción de enzimas.<sup>2</sup> Teniendo en cuenta que muchos de estos antibióticos se han aislado de hongos (como, por ejemplo, *Penicillium spp.*) muchas veces presentes la naturaleza, se puede entonces explicar por qué desde el principio de la era antibiótica comenzó simultáneamente la era de la resistencia a los mismos.

Los antibióticos ejercen su acción bactericida de varias formas, y mediante varios mecanismos, que abarcan desde alteraciones de la pared celular del microbio, haciéndolo vulnerable a las diferencias de presión osmótica con el exterior y facilitando así su estallido y muerte, hasta interferencias en la síntesis de ácidos nucleicos y ácido fólico, diversos componentes de la membrana celular, e incluso la síntesis de proteínas microbianas.<sup>1-2</sup>

La aparición de resistencia a los antibióticos obtenidos mediante métodos naturales, además de las siempre presentes cuestiones económicas, condujo al desarrollo de antibióticos de origen semi-sintético | sintético. Ello, sin embargo, ni eliminó ni mucho menos retrasó la aparición de resistencia microbiana a estos nuevos fármacos. Por solo citar un caso emblemático, la puesta a punto del LINEZOLID®: la primera 2-oxazolidona comercializada en el mundo que inhibe la síntesis de proteínas microbianas al unirse al

ribosoma y así inhibir la traducción del ARN mensajero, consumió cerca de 20 años desde la síntesis en el laboratorio de diseño hasta la producción en gran escala, pero las primeras cepas resistentes aparecieron aproximadamente 3 años después de la introducción en la práctica médica.<sup>2</sup>

Tabla 1. Mecanismos de resistencia a las diferentes familias de antibióticos

Mecanismo de resistencia	Familia de antibióticos
Bombas de expulsión	Fluoroquinolonas Aminoglicósidos Tetraciclina $\beta$ -lactámicos Macrólidos
Desarrollo de inmunidad y aparición de <i>bypass</i>	Tetraciclina Sulfonamidas Trimetropin
Modificación de la diana de acción	Fluoroquinolonas Rifamicinas Vancomicina Penicilinas Macrólidos Aminoglicósidos
Inactivación por medio de enzimas	$\beta$ -lactámicos Aminoglicósidos Macrólidos Rifamicinas

Fuente: Referencias [1], [2].

Los  $\beta$ -lactámicos constituyen una de las familias de antibióticos más frecuentemente empleadas en la práctica médica corriente, y son agentes bactericidas que deben su espectro de acción a la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana, y la inducción de un efecto autolítico<sup>3</sup>. Dentro de la familia de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos se incluyen las penicilinas, las cefalosporinas, las carbapenemasas, y las inhibidoras de la beta-lactamasa.

Los  $\beta$ -lactámicos contienen en su estructura química un anillo  $\beta$ -lactámico formado por El anillo  $\beta$ -lactámico es un heterociclo de 4 átomos, que tienen un oxígeno en posición  $\beta$  con relación al nitrógeno de la lactama; en realidad es un anillo, azetidiona. El anillo  $\beta$ -lactámico junto con los radicales específicos, va a unirse a las dianas donde ejerce su acción (proteínas fijadoras de penicilina). El anillo  $\beta$ -lactámico, junto con radicales específicos de la molécula, se une al microbio mediante proteínas fijadoras de penicilina en sitios específicos de la pared celular, como paso previo a la acción bactericida del antibiótico. Estos radicales pueden ser metilo, carboximetilo, carbamoilmetilo, bencilo, o alilo. En otras posiciones podrían existir radicales tipo alquilo o alquileno.

Tabla 2. Mecanismos de acción de las diversas familias de antimicrobianos.

Diana del antibiótico	Familia de antibióticos
Integridad de la pared celular	$\beta$ -lactámicos Vancomicina
Síntesis de ácidos nucleicos: DNA/RNA	Fluoroquinolonas Rifamicinas
Síntesis de ácido fólico	Trimetropin Sulfonamidas
Síntesis e integridad de la membrana celular	Daptomicina Polimixina
Síntesis de proteínas	Linezolid Tetraciclinas Macrólidos Aminoglicósidos

Referencias: [1], [2].

