

Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Vigilancia de Microorganismos con Resistencia a
Antibióticos en Producción Porcina.

Surveillance of Antibiotic Resistant Microorganisms
in Porcine Production

Autor/es

Clara Mondragón Munar

Director

Carmelo Ortega Rodríguez

Facultad de Veterinaria

Curso 2022-2023

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

A. La producción porcina en España y en el mundo

A.1. Papel del porcino en ganadería

A.2. Sistemas de producción en porcino

B. Problemas asociados a la producción en porcino

B.1. Bienestar y manejo

B.2. Producción y reproducción

B.3. Impacto medio ambiental

B.3.1. Residuos de purines

B.3.2. Uso de antibióticos en producción animal y desarrollo de resistencias

B.4. Microorganismos responsables de la patología infecciosa y parasitaria

B.4.1. Bacterias

B.4.2. Virus

B.4.3. Parásitos

C. Impacto en la salud pública.

C.1. Enfermedades zoonóticas

C.2. Transmisión de resistencia a antibióticos

D. Estrategias de lucha frente a las enfermedades

D.1. Bioseguridad y vigilancia epidemiológica

D.2. Uso racional de medicamentos y legislación

D.3. Vacunas y otras alternativas

D.4. Programas específicos de control y erradicación

D.1.1. Enfermedad de Aujeszky

D.1.2. Brucelosis porcina

D.1.3. Enfermedad vesicular porcina (EVP)

D.1.4. Estomatitis vesicular

D.1.5. Fiebre aftosa

D.1.6. Peste Porcina Africana (PPA)

D.1.7. Peste Porcina Clásica (PPC)

D.1.8. *Trichinella*

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

METODOLOGÍA

- A. Revisión bibliográfica
- B. Diseño del estudio
- C. Cultivo aislamiento e identificación bacteriana
- D. Evaluación de la resistencia y sensibilidad a los antibióticos
- E. Factores de riesgo: recogida de información
- F. Análisis estadístico e identificación de factores de riesgo

RESULTADOS

- A. Microorganismos aislados y distribución general
- B. Caracterización de los microorganismos bacterianos aislados
 - B.1. Distribución de los aislamientos según tipo de muestras
 - B.2. Distribución de los aislamientos según tipo de producción
 - B.3. Distribución de los aislamientos según edades
 - B.4. Distribución de los aislamientos según época del año
 - B.5. Distribución de los aislamientos según tratamiento
- C. Evolución en el tiempo de los microorganismos aislados en las granjas
- D. Factores de riesgo
 - D.1. Origen de la muestra
 - D.2. Edad
 - D.3. Estación del año
 - D.4. Patología
- E. Resistencia a antibióticos

DISCUSIÓN

CONCLUSIONES/CONCLUSIONS

VALORACIÓN PERSONAL

BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN/ABSTRACT

A causa de la producción intensiva en porcino el riesgo de padecer lesiones, enfermedades y el uso de antibióticos aumenta. Para monitorizar estas enfermedades y sus antibiorresistencias en este trabajo se ha realizado un estudio epidemiológico y de las antibiorresistencias de los microorganismos aislados de muestras recogidas de granjas de porcino incluidas en la ADSG de trabajo durante los años 2021-2022. De esta forma se ha podido identificar a *E. coli* como la bacteria más prevalente, la edad y la estación del año como factores de riesgo más importantes y la penicilina como antibiótico de alto riesgo de antibiorresistencias.

Due to the intensive production in pigs, the risk of injury, illness and antibiotic use increases. To monitor these diseases and their antibioresistance in this research an epidemiological study and antibioresistance of microorganisms isolated from samples collected from pig farms included in the ADSG of work has been carried out during the years 2021-2022. In this way, it has been possible to identify *E. coli* as the most prevalent bacteria, age and season as the most important risk factors and penicillin as a high-risk antibiotic for antibiotic resistance.

INTRODUCCIÓN

La producción porcina en España y en el mundo

Papel del porcino en ganadería

En España la producción final agraria (PFA) es de 55.689,9 kg, dentro de esta PFA la producción final ganadera (PFG) supone un 15,9%, lo que viene a ser 20.834,6 kg y la producción de porcino en la PFG es de 8.854,7 kg, lo que supone un 42,5% de la PFG (MAPA, 2022). Este porcentaje es el más grande entre todas las producciones en España, por lo que se debe entender la magnitud de este tipo de producción y su importancia económica en el país.

Según los últimos datos estadísticos de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación (MAPA) de España los países con mayor producción de carne de cerdo, fresca o refrigerada, son China, Estados Unidos y España (Anexos: Fig. 1) con 58,3 millones de animales sacrificados y unos 5,2 millones de toneladas de carne producida en 2021 (MAPA, 2022). Los países que más exportan son España, seguido de Alemania y Dinamarca (Anexos: Fig. 2) y los mayores importadores son China, Italia y México (Anexos: Fig. 3). Gracias a estos datos podemos deducir también que la producción en España de porcino tiene como principal objetivo el comercio internacional.

Las explotaciones en Estado de Alta a día 16/03/2022 en España en producción porcina son un total de 87.097 y son explotaciones principalmente intensivas. Como se ha comentado

anteriormente España en 2021 mantiene la tercera posición mundial en cuanto a producción; a nivel europeo España ocupa el primer puesto y su crecimiento en los últimos 5 años ha sido de un 24% frente a un 0,3% en la comunidad europea (MAPA, 2022). El comercio exterior de porcino de España ha sido creciente durante los años hasta 2021 (MAPA, 2022). En el último informe trimestral de 2022 se ha determinado una caída del 51,1% de las exportaciones a China (Anexos: Fig. 4). A causa de esto las exportaciones entre 2021 y 2022 han disminuido un 5,7%. A pesar de esta bajada de relaciones comerciales con China tan brusca, este país sigue siendo el principal importador de nuestra carne de cerdo (MAPA, 2023). El sector porcino debe tener en cuenta esto y prepararse en caso de que estos números sigan decayendo, ya que el consumo en España de este tipo de carne va en disminución; -9,96% y -8,56% en el consumo de carne fresca y transformados respectivamente (MAPA, 2023).

A parte de la importancia económica del sector porcino, también se debe comentar que es una fuente de empleo en las zonas rurales de España que ha fomentado el desarrollo rural de estas regiones.