Dentro de la familia de los  $\beta$ -lactámicos, las cefalosporinas muestran el espectro de acción más amplio. Las cefalosporinas disponibles hoy pertenecen a la tercera

generación de esta subfamilia, como se muestra en la Tabla 3, y son efectivas frente a un mayor número de patógenos.

En virtud del amplio uso de las cefalosporinas, es solo preocupante cómo en los últimos años se ha extendido la resistencia microbiana a la acción de las mismas. La preocupación (y en algunos casos, el verdadero pánico) se extiende no solo dentro de la comunidad médica, sino que alcanza también a la industria farmacéutica y los propios pacientes. No es para menos: el fenómeno creciente de la resistencia microbiana coloca a las autoridades sanitarias ante un futuro en el cual se carezca de terapias efectivas para los enfermos. Luego, si se quiere evitar la expansión de la resistencia microbiana, urge dirigir los esfuerzos investigativos hacia el mejor entendimiento de cómo los microorganismos escapan a la acción bactericida, a fin de emplear este conocimiento en dianas para el diseño de nuevos y mejores antibióticos.

### *Mecanismos de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación*

La resistencia microbiana puede ser explicada mediante la aparición de  $\beta$ -lactamasas, reducción de la expresión de porinas, la aparición de bombas de expulsión, y la modificación de las proteínas de unión a las penicilinas.

Las  $\beta$ -lactamasas se encuentran sobre todo en las bacterias Gram-negativas, y produce la ruptura del enlace amídico del anillo  $\beta$ -lactámico, previa unión al grupo carboxilo. De esta manera, el antibiótico pierde la capacidad de unirse a las PBP (del inglés: *Penicillin-Binding-Proteins*, o proteínas de unión a las penicilinas), y con ello, de ejercer la acción bactericida.

La producción de las  $\beta$ -lactamasas puede ser constitutiva (esto es, se producen siempre, aún en ausencia del antibiótico) o

inducible tras la exposición al antibiótico.<sup>5-10</sup> La aparición de las enzimas  $\beta$ -lactamasas en una especie microbiana está controlada genéticamente. El gen regulador de la aparición de la actividad  $\beta$ -lactamasas puede estar contenido dentro del cromosoma bacteriano, o por el contrario, ser aportado por plásmidos. Los plásmidos son elementos genómicos móviles que pueden transferirse de una bacteria a otra, y así diseminarse en una población.

La transmisibilidad de los mecanismos de resistencia es lo que explica (en parte) que la resistencia bacteriana se incrementa exponencialmente. También se ha de tener en cuenta la elevada capacidad de mutación de las bacterias, cómo una simple mutación puede alterar completamente la funcionalidad del organismo (en un sentido u otro, potenciándola o afectándola),<sup>11</sup> y cómo la resistencia microbiana asociada a la transmisión por plásmidos puede diseminarse en el paciente incluso *in vivo*.<sup>12</sup>

La resistencia microbiana a tipo  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) representa actualmente un problema global emergente, y cada vez más se percibe que la aparición y expansión de este tipo de mecanismo de resistencia microbiana estén asociadas a las prácticas prevalentes de crianza intensiva de animales con fines alimenticios.

### ***Resistencia microbiana, antibioterapia profiláctica y cadena alimentaria***

En los orígenes, el problema de la resistencia microbiana parecía restringido al entorno hospitalario, pero debido a diversas prácticas culturales como la falla en lavarse las manos regularmente y el abuso de antibióticos en la producción agropecuaria, entre otros, la presencia de bacterias patógenas multiresistentes se ha convertido en un problema comunitario. En el año 2002 se publicó, por primera vez en España, la existencia en la comunidad de un alto

número de cepas de *Escherichia coli* que expresaban BLEE como la CTX-M-14.<sup>7</sup> Tras este primer reporte, se identificaron nuevos mecanismos de resistencia microbiana tipo BLEE asociados a la transmisión mediada por alimentos.<sup>10</sup>

Tabla 3. Antimicrobianos incluidos dentro de las diferentes familias de  $\beta$ -lactámicos.

Familia	Generación	Antimicrobianos
Penicilinas	Amino-penicilinas	Ampicilina Amoxicilina
	Carboxi-penicilinas	Carbenicilina Ticarcilina
	Ureido-penicilinas	Piperacilina
Cefalosporinas	Primera generación	Cefazolina Cefalotina
	Segunda generación	Cefuroxima Cefotetan Cefaclor Cefamandol
	Tercera generación	Cefotaxima Ceftriaxona Ceftazidima Cefixima Cefpodoxima
	Cuarta generación	Cefepima
	Quinta generación	Cefpiroma Ceftarolina
Monobactámicos		Aztreonam
Carbapenémicos		Imipenem Meropenem Doripenem Ertapenem

Referencias: [1], [2].

Johnson *et al.* encontraron que los animales destinados al consumo humano, las granjas de crianza, y la cadena alimentaria son importantes vehículos de diseminación de este tipo de resistencia microbiana, transportada en este caso por organismos relacionados con la alimentación como la

*Escherichia coli* o la *Salmonella spp.*<sup>3</sup> En tal sentido, se cuentan con estudios que han encontrado una fuerte asociación entre el uso del CEFTIOFUR® y la resistencia a infecciones por *Salmonella spp.*<sup>13</sup> Las heces humanas también pueden constituir otro reservorio de la resistencia microbiana a tipo BLEE en la comunidad.

en la comunidad, y que no han tenido contacto previo con hospitales.<sup>14-15</sup> Agero *et al.* demostraron una elevada asociación entre el empleo de cefalosporinas de tercera y cuarta generación y el aumento de la resistencia mediada por BLEE, y la transmisión hacia trabajadores de granjas agropecuarias y demás personal relacionado

Tabla 4. Mecanismos de resistencia microbiana a las cefalosporinas de tercera generación.

Actividad $\beta$ -lactamasa	<p>Aparición de enzimas (y por extensión, proteínas especializadas) microbianas que rompen el anillo <math>\beta</math>-lactámico, responsable de la acción bactericida.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clase I: Activas frente a cefalosporinas, de naturaleza cromosómica, e inhibidas por competición con cloxacilina. Son principalmente cefalosporinasas. Dentro de este grupo se encuentran las <math>\beta</math>-lactamasas de espectro extendido, que tienen una alta capacidad de hidrólisis frente a cefalosporinas de tercera generación y el monobactam.</li> <li>• Clase II: Activas frente a penicilinas inhibibles por competición con cloxacilina y ácido clavulánico.</li> <li>• Clase III: Hidrolizan a igual velocidad las penicilinas y las cefalosporinas. Son altamente sensibles a la inhibición por ácido clavulánico, tazobactam, sulbactam y cloxacilina.</li> <li>• Clase IV: Resistentes a inhibición por cloxacilina, pero sensibles al ácido clavulánico.</li> <li>• Clase V: Penicilinasas que se inhiben por ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam.</li> </ul>
Reducción del número de expresión de porinas en la superficie bacteriana	<p>Las porinas son proteínas bacterianas especializadas que forman canales en la membrana celular por donde penetra el antibiótico. La bacteria puede expresar un menor número de porinas en la superficie, y con ello, impedir la entrada del antibiótico.</p>
Aparición de bombas de expulsión	<p>Las bombas de expulsión son canales de difusión que expulsan activamente el antibiótico que se ha introducido en la bacteria.</p>
Modificación de las proteínas de unión a las penicilinas	<p>Las proteínas de unión a las penicilinas (reconocidas en inglés como PBPs o <i>Penicillin-Binding-Proteins</i>) son las proteínas diana de los antibióticos del tipo de las penicilinas. La bacteria puede modificar la estructura molecular de la PBP, y de esta manera, entorpecer la unión del antibiótico a la misma, escapando así a la acción bactericida.</p>

El empleo de cefalosporinas de tercera y cuarta generación en las granjas de producción de animales para consumo alimenticio podría ser una de las razones principales para el incremento de la aparición de la resistencia microbiana a tipo BLEE en sujetos que viven sin restricciones

con la actividad productiva.<sup>16</sup> En Suiza se han descrito cepas con actividad BLEE a tipo CTX-M o TEM transmitidas por vía animal.<sup>17</sup> Estudios previos en este mismo país demostraron que la ocurrencia de infecciones en los trabajadores con cepas microbianas que expresan actividad BLEE

se asociaba directamente con la presencia de tales cepas en los animales con los cuales estaban diariamente en contacto directo. Resultados similares se han repetido en numerosos países del mundo, a saber, Alemania,<sup>18</sup> Japón,<sup>19</sup> y Holanda.<sup>20-21</sup>