Sistemas de producción en porcino

De forma general se diferencian tres sistemas de producción diferentes: extensivo, intensivo y mixto. El sistema intensivo es el mayoritario en España (MAPA, 2022). En este tipo de sistema de producción el objetivo es conseguir una producción alta de cerdos para poder enviar a matadero y así responder a la alta demanda que hay de su carne, teniendo en cuenta siempre el bienestar y la sanidad de los animales y las personas relacionadas a la producción (Babot, 2007).

El ciclo productivo en una granja intensiva es el siguiente: las cerdas vacías que salen de la sala de maternidad o de reposición pasan a cubrición, después de dar positivo al control de gestación ecográfico pasan a las naves de gestación donde están en grupos y unos días antes del parto pasan a las naves de maternidad, en estas naves están con los lechones hasta su destete. En cuanto a los lechones después de ser destetados pasan a las naves de transición, si es que hay, y posteriormente pasan al cebo hasta el momento de ser transportados a matadero. Según el tipo de animales y el ciclo productivo se distinguen diferentes tipos de granjas; en España las explotaciones más importantes son de producción y de cebo. A su vez las explotaciones de producción pueden ser de ciclo cerrado, donde los lechones nacen y pasan la cría, la transición y el cebo en la misma explotación; o destinadas a la producción de lechones, en este caso los animales nacen en las instalaciones hasta que se venden y se trasladan a granjas de cebo tras el destete o la transición. Las granjas de cebo tienen como último objetivo el engorde de los lechones hasta matadero (Paramio *et al.*, 2011).

En cuanto a la reproducción en este sector, las madres se manejan mayoritariamente en lotes. En el manejo por lotes es necesario una sincronización de celos entre las cerdas de un

mismo lote para poder hacer una cubrición sincronizada de ellas y hacer un destete a fecha fija de todos los lechones del lote. Esto obliga prácticamente a utilizar hormonas, aún así, gracias a este manejo se consigue la posibilidad de realizar vacío sanitario y se facilita el manejo para la administración de vacunas y tratamientos médicos en caso de ser necesarios. También se consigue una mejor comercialización, ya que el ganadero dispone de grupos de lechones homogéneos que desteta al mismo tiempo y siempre tiene hembras en todos los periodos de producción: vacías, en cubrición, gestantes, lactantes y en reposición.

Problemas asociados a la producción en porcino

Bienestar y manejo

Hoy en día una de las cuestiones que más condicionan la producción animal es el bienestar, el consumidor opta por consumir productos certificados en los que se demuestra que se ha seguido una metodología de producción en la que se ha respetado y velado por el bienestar del animal. Este tipo de certificados son positivos para los ganaderos, ya que se consiguen diferenciar de la competencia y producen productos con valores agregados. En España, a parte de la posibilidad de certificarse por empresas privadas, todas las explotaciones están obligadas a cumplir las diferentes normativas nacionales y europeas que garantizan que la producción porcina se hace bajo los principios del bienestar animal (BA).

El BA se define mediante cinco libertades: libre de hambre, de sed y de desnutrición, libre de temor y de angustia, libre de molestias físicas y térmicas, libre de dolor, de lesión y de enfermedad, y libre de manifestar un comportamiento natural (Ramírez, 2013). Se ha determinado que los factores de BA pueden estar directamente relacionados con la calidad de la carne, así pues, ayunos prolongados o manejos deficientes en el transporte son variables de las carnes exudativas, blandas y pálidas (PSE) y duras, secas y oscuras (DFD) (Williams, Fages y Principi, 2021)

El estrés es el indicativo de pérdida de BA más utilizado en el mundo. Cuando la respuesta de estrés que genera el animal ante una situación no confortante supone realmente un riesgo para la vida del animal se sustituye el término por “diestrés” (Grandin, 2017). En porcino se han identificado patologías detonadas por este diestrés como el síndrome del estrés porcino; este síndrome es la muerte del animal en el transporte a causa de la suma de diversos factores como son el hacinamiento y el calor. Otra patología relacionada con el diestrés es la hipertermia maligna, se trata de la muerte del animal detonada por una hipertermia producida por estrés o ejercicio intenso (Castillo y Criollo, 2022).

Para evitar el estrés y garantizar el BA de los animales se debe hacer un manejo correcto de estos animales en la explotación y el transporte. En el RD 1135/2002, de 31 de octubre, se especifican las normas mínimas para la protección de los cerdos. En el artículo 3 se relatan las condiciones de cría en las explotaciones de cerdos como la superficie de suelo libre

en diferentes etapas de la producción (Anexos: Fig. 5) y los requisitos del revestimiento del suelo (Anexos: Fig. 6). Además, en este RD se especifican los requisitos generales de las instalaciones y el material y los requisitos específicos de los diferentes animales: verracos, cerdas, cerdas jóvenes, lechones, cochinitos destetados y cerdos de producción. En el artículo 5 se relata la formación del personal de forma que “toda persona que emplee o contrate a personal encargado del cuidado de los cerdos deberá asegurarse de que dicho personal haya recibido las instrucciones y el asesoramiento debidos sobre las disposiciones pertinentes a que se refiere el artículo 3 y el anexo del presente Real Decreto.” y las autoridades competentes de las Comunidades Autónomas deben asegurarse de que se realice la formación.

Producción y reproducción

Como se ha comentado anteriormente en este sector se trabaja por lotes con las madres, para conseguir trabajar por lotes el personal debe tener una imagen muy precisa del ciclo de la cerda como de las hormonas que actúan en cada periodo. El tipo de producción a la que se ven sometidas las cerdas desemboca en la necesidad de reemplazar a las cerdas al cabo de cierto tiempo. Dentro de las causas de desecho podemos distinguir las planificadas/voluntarias o no planificadas/involuntarias. Dentro de las planificadas encontramos la edad avanzada, el tamaño de camada pequeño o la baja producción de leche, mientras que en las no planificadas encontramos problemas relacionados con la salud del animal como son problemas locomotores o reproductivos (Ek Mex *et al.*, 2016). Tras el análisis de varios estudios se ha reportado como principales causas de reemplazo los problemas reproductivos en cerdas multíparas, primerizas y de reemplazo a nivel de granjas comerciales. Estos problemas reproductivos son de una gran variedad, aunque la mayoría son de causa multifactorial. En las explotaciones se pueden encontrar desajustes hormonales como la principal causa seguida de un manejo inadecuado, ya sea por una detección errónea del estro, por el método de inseminación o el momento de esta. (Ek Mex *et al.*, 2016).