La transmisión de la resistencia a tipo BLEE no parece estar limitada al tipo de actividad agropecuaria, en este caso, la crianza de animales (como cerdos y gallinas) para sacrificio y consumo, sino también a través de productos obtenidos de la explotación de los mismos. Canadá ha reportado la aparición de actividad BLEE mediada por queso,<sup>22</sup> leche,<sup>23</sup> e incluso cáscaras de huevo.<sup>24</sup>

### ***Quorum sensing, resistencia microbiana y biota intestinal***

Lo expuesto previamente implica que las poblaciones bacterianas no pueden ser percibidas nunca más como microorganismos aislados que se comportan de forma independiente.<sup>25</sup> Todo lo contrario: una población bacteriana constituye una verdadera sociedad con un alto nivel de organización, que apela a numerosos mecanismos con tal de sobrevivir, entre ellos, el desarrollo de resistencia a los antibióticos que supuestamente han de matarlas. Es solo natural entonces que la atención de los investigadores se oriente hacia el estudio y la comprensión de las formas y vías que emplean las bacterias para comunicarse entre ellas.

El término “quorum sensing” ha sido acuñado para referirse al mecanismo que las bacterias dentro de una población especificada emplean para comunicarse las unas con las otras, y de esta manera, regular los diferentes fenotipos que pueden expresar de una forma coordinada e integrada. El “quorum sensing” se describió por primera vez en los 1960s,<sup>26</sup> cuando se empezó a estudiar la producción de las acil-

homoserina-lactonas (AHLs) en *Vibrio fischeri*. Greenberg descubrió que los cultivos de esta bacteria solo producen luz cuando el cultivo alcanzaba una determinada densidad.<sup>27</sup> En los 1970s se demostró que esta activación de luz se iniciaba gracias a una molécula activadora o inductora,<sup>28-29</sup> y que una vez que esta molécula alcanzaba una determinada concentración (que era dependiente de la densidad de la población microbiana), la producción de luz se activaba. Esta molécula inductora fue aislada y caracterizada en 1981, y se identificó como la N-(3-oxohexanoyl)-homoserin-lactona (3-oxo-C6-HSL).<sup>29</sup>

La bacteria es capaz de producir y secretar al exterior moléculas (que pueden ser auto-inductores o feromonas) capaces de ser reconocidas y captadas por sus semejantes.<sup>30-31</sup> Una vez incorporadas, estas moléculas pueden modificar el comportamiento de la bacteria-receptora.<sup>31-32</sup> Mientras la población bacteriana no alcanza cierto número crítico, la concentración de tales moléculas en el medio no es suficiente para producir un efecto tangible en las demás integrantes de la colonia. Pero a medida que la población bacteriana crece hasta alcanzar tal número crítico, estas señales se acumulan en cantidades que pueden ser reconocidas por todas. De esta manera, se coordina la expresión de los genes bacterianos que pueden inducir fenotipos adaptativos como la producción de biopelículas, toxinas y enzimas, entre otros.

Podría parecer que la comunicación vía “quorum sensing” sea un fenómeno propio solamente del mundo microbiano, pero se ha descrito que de esta forma se puede modificar no solo el comportamiento de las bacterias vecinas, sino también la transcripción de genes mamíferos en los correspondientes productos, e incluso, hacer posible la comunicación cruzada con las células del huésped y responder a la acción de hormonas secretadas por tales células,

proveyendo así otra vía para la regulación de la expresión de algunos de los genes bacterianos.<sup>33</sup> El fenómeno del “quorum sensing” significaría entonces que existe una comunicación universal entre células y especies de diferentes reinos animales.

La biota que ocupa el tracto digestivo del ser humano podría ser un claro ejemplo de la comunicación que puede ocurrir entre diferentes reinos vía “quorum sensing”. El tracto digestivo contiene entre 5,00 – 1,000 especies bacterianas agrupadas en 7 familias diferentes, a saber: *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Cyanobacteria* y *Verrucomicrobia*. De ellas, las *Firmicutes* y los *Bacteroides* son las que determinan la mayor parte del genoma bacteriano intestinal. Las variaciones en la relación *Firmicutes*: *Bacteroides* pueden estar determinadas genéticamente, responder a influencias ambientales, o reflejar los estilos alimentarios del huésped.<sup>34-36</sup>

Las bacterias de la biota intestinal viven en armonía con el huésped, con el que establecen relaciones de beneficio mutuo. Las bacterias consiguen un hábitat idóneo que les proporciona (entre cosas) un entorno favorable para prosperar y sobrevivir, y nutrientes de forma constante. Por su parte, el sujeto se beneficia de la capacidad bacteriana de digerir, absorber y fermentar nutrientes especificados.

Los beneficios de la biota intestinal no se limitan a los aspectos nutricionales. Las bacterias de la biota intestinal montan una barrera de defensa que impide a los patógenos adherirse a la mucosa y/o colonizar el tubo digestivo del huésped. Asimismo, las bacterias de la biota pueden producir diversas sustancias antimicrobianas (denominadas también como bacteriocinas) que son capaces de matar organismos potencialmente competidores, evitando así la invasión de los patógenos. Estas acciones biológicas de las bacterias de la biota

intestinal se regulan mediante la comunicación a través de moléculas emitidas por otras bacterias comensales con acciones similares a las hormonas que son conocidas como autoinductores, y que pueden afectar genes bacterianos específicos. Luego, en el intestino existe una constante comunicación entre el huésped y las bacterias, y que está regulada principalmente por moléculas autoinductoras producidas por las bacterias comensales, y hormonas como la epinefrina y la norepinefrina que son liberadas por el huésped.

La disrupción de los mecanismos de comunicación huésped-biota intestinal solo puede conducir entonces a infección patógena y afectación de la salud del huésped. El uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro puede alterar profundamente el número y la composición bacteriana de la biota intestinal, y con ello, afectar la capacidad del huésped de afrontar y superar exitosamente los eventos infecciosos. Por la misma razón, el consumo de animales tratados intensivamente con antibióticos de amplio espectro para garantizar una baja frecuencia de infecciones durante el proceso de producción agropecuaria puede destruir selectivamente las poblaciones bacterianas comensales del huésped, para ceder su lugar a especies patógenas que expresen resistencia microbiana por alguno de los mecanismos antes expuestos, comprometiendo la efectividad terapéutica de los antimicrobianos de uso clínico.

Los cambios que ocurren en la comunicación entre reinos vía “quorum sensing” debido a las prácticas antes mencionadas también se extienden a las moléculas que transitan en uno u otro sentido entre los socios de esta relación. A modo de ejemplo, la dinorfina es un opioide presente en el intestino de los mamíferos gracias a la actividad de la biota intestinal.

En condiciones de infección microbiana o estrés metabólico, la dinorfina es capaz de inducir la producción de piocianina por la *Pseudomonas aeruginosa*.<sup>37</sup> La piocianina es una poderosa toxina secretada por bacterias del género *Pseudomonas*, y aunque puede funcionar como antimicrobiano frente a otros patógenos, también puede producir apoptosis de las células del huésped que estén infectadas.

El estudio y la comprensión de la comunicación entre los reinos vía “quorum sensing” constituye hoy un campo de intensa actividad investigativa. Es imperativo entender en profundidad como las bacterias comensales, los patógenos y el huésped se comunican entre sí, y cómo los procesos de infección se originan y se desarrollan. Solo así se podrán desarrollar mejores antibióticos y terapias antimicrobianas más efectivas.

## CONCLUSIONES

La resistencia microbiana es un grave problema global que amenaza la efectividad de las terapias antimicrobianas existentes. La resistencia microbiana puede trazarse hasta las prácticas corrientes de producción agropecuaria, que incluye el uso de antibióticos de amplio espectro para contener la infección bacteriana entre los animales de crianza. La resistencia microbiana puede transmitirse hacia las bacterias que componen la biota intestinal. El “quorum sensing” explica la existencia de una verdadera comunicación entre organismos de reinos diferentes, y con ello, cómo moléculas emitidas por uno de los organismos pueden afectar la actividad biológica del otro (y viceversa) sin que importe cuán alejados estén en la jerarquía biológica.

Las políticas antibióticas juegan un papel muy importante en la salud humana, y éstas han de ser modificadas y supervisadas desde

la propia cadena alimentaria. Los gobiernos deben jugar un rol determinante en el control de la diseminación de la resistencia microbiana mediante la promoción de las requeridas políticas antibióticas. La comunidad científica debe ejercer mayor presión para incrementar el control sobre la antibioterapia profiláctica en la crianza animal.