De forma general se ha determinado que el mayor número de muertes ocurren en el periodo peri-parto; un 42%, y un 16,5% en la lactación. Más adelante, en el periodo post-lactación, la mortalidad desciende al 6% y, por último, en el periodo de gestación, el porcentaje vuelve a aumentar hasta un 33% aproximadamente (Chagon, D’Allaire y Drolet, 1991). De forma más específica en cada periodo se han determinado las causas de estas muertes: en el parto la patología más común es la inercia uterina y en el periodo post-parto y lactación el síndrome MMA: mastitis, metritis, agalaxia (Williams, Fages y Valette, 2021). En el periodo de lactación es sumamente importante controlar el consumo y el aporte energético a las cerdas para que cubra las necesidades, esto se puede hacer implementando estrategias nutricionales para asegurar un adecuado consumo voluntario diario, monitoreando

periódicamente el consumo (Williams, Fages y Valette, 2021). Tras el destete las patologías encontradas producen un aumento del intervalo desdete-cubrición, sobre todo en periodos de calor por razones fisiológicas o por quistes ováricos (Williams, Fages y Valette, 2021)

Impacto medioambiental

La contaminación que generan las granjas de porcino afecta al microambiente de la granja por un lado y al medio ambiente general (macroambiente) por otro. En el primer caso se ha demostrado que la exposición a los gases de amoníaco, sulfuro de hidrógeno, metano y bióxido de carbono de las granjas son un riesgo directo para los trabajadores de la explotación. En el segundo caso y en el que se va a profundizar a continuación, el principal problema son los purines, producen una contaminación química debido al contenido en nitrógeno, fósforo y posible presencia de metales pesados (López, 2021)

En el proceso de producción de carne de porcino se requiere el uso de diferentes recursos esenciales como es el alimento, el agua y la energía; además se necesitan elementos secundarios como las instalaciones, los equipos y la mano de obra. Como resultado de esta producción se generan subproductos y residuos como las deyecciones, los cadáveres y envases de diferentes tipos (Babot, 2007). Una cerda reproductora genera entre 17 y 27 m³ de purines al año, cerca de 80 kg de material biológico residual (cadáveres/envolturas fetales), 3L de envases y catéteres de inseminación y unos 90g de cartón, además de diversas emisiones gaseosas. Para reducir al mínimo estos residuos es crucial emplear los recursos de manera eficiente y esto dependerá de la gestión de la explotación y los animales en el sistema productivo (Babot, 2007)

Residuos de purines

Dentro de los residuos mencionados anteriormente encontramos los purines. La gestión de la alimentación y el manejo nutricional óptimo es la mejor forma de reducir al mínimo estas producciones. Por ejemplo, un cerdo hacia el final de la fase de engorde retiene únicamente el 39% del N administrado en la dieta y la ineficiencia del uso del N, P, K y metales pesados (Cu, Zn principalmente) es lo que condiciona mayoritariamente la contaminación medioambiental (Babot, 2007).

El control del estiércol es crucial para evitar la contaminación del medioambiente porque la expulsión inadecuada de este es el que produce la contaminación. Los nutrientes de los purines, nitrógeno y fósforo principalmente dañan los ecosistemas mediante la eutrofización de aguas superficiales, subyacentes o marinas e impiden su uso recreativo o humano. Las aguas se pueden ver afectadas por la contaminación química a base de nitratos o amonio o por patógenos vinculados al estiércol. Además, se genera una contaminación del aire por los gases generados en la producción y posteriormente una acidificación de este por el ácido sulfhídrico. También se liberan gases de efecto invernadero, como el metano y el óxido

nitroso; el consumo de agua de los animales es muy grande, los olores, ruidos y el polvo de los locales pueden producir molestias a los vecinos y puede haber una propagación de metales pesados, pesticidas y sustancias tóxicas (López, 2021).

La Ley 7/2022, de 8 de abril, de residuos y suelos contaminados para una economía circular es la legislación que tiene como objetivo impulsar medidas que prevengan la generación de residuos y mitigar los impactos negativos sobre la salud humana y el medioambiente (RD 306/2020). Para evitar la contaminación ambiental la balsa de estiércoles y el estercolero debe estar autorizado y la gestión de este debe realizarse según la normativa vigente teniendo, en todo momento, un plan de gestión y producción de estiércoles incluido en el Sistema Integral de Gestión de Explotaciones y sea aplicado (RD 306/2020).

En la ley 7/2022, de 8 de abril, se contempla la utilización del estiércol como fertilizante así como explica la aplicación correcta en suelos agrícolas. Si se aplican de forma inadecuada se puede producir la contaminación del suelo que suele afectar negativamente a la calidad de este suelo y favorecer su degradación (López, 2021).

Uso de antibióticos en producción animal y desarrollo de resistencias

Antes de proceder a explicar en profundidad el uso de los antibióticos en la producción porcina se debe esclarecer que su uso es imprescindible para tratar infecciones bacterianas en los animales y evitar el sufrimiento de estos reduciendo la morbilidad y mortalidad de las enfermedades (Uso responsable de antibióticos, 2023).

El consumo de los antibióticos por parte de los animales productores de alimentos ha disminuido hasta el punto de que en la actualidad es menor que en humanos (ECDC, EFSA y EMA, 2021) En España a partir de la creación en 2014 del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) se ha ido regulando y controlando el uso adecuado de los antimicrobianos. Entre las diferentes líneas se trabaja con acuerdos de reducción voluntaria con el que se ha logrado la reducción del consumo de colistina del 97,18% en porcino (Uso responsable de antibióticos, 2023). En cuanto al uso general de cada grupo de estudio de antimicrobianos los **carbapenémicos** no están autorizados para el uso en animales de producción, las **cefalosporinas** de tercera y cuarta generación son más utilizadas en humanos que en animales, en las **fluoroquinolonas** el consumo también es mayor en los humanos. Las **polimixinas**; grupo de antibióticos en el que se encuentra la colistina, ha disminuido la utilización en animales de producción en general un 70% entre 2011 y 2017 y ahora se encuentra por debajo del consumo por parte de los humanos. En las **aminopenicilinas** se determinó un menor consumo en los animales que en el ser humano, en los **macrólidos** el consumo era muy parecido entre los animales y los seres humanos; y en cuanto al consumo de **tetraciclinas** el consumo es notablemente superior en los animales que en los humanos (ECDC,

EFSA y EMA, 2021). Dentro de la producción animal el sector porcino es el que más consumo de antibióticos registra; y los grupos más utilizados son penicilinas y tetraciclinas en los periodos de lactación y destete (Lekagul *et al.*, 2019).

Los antibióticos en el medioambiente suponen un riesgo en cuanto a dos factores: la actividad antimicrobiana *per se* y la posibilidad de generar bacterias resistentes a los antimicrobianos en el medioambiente o en los animales silvestres. La contaminación de suelos y aguas por estos principios se producen por una mala utilización de antibióticos y una incorrecta gestión del estiércol (López, 2021).

Los antibióticos pueden ser eliminados principalmente por los cerdos en los purines, ya que no se degradan todos los fármacos en el animal, el estiércol es enviado a plantas de tratamiento de residuos ganaderos; aunque se han detectado restos de antibióticos en el suelo y aguas cercanas a granjas intensivas (López, 2021). En estas plantas de tratamiento una gran parte de los antimicrobianos acaban en el medio acuático, ya que no hay instaurado de forma rutinaria un proceso de eliminación o destrucción de antibióticos. Además, como se ha comentado en el apartado anterior, en España se utiliza el estiércol como fertilizante en las prácticas agrícolas, por lo que los antibióticos acaban en el suelo (Alonso, 2021).

En varios estudios de la ecotoxicidad de los antimicrobianos en el medioambiente, se ha determinado que pueden influir al crecimiento, la reproducción y el comportamiento de la fauna silvestre; incluyendo invertebrados y plantas. También se ha determinado que pueden afectar a los microorganismos que componen el suelo; esto afecta de forma negativa, ya que se pueden inhibir ciertos microorganismos esenciales para el aporte de nutrientes a las plantas (Alonso, 2021).

Microorganismos responsables de la patología infecciosa y parasitaria

Las patologías infecciosas; víricas y bacterianas, y parasitarias en porcino son una de las principales causas de pérdida de bienestar animal en las explotaciones y viceversa, ya que el estrés predispone a animales a enfermedades infecciosas por la liberación de componentes que reducen la eficacia de la respuesta inmune y las enfermedades producen un malestar en el animal (Castillo y Criollo, 2022). Además, las principales consecuencias de las patologías en porcino son la disminución de la producción, altas tasas de morbilidad y mortalidad y el decomiso de canales, partes de la canal u órganos; lo que se traduce en pérdidas monetarias (Rivera *et al.*, 2021). En definitiva el estado de salud óptimo de los animales repercute de forma directa en el crecimiento del cerdo, lo que permite conseguir en última estancia una mayor producción de carne y beneficio (Rivera *et al.*, 2021).

Dentro de las enfermedades en porcino no se deben olvidar las micotoxinas. Las micotoxinas tienen una naturaleza dinámica y es difícil predecir los efectos exactos sobre el rendimiento productivo y la salud del animal, ya que existe mucha variación en los efectos

según el tipo de micotoxina, su concentración, la duración de la exposición, la edad del cerdo, la nutrición... Aun así, las micotoxinas tienen una consecuencia extremadamente peligrosa, la inmunosupresión de los animales afectados, que produce que tengan una mayor susceptibilidad a padecer infecciones de otra naturaleza (Carrera, 2021; Perfumo, 2008).

En producción porcina uno de los problemas de mayor repercusión a medio plazo es que muchas enfermedades pueden persistir en forma subclínica. Las enfermedades subclínicas sin resolver se traducen en animales retrasados, lotes desperejados, mortalidad en goteo... esto a larga instancia afecta a los índices productivos y económicos de la granja de forma negativa (Organización Mundial de Sanidad Animal, 2023).

Dentro de estas patologías se debe tener en cuenta que en cualquier momento puede emerger un nuevo brote, ya sea por evolución y adaptación a patógeno, cambio de ambiente o cambio en la sensibilidad de los animales; el microorganismo comienza a afectar negativamente a los animales (Giménez, 2021; Osorio, 2010). Como ejemplo habitual de esta situación destacan: circovirus y el síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS) (Osorio, 2010).

Otro aspecto importante en producción porcina es que esos procesos subclínicos suelen ir asociados a otras patologías que actúan como secundarias y que serán las que se manifiesten clínicamente. Así, en 2004 se realizó un estudio serológico en el que se determinó la asociación del síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS) con otros agentes virales y bacterianos (Diosdado, González, Moles y Morilla, 2004). En los animales de engorde se encontró asociación del virus del PRRS con el coronavirus respiratorio porcino (CRP) y la influenza porcina. En las cerdas se encontró una asociación entre el virus del PRRS con la influenza porcina y la enfermedad de Aujeszky (Diosdado, González, Moles y Morilla, 2004). La asociación del virus del PRRS y la influenza porcina también ha sido registrada en varios estudios anteriores a este y sugiere que la infección del tracto respiratorio que ocasiona el PRRS predispone a los cerdos a infecciones secundarias (Diosdado, González, Moles y Morilla, 2004; Rivera *et al.*, 2021). Sin embargo, en ningún caso se observó asociación del vPRRS con bacterias respiratorias (Diosdado, González, Moles y Morilla, 2004)

En 2006 se detectó en diferentes áreas de China y Vietnam una epidemia que fue inicialmente relacionada con la peste porcina africana, pero que posteriormente se identificó el virus del PRRS como el agente causal del proceso a partir de cepas altamente virulentas del virus PRRS (An, Tian, Leng, Peng y Tong, 2011; Tian *et al.*, 2007).

En la actualidad la sociedad humana se está viendo afectada por varios aspectos, siendo los principales, el crecimiento demográfico y el cambio climático. Se prevé que en 2050 la población necesite un 70% más de la producción actual (RD 306/2020). Todo esto exige unos métodos más eficaces e intensivos; las poblaciones de animales en este tipo de producciones

son más numerosas y propicia el escenario ideal para el surgimiento de enfermedades emergente y re-emergentes (Rivera *et al.*, 2021).

Los microorganismos implicados en la enfermedad se pueden clasificar en patógenos primarios y secundarios. Los patógenos primarios son los responsables directos de una enfermedad por sí mismos, mientras que los secundarios generalmente se conocen como patógenos ubicuos. Estos patógenos normalmente no producen enfermedad, pero pueden generar brotes de enfermedad cuando intervienen factores predisponentes que hacen a la población más vulnerable y facilitando que estos actúen como patógenos. Entendemos como factores predisponentes el estado inmunitario de los animales, la edad, el momento de cría o incluso la época del año; son factores de riesgo que aumentan o disminuyen la vulnerabilidad de los animales a sufrir la enfermedad.

En la actualidad, entre los microorganismos responsables de enfermedad más habituales en producción porcina en nuestro entorno podrían destacarse:

Bacterias

Pasteurella multocida es un agente oportunista y zoonótico que se encuentra de forma normal en el microbiota del tracto respiratorio de los animales. Esta bacteria puede provocar neumonías necróticas, la rinitis atrófica progresiva e incluso septicemias agudas. La transmisión es por vía respiratoria por aerosoles o fómites contaminados y a humanos puede ser transmitida por mordiscos o arañazos (Rivera *et al.*, 2021).

En el tracto respiratorio también podemos encontrar ***Staphylococcus spp.***, la especie *S. aureus* es la responsable de las enfermedades transmitidas por alimentos de esta bacteria; se encuentra de forma ubicua en la piel y el tracto respiratorio superior y se transmite por aerosoles, fómites o contacto directo con la piel (Benito, 2015). Se trata de una zoonosis que puede ser transmitida de forma directa a los trabajadores de la granja y produce lesiones principalmente piógenas en piel, aunque puede llegar a otros tejidos y producir neumonías, osteomielitis e incluso endocarditis y abscesos (Morcillo, 2011). Estudios recientes han detectado que han emergido cepas de *S. aureus* resistentes a la Metilina en diversos ámbitos y nichos biológicos, lo que afirma la interrelación de los patógenos con el medioambiente, los animales y el ser humano (Baer, Miler y Dilger, 2013 y Benito, 2015).

De naturaleza multicéntrica podemos encontrar ***Streptococcus suis***, en animales sanos se encuentra de manera habitual en tonsilas y tracto respiratorio superior y se transmite por aerosoles, secreciones nasales y vectores mecánicos. Infecta diferentes partes del cuerpo como meninges, articulaciones, serosas, válvulas cardíacas y tracto digestivo y genital produciendo inflamación. En animales jóvenes de 5 a 10 semanas suele producir muertes

agudas por septicemia. Se trata de un agente zoonótico cuya importancia ha aumentado en los últimos años (Rivera *et al.*, 2021).

En cuanto a patógenos digestivos encontramos a ***Salmonella spp.*** como una de las más importantes a nivel mundial; tanto por su prevalencia como por su naturaleza como agente zoonótico (EFSA, 2022). En el caso de los cerdos se trata de una bacteria ubicua y tiene una de las prevalencias más altas en las granjas (Rivera *et al.*, 2021; Vanderwaal y Deen, 2018). La bacteria *Salmonella enterica* subsp. *enterica* es la relacionada a brotes alimentarios en el ser humano, siendo las Tifoideas las más relevantes (Baer, Miler y Dilger, 2013); en porcino encontramos *S. typhimurium* y *cholerasuis* con un cuadro de enterocolitis y septicémico respectivamente (Rivera *et al.*, 2021).

Escherichia coli (E. coli) es otro patógeno asociado a sintomatología digestiva. Dentro de esta especie se diferencian varias cepas según su patogenia. En lechones la bacteria produce diarreas neonatales y la enfermedad de los edemas en el postdestete. El principal material infectante son las heces, aunque cualquier superficie o alimento/agua contaminada por el patógeno puede ser transmisor (Rivera *et al.*, 2021). *E. coli* en cerdos es también ubicuo y se trata de un agente zoonótico y el segundo más reportado mundialmente (Vanderwaal y Deen, 2018). La cepa O157:H7 es un patógeno primario está incluida en la lista de la EFSA de monitorización obligatoria, ya que está ligado a la transmisión por alimentos y durante los últimos años se ha considerado una enfermedad emergente (EFSA, 2022).

Virus

Dentro de los virus que afectan al sistema respiratorio y que tienen un interés para la salud pública encontramos el virus de la **influenza porcina**, el subtipo H1N1. Se trata de una enfermedad re-emergente que surgió en 2009 del virus de la gripe A que circulaba entre las poblaciones de porcino (Vanderwaal y Deen, 2018). Es una enfermedad respiratorio aguda y se transmite a través de aerosoles o contacto directo con secreciones nasales o fómites. Puede ser transmitida al ser humano y otros muchos animales, ya que tiene una gran variabilidad genética y mutagénica. En este caso, los principales reservorios son animales silvestres (Rivera *et al.*, 2021).

El virus de la **peste porcina clásica (PPCv)** y el virus de la **peste porcina africana (PPAv)** son dos enfermedades que se deben tener en cuenta en las explotaciones y el control, causan una mortalidad muy elevada y suponen restricciones de comercio sobre la región en la que aparecen, económicamente para la granja se puede decir que son devastadoras (Vanderwaal y Deen, 2018). En los animales producen cuadros de fiebre hemorrágica y muerte a los pocos días de la infección, aunque también existe una presentación subclínica. Se transmite de forma directa o indirecta, por artrópodos en el caso del PPAv (Rivera *et al.*, 2021). La PPA emergió en 2007 en el este de Europa desde el África subsahariana, su llegada causó un gran número de

brotos, alta mortalidad y restricciones de comercio. En 2018 apareció por primera vez en China y a diferencia de la PPC esta enfermedad aún no ha llegado al oeste de Europa ni al continente americano (Rivera *et al.*, 2021; Vanderwaal y Deen, 2018).

El virus del **Síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS)** es uno de los problemas infecciosos de origen viral más importantes por el impacto económico que ocasiona a la industria porcina nacional e internacional y se relaciona en múltiples ocasiones a coinfecciones. Afecta a animales de todas las edades, pero los mayores problemas se producen en las cerdas gestantes y lechones. En las hembras afecta a la fertilidad, produce abortos tardíos, animales nacidos muertos, débiles y momificados; en los lechones ocasiona principalmente problemas respiratorios. Se transmite por diversas secreciones, vectores e incluso el aire (Rivera *et al.*, 2021).

El virus de la diarrea epidémica porcina (PEDv) se transmite por heces, secreciones nasales, fómites y hasta el semen; produce cuadros intestinales de diarrea y vómitos y fallos reproductivos en las hembras (Rivera *et al.*, 2021). Se extendió de China a Estados Unidos (EEUU) en 2013 (Vanderwaal y Deen, 2018) y a partir de ese momento se ha detectado varias coinfecciones del virus con el deltacoronavirus porcino en EEUU (Rivera *et al.*, 2021).

Parásitos

La **trichinelosis** es una enfermedad zoonótica transmitida por el consumo de carne de cerdo poco cocinada o sin tratamiento térmico sin revisión veterinaria (EFSA, 2022). En porcino intensivo es una enfermedad prácticamente inexistente, pero se considera una enfermedad re-emergente en Europa, ya que se está volviendo a un tipo de producciones extensivas por el cerdo ecológico (Baer, Miler y Dilger, 2013). En los animales no produce sintomatología por lo general y la transmisión es oral por la ingestión de la larva uno. Esta enfermedad supone un peligro para la salud pública y está bajo controles estrictos en matadero (Vanderwaal y Deen, 2018).

Impacto en la salud pública

Enfermedades zoonóticas

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) una zoonosis se define como una “enfermedad infecciosa que ha pasado de un animal a humanos por contacto directo o a través de los alimentos, el agua o el MA”. Además, remarca que “algunas enfermedades comienzan como una zoonosis, pero más tarde mutan en cepas exclusivas de los humanos y tienen el potencial de causar pandemias mundiales” (OMS, 2020).

La mayoría de enfermedades emergentes de los últimos años son de origen animal y casi todas ellas son potencialmente zoonóticas, estas enfermedades constituyen una amenaza continua para la población humana y son cada vez más mayoritarias (Giménez, 2021). En los últimos años se está viendo un incremento en el número de casos de algunas zoonosis, entre

muchas razones está la globalización que permite un tráfico internacional de mercancías y de personas y el aumento del contacto con la fauna salvaje (MAPA: Zoonosis).

Estas enfermedades están reguladas a nivel europeo por la Directiva 2003/99/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y por el Reglamento (CE) N.º 2160/2003 del Parlamento Europeo y del Consejo (MAPA: Zoonosis). En el último informe de la EFSA 2022, se han recogido los datos del año 2021 sobre zoonosis, agentes zoonóticos y brotes alimentarios ocurridos en la unión europea (UE) (EFSA, 2022). A nivel español estas enfermedades están reguladas por el RD 2210/1995 por la que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, el RD 1940/2004 sobre la vigilancia de las zoonosis y los agentes zoonóticos (transposición de la Directiva 2003/99/CE) y el RD 526/2014 por el que se establece la lista de enfermedades de los animales de declaración obligatoria y se regula su notificación.

Las listas que se recogen en el RD 1940/2004 y la D 2009/99 diferencian dos tipos de zoonosis sometidas a vigilancia: la lista A identifica las zoonosis y los agentes zoonóticos que deben ser objeto de vigilancia anual y la lista B (Anexos: Fig. 7) determina las zoonosis y agentes zoonóticos que deben ser objeto de vigilancia en función de la situación epidemiológica (MAPA: Zoonosis). La UE fue la encargada en crear estas listas mencionadas (Directiva 2003/99 Lista A), de entre los 10 agentes zoonóticos de la lista A, la triquinelosis está ligada directamente a la producción porcina. Aunque la carne de cerdo es una de las menos relacionadas con la transmisión de enfermedades sigue siendo un alimento relevante para su control, ya que es una de las más consumidas mundialmente (Baer, Miler y Dilger, 2013).

Transmisión de resistencia a antibióticos

La resistencia a los antimicrobianos se refiere a la capacidad de los microorganismos para soportar los tratamientos antibióticos (EFSA: resistencia a los antimicrobianos). En porcino la forma más común de administración de antimicrobianos es la oral, esta forma de administración suele realizarse a todos los animales de la explotación durante un tiempo prolongado y, además, puede llevar asociada a una subdosificación. La subdosificación se considera una de las principales causas del surgimiento de resistencias en las bacterias de la explotación (Burow *et al.*, 2014; Lekagul *et al.*, 2019).

A parte de entender el surgimiento por mutación y por transmisión horizontal, se han determinado nuevos conceptos que ayudan al control de las antibiorresistencias. Entre estos conceptos tenemos los reservorios; los reservorios comensales son microorganismos de la microflora de los animales y los humanos que mantienen las resistencias en su genoma, estas resistencias pueden llegar a ser transmitidas a otros microorganismos patógenos o no. Los reservorios medioambientales son los microorganismos presentes en el medioambiente y en el suelo que portan genes de resistencia. Estos segundos reservorios son los más importantes e

implicados en la transmisión de antibiorresistencias a otros microorganismos de todo tipo, tanto patógenos como comensales (Boerlin y Reid-Smith, 2008). Además, actualmente se están llevando a cabo diferentes estudios que analizan las antibiorresistencias en el medioambiente a partir de animales silvestres como centinelas. Estos animales son animales salvajes que nunca han sido sometidos a tratamientos antimicrobianos, por lo que su contaminación debe haber sido a partir de aguas residuales o suelos contaminados. Los resultados de estos estudios advierten de la peligrosidad de estas resistencias y de la necesidad de un enfoque global (One Health) del problema, ya que las resistencias encontradas a β -lactámicos en fauna silvestre se encontraron también con frecuencia en los entornos hospitalarios (Darwich y Molina, 2022).

A partir de estos conceptos se entiende que las resistencias no son algo que afecte a una bacteria determinada, sino que afecta de forma global a todas ellas. De esta forma los genes de resistencia aparecen en las bacterias por mutación; normalmente de origen desconocido, pero muy frecuentemente en microorganismos ambientales, y más adelante las bacterias que comparten el mismo nicho que las ambientales o ubicuas adquieren estos genes por integrones, plásmidos de resistencia o bacteriófagos (Boerlin y Reid-Smith, 2008).

Un ejemplo de la transmisión de genes de resistencia entre bacterias y de la movilidad de las bacterias en el medioambiente y entre los animales y las personas es *S. aureus*. A pesar del bajo riesgo natural, la emergencia de *S. aureus* resistente a la meticilina se ha convertido en un problema a nivel de salud global. Al principio fue asociado a instalaciones sanitarias y se considera endémico en los hospitales, pero recientemente se ha detectado en varias mascotas y animales de renta, incluido el porcino (Baer, Miler y Dilger, 2013). Esto advierte del peligro de las resistencias, ya que se pueden transmitir entre las diferentes bacterias y es indiferente en qué momento o lugar surgió, puede afectar al final de forma indiscriminada tanto a los seres humanos, como a los animales silvestres, las mascotas o el ganado.

La EFSA y el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) publican un informe científico anual conjunto sobre las resistencias a antibióticos en bacterias zoonóticas e indicadoras en la Unión Europea, estos datos además son organizados en herramientas interactivas con acceso público (EFSA: Resistencia a los antimicrobianos). En animales se monitorizan ***Salmonella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *C. coli*** y como indicador de contaminación fecal ***E. coli***. Se han encontrado ***Salmonella*** y ***E. coli*** con resistencia a cefalosporinas y carbapenémicos de espectro extendido, los cuales van a ser monitorizados con mayor frecuencia (EFSA y ECDC, 2023)

El ECDC, la EFSA y la European Medicines Agency (EMA) publicaron un estudio conjunto en junio de 2021 sobre el análisis integrado del consumo de agentes antimicrobianos y la aparición de antibiorresistencias en la UE y EEA. En los **carbapenémicos** se determinó una

asociación con el consumo humano de antibióticos y la aparición de antibiorresistencias en *E. coli* de humanos. En cuanto a las **cefalosporinas** de tercera y cuarta generación se encontró una asociación con el consumo humano y animal de antibióticos y la aparición de resistencias en *E. coli* de humanos. En las **fluoroquinolonas** y **otras quinolonas** se determinó que se consumían el mismo tipo de antibióticos en humana y en animales de renta. Se encontró una asociación entre el consumo de antimicrobianos en humana y en animales y la aparición de antibiorresistencias en bacterias de *E. coli* humanas y de animales; así como una interrelación entre el consumo por animales y la aparición de las resistencias en humana. Siguiendo en este grupo de antibióticos se determinó la asociación entre el consumo de antimicrobianos en animales y la aparición de resistencias en *Salmonella spp.* de animales. En el estudio sobre las **polimixinas** se encontró una asociación entre el consumo de antibióticos por parte de animales y la aparición de antibiorresistencias en *E. coli* de animales. En cuanto a las **aminopenicilinas** se determinó el consumo de antibióticos parecidos en animales y humanos, así como la asociación del consumo de antibióticos por parte de los animales con la aparición de resistencias a antibióticos en *E. coli* y *Salmonella spp.* de animales y humanos. Por último, en el grupo de las **tetraciclinas** se determinó la asociación del consumo de antimicrobianos en animales con la aparición de resistencias en *E. coli* de animales (ECDC, EFAS y EMA, 2021).

Estrategias de lucha frente a las enfermedades

De forma general la lucha frente las enfermedades comienza por la promoción de la salud de los animales mediante el manejo y el bienestar. En un segundo nivel de actuación se trabaja en la prevención donde la bioseguridad en las granjas es clave y los programas de vacunación se pueden utilizar como alternativa complementaria. Si en algún momento esta prevención falla el objetivo principal es el control de la enfermedad, en este caso la vacunación y el uso de antimicrobianos suelen ser las opciones más utilizadas. En última instancia, una vez controladas las enfermedades en ocasiones es necesario hacerlas desaparecer, erradicarlas, para lo cual los programas oficiales de control y erradicación son la herramienta principal.

Bioseguridad y vigilancia epidemiológica

El tipo de producción intensiva con grupos grandes en un lugar limitado y en confinamiento produce un aumento en el riesgo de padecer lesiones o enfermedades en los cerdos. Estas circunstancias explican la necesidad del uso de antibióticos en la producción animal (Burow *et al.*, 2014).

El entender que la prevención es mejor que la curación, se suele preguntar si desde el punto económico también se justifica; y sí. Es más efectivo que también los gobiernos de los diferentes países inviertan en unos servicios veterinarios de calidad que puedan cumplir con los estándares internacionales esperados. Es más efectivo el control de enfermedades a base de

muestreos periódicos según la enfermedad y determinar con qué países o zonas geográficas se puede comercializar con los animales, que dejar que los granjeros tengan que asumir los costes de las crisis relacionadas a la salud animal de sus animales. En este último punto se debe entender también que puede haber repercusiones económicas también por parte del consumidor, por falta de confianza o por la interrupción del comercio nacional e internacional (Dehove *et al.*, 2012).

En cuanto al control de enfermedades, la forma más eficaz de no utilizar antibióticos es evitando que los animales se infecten. El primer control es mediante los animales y el segundo la granja. Un control efectivo y unas buenas medidas de bioseguridad en las explotaciones intensivas son las formas más efectivas para reducir las incidencias de helmintos, protozoos y enfermedades bacterianas. Aun así, se ha determinado que este tipo de medidas son poco eficaces para el control de virus transmitidos por el aire como el vPRRS e Influenza (Vanderwaal y Deen, 2018). La **bioseguridad** se refiere en sentido amplio al conjunto de medidas puestas en marcha en una explotación con el fin de evitar o reducir el riesgo de entrada de enfermedades y su posterior difusión dentro de la explotación o hacia otras explotaciones ganaderas. Podemos diferenciar dos tipos de bioseguridad: la bioseguridad externa (**bioexclusión**) son las medidas establecidas para impedir la entrada/salida de enfermedades en la explotación y la bioseguridad interna (**biocontención**) las medidas establecidas para impedir la difusión de una enfermedad en la explotación (MAPA: Bioseguridad). El MAPA a través de la Subdirección General de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad ha establecido un plan integral de bioseguridad en el sector porcino. En cuanto a la bioseguridad de forma general las explotaciones deben estar aisladas del exterior, el personal de las granjas debe estar formado, informado y concienciado sobre la bioseguridad, debe haber un control de las visitas mediante la implementación de un libro de visitas, los vehículos deben ser desinfectados antes de entrar en la explotación y, dentro de lo posible, evitar su entrada, los animales deben proceder de granjas libres y se deben realizar cuarentenas antes de introducirlos a los lotes, la carga y descarga de animales se debe de hacer de forma tranquila y sin causar estrés en los animales para evitar la difusión de enfermedades, debe haber una separación clara entre zonas sucias y limpias, la recogida de cadáveres, la administración de pienso y demás servicios compartidos deben asegurar un orden lógico de limpio a sucio entre explotaciones y, por último, se debe realizar una limpieza y desinfección de los materiales utilizados en la explotación, de las instalaciones y del personal antes de entrar o salir de la explotación (Aarestrup, Duran y Burch, 2008; MAPA: Plan Estratégico de Bioseguridad en Explotaciones Porcinas).

En cuanto al manejo del lote se ha determinado que evitar el estrés es la mejor forma de control de enfermedades, se deberían utilizar sistemas que garanticen una mezcla y

transporte mínimo de animales. Además, la edad del destete es muy importante, debe realizarse una vez el sistema inmune del lechón es totalmente maduro. Por ejemplo, la diarrea post-destete está relacionado con las condiciones de temperatura; si son constantes y altas no suele haber problemas relacionadas con la enfermedad. Se entiende que un entorno óptimo para los animales es también esencial para la prevención de enfermedades (Aarestrup, Duran y Burch, 2008). En cuanto a el estado inmunitario del lote se debe garantizar un encastramiento correcto y agrupar lechones que tengan un estado inmunitario los más parecido posible (Aarestrup, Duran y Burch, 2008).

Las tendencias hacia la explotación intensiva no tienen indicios de revertirse, por lo que este tipo de enfermedades van a ser comunes en las granjas, aunque existen otros métodos para combatirlas como las vacunas (Vanderwaal y Deen, 2018). Además, se ha visto también un cambio en las enfermedades bacterianas; tanto por las resistencias a los antibióticos como por las restricciones del uso de antimicrobianos en la producción animal que impide en ciertos momentos un buen control y/o eliminación del patógeno. Todas las medidas explicadas en el punto son la primera línea de batalla contra las enfermedades, en caso de que haya algún fallo o dificultad para aplicar la bioseguridad y una enfermedad entre en la explotación se deberá recurrir a antibióticos o vacunas dependiendo de la naturaleza del patógeno.

Uso racional de medicamentos y legislación

A pesar de la prohibición del uso de antibióticos para prevenir enfermedades o promover el crecimiento en los animales en la UE en 2006, muchos otros países, como por ejemplo EE.UU., siguen utilizándolos con estos objetivos. Además, la OMS ha reconocido el uso de los antimicrobianos en la ganadería y su potencial impacto en el desarrollo de antibiorresistencias como una de las amenazas más importantes para la salud global (Michel, 2016). El empleo de los antibióticos en la producción porcina al rededor del mundo facilita el desarrollo de antibiorresistencias en los microorganismos (Aarestrup, Duran y Burch, 2008). Estas resistencias son una amenaza para la salud humana, para los animales y para la garantía de la seguridad alimentaria (Michel, 2016). Las bacterias presentes en porcino suelen adquirir resistencias ante los tratamientos mayoritariamente utilizados en la granja, esto produce una disminución de la eficacia de los antibióticos y obliga a realizar pruebas de sensibilidad antes de administrar cualquier fármaco en los animales (Aarestrup, Duran y Burch, 2008; Burow *et al.*, 2014).

España aprobó en 2014 su primer Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN). En el Real Decreto 998/2022, de 29 de noviembre, por el que se establece el marco de actuación para un uso sostenible de antibióticos en especies de interés ganadero se regula el uso de los antimicrobianos en producción. En este real decreto se determinan los

controles, actuaciones, las responsabilidades y el régimen sancionador del incumplimiento del PRAN. Se trata de un plan impartido a raíz de las normativas europeas y que tiene como objetivo combatir las antibiorresistencias.

En el PRAN de 2022-2024 se establecen diferentes líneas de acción: vigilancia, control, prevención, investigación, formación y comunicación. En línea de control los veterinarios están estrechamente relacionados, ya que se han establecido programas de reducción en sanidad animal, programas de optimización del uso de antimicrobianos, se han establecido guías para el uso de los antibióticos y además estos fármacos se han categorizado en relación con su uso en sanidad animal.

La categorización de antibióticos veterinarios es una propuesta realizada por la Comisión Europea tras un informe elaborado por un grupo de expertos (AMEG) en la que se han clasificado los diferentes grupos de antibióticos según el impacto potencial que su uso en veterinaria puede tener en salud humana. Cada grupo se acompaña de unas recomendaciones específicas de uso:

CATEGORÍA	EXPLICACIÓN
Categoría D (Prudencia)	El uso representa un menor riesgo para la salud humana. Primera elección teniendo en cuenta los principios de uso prudente.
Categoría C (Cautela)	El uso representa un riesgo para la salud humana Se consideran indispensables para asegurar la sanidad animal . Primera elección , siempre que no haya antibióticos que sean efectivos en la categoría D .
Categoría B (Restringida)	El uso en veterinaria supone un mayor riesgo para la salud humana. Segunda opción cuando no tengamos herramienta terapéutica disponible. Uso basado en la determinación de la sensibilidad e identificación del patógeno.
Categoría A (No usar)	Grupos de antibióticos no autorizados actualmente en la medicina veterinaria en la UE. Uso excepcional en animales de compañía de acuerdo con la prescripción en cascada.

En cuanto a las tendencias del consumo de antibióticos, en un estudio de 10 años sobre el consumo mundial de antibióticos, en personas se observó un aumento del 36%; en este aumento un 13% estuvo relacionado con polimixinas y un 45% con carbapenémicos, antibióticos pertenecientes a la categoría B y A respectivamente, grupos de último recurso. Por lo general, el mayor número de resistencias se encuentra en países bajos y medianos y tienen tendencias crecientes del uso de antimicrobianos; tanto en humanos como animales. En contraste tenemos datos de 18 países de la UE las ventas generales de antibióticos se redujeron un 5%, aunque dos países notificaron una reducción del 2% y 5 países registraron un aumento superior al 5% en las ventas totales (Pérez, 2022). Según el PRAN el sector veterinario

en España ha disminuido un 32,4% su venta total y mundialmente se ha propuesto una reducción del 80% del consumo total para 2030.

Aun así, en los países con menos recursos se debe incentivar el uso de alternativas a los antibióticos y se debe incentivar con ayuda de los países más desarrollados facilitando recursos económicos o materiales como son las vacunas.

Vacunas y otras alternativas

Según la ECDC, la EFSA y la EMA los últimos años las alternativas al uso de antibióticos están en auge; estas alternativas son sobre todo los probióticos, los prebióticos y los postbióticos; los compuestos derivados de plantas, bacteriófagos, péptidos y agentes inmunomoduladores (ECDC, EFSA y EMA, 2021). Todo este tipo de alternativas se administran adicionados en el pienso como aditivos o en el agua (Gómez, 2021; Pérez, 2022; Rivera, 2022).

En el momento en el que se empezó a regular el uso de antibióticos de forma más estricta en la UE se han estudiado nuevos componentes para poder sustituirlos como son los probióticos, los prebióticos, los simbióticos, los compuestos derivados de plantas, bacteriófagos y sus lisinas, péptidos, ácidos orgánicos, antagonistas del *quorum sensing* y agentes inmunomoduladores (Gómez, 2021; Pérez, 2022). El uso de metales como el zinc o el cobre en pienso es frecuente en el sector porcino, especialmente para la prevención de diarreas tras el destete (Gómez, 2021). Aunque los resultados de su uso son positivos las concentraciones de su uso son elevadas, el óxido de Zinc (ZnO) se administra por encima de 2000 ppm, y su baja absorción a nivel