## AGRADECIMIENTOS

La redacción de este artículo ha sido posible gracias al Proyecto Prometeo de la Secretaría de Educación Superior de Ciencia, Tecnología e Innovación (SENECYT) de la República del Ecuador. Los autores agradecen a la Dra. Cecilia Salazar Mera por el apoyo brindado para el completamiento de este trabajo.

## SUMMARY

*Antibiotic resistance has become today an important global health problem, and one of the priorities to face and solve by the World Health Organization for the upcoming years. This 21<sup>th</sup> century plague should be treated from the source, identified by many at the very farm where animals are bred for human consumption. Protocols for animal farm breeding fostering regular use of antibiotics to prevent diseases, and hence, to obtain a superior quality livestock are common place in many countries. This practice results in the occurrence of resistance to antibiotics used that latter is transmitted to humans through food chain. Microbial resistance has been brought back again to public light after announcing the discovery of cross-communication between bacteria and humans, thus forcing many to reappraise the roads medical practice should take in the near future in order to avoid setbacks in treating and curing infectious diseases. The present review examines the state of the art of research currently being pursued on microbial resistance and bacteria-human being cross-contamination, and advances questions about today's antibiotic policies needing to be address urgently. **Cartelle***

**Gestal M, Villacís JE, Alulema MJ, Chico P.** *From the farm to the table. Implications of the use of antibiotics in animal raising for microbial resistance and health. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2014;24(1):129-139. RNPS: 2221. ISSN: 1561-2929.*

**Subject headings:** *Microbial resistance / Quorum sensing / Antibiotic policies / Cross-kingdom communication / Extended spectrum  $\beta$ -lactamases.*

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abraham EP, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature* 1940;146(3713):837.
2. Beale JM, Block J. Organic medicinal and pharmaceutical chemistry. Lippincott Williams & Wilkins. New York: 2010.
3. Gorman M, Ryan CW. Cephalosporins and Penicillins. En: *Chemistry and Biology* (Editor: Flynn EH). Academic Press. New York: 1972. pp 536-542.
4. Jacoby GA. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 1998;27:81-3.
5. Jacoby GA. Extended-spectrum beta-lactamases and other enzymes providing resistance to oxyimino-beta-lactams. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11: 875-87.
6. Jacoby GA. History of antimicrobial agents and chemotherapy from 1972 to 1998 *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:999-1002.
7. Jacoby GA, Munoz-Price LS. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352:380-91.
8. Richmond MH, Sykes RB. The beta-lactamases of gram-negative bacteria and their possible physiological role. *Adv Microb Physiol* 1973;9:31-88.
9. Bou G, Cartelle M, Tomas M, Canle D, Molina F, Moure R, Eiros JM, Guerrero A. Identification and broad dissemination of the CTX-M-14 beta-lactamase in different *Escherichia coli* strains in the northwest area of Spain. *J Clin Microbiol* 2002;40:4030-6.
10. Cartelle M, del Mar Tomas M, Molina F, Moure R, Villanueva R, Bou G. High-level resistance to ceftazidime conferred by a novel enzyme, CTX-M-32, derived from CTX-M-1 through a single Asp240-Gly substitution. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2308-13.
11. Pérez-Llarena FJ, Cartelle M, Mallo S, Beceiro A, Pérez A, Villanueva R, Romero A, Bonnet R, Bou G. Structure-function studies of arginine at position 276 in CTX-M beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:792-7.
12. Fernández A, Gil E, Cartelle M, Pérez A, Beceiro A, Mallo S, Tomás MM, Pérez-Llarena FJ, Villanueva R, Bou G. Interspecies spread of CTX-M-32 extended-spectrum beta-lactamase and the role of the insertion sequence IS1 in down-regulating bla CTX-M gene expression. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:841-7.
13. Dutil L, Irwin R, Finley R, Ng L, Avery B, Boerlin P, *et al.* Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. *Emerg Infect Dis* 2010;16:48-54.
14. DANMAP 2009. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. 2010. Disponible en: <http://www.DANMAP.org/>. Fecha de última visita: 30 de Agosto del 2013.
15. DANMAP 2010. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. 2011. Disponible en:

- <http://www.DANMAP.org/>. Fecha de última visita: 30 de Agosto del 2013.
16. Agersø Y, Aarestrup FM, Pedersen K, Seyfarth AM, Struve T, Hasman H. Prevalence of extended-spectrum cephalosporinase (ESC)-producing *Escherichia coli* in Danish slaughter pigs and retail meat identified by selective enrichment and association with cephalosporin usage. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:582-8.
  17. Geser N, Stephan R, Korczak BM, Beutin L, Hächler H. Molecular identification of extended-spectrum-lactamase genes from *Enterobacteriaceae* isolated from healthy human carriers in Switzerland. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:1609-12.
  18. Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, Kuhn K, Schulz K, *et al.* High prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in organic and conventional retail chicken meat, Germany. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2631-4.
  19. Asai T, Masani K, Sato C, Hiki M, Usui M, Baba K, *et al.* Phylogenetic groups and cephalosporin resistance genes of *Escherichia coli* from diseased food-producing animals in Japan. *Acta Veterinaria Scandinavica* 2011;53:52.
  20. Leverstein-van Hall MA, Dierikx CM, Cohen Stuart J, Voets GM, van den Munckhof MP, van Essen-Zandbergen A, *et al.*; on behalf of the National ESBL Surveillance Group. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:873-80.
  21. Overdeest I, Willemsen I, Rijnsburger M, Eustace A, Xu L, Hawkey P, *et al.* Extended-spectrum  $\beta$ -Lactamase genes of *Escherichia coli* in chicken meat and humans, the Netherlands. *Emerg Infect Diseases* 2011;17:1216.
  22. Arslan S, Eyi A, Özdemir F. Spoilage potentials and antimicrobial resistance of *Pseudomonas spp.* isolated from cheeses. *J Dairy Sci* 2011;94:5851-6.
  23. Geser N, Stephan R, Hächler H. Occurrence and characteristics of extended-spectrum b-lactamase (ESBL) producing *Enterobacteriaceae* in food producing animals, minced meat and raw milk. *BMC Veterinary Research* 2012;8:21:0-0. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1746-6148/8/21>. Fecha de última visita: 13 de Diciembre del 2013.
  24. Egea P, López-Cerero L, Navarro MD, Rodríguez-Baño J, Pascual A. Assessment of the presence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in eggshells and ready-to-eat products. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:1045-7.
  25. Diggle SP. Microbial communication and virulence: Lessons from evolutionary theory. *Microbiology* 2010;156(Pt 12):3503-12.
  26. Cartelle-Gestal M. Vencer la resistencia a antibióticos. *Investigación y Ciencia* 2013;440:15-7. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4214319/>. Fecha de última visita: 13 de Diciembre del 2013.
  27. Greenberg EP. Quorum sensing in Gram-negative bacteria. *ASM News* 1997;63:371-7.
  28. Nealson KH, Platt T, Hastings JW. Cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescence system. *J Bacteriol* 1970;104:313-22.
  29. Eberhard A. Inhibition and activation of bacterial luciferase synthesis. *J Bacteriol* 1972;109: 1101-5.

30. Atkinson S, Williams P. Quorum sensing and social networking in the microbial world. *J R Soc Interface* 2009;6:959-78.
31. Heeb S, Fletcher MP, Chhabra SR, Diggle SP, Williams P, Cámara M. Quinolones: From antibiotics to autoinducers. *FEMS Microbiol Rev* 2011;35:247-74.
32. Williams P, Winzer K, Chan WC, Cámara M. Look who's talking: Communication and quorum sensing in the bacterial world. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007;362(1483): 1119-34.
33. Sperandio V, Torres AG, Jarvis B, Nataro JP, Kaper JB. Bacteria-host communication: The language of hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:8951-6.
34. Ochoa C. La biota intestinal, el metabolismo energético, y la Diabetes mellitus. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2013;23:113-29.
35. Santana Porbén S. Los probióticos en la práctica médica: Razones para su uso. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2009;19:124-32.
36. de las Cagigas Reig AL, Blanco Anesto J. Prebióticos y probióticos, una relación beneficiosa. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2002;16:63-8.
37. Zaborina O, Lepine F, Xiao G, Valuckaite V, Chen Y, Li T, *et al.* Dynorphin activates quorum sensing quinolone signaling in *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS Pathog* 2007; 3(3):e35. Erratum in: *PLoS Pathog* 2007;3(5):e67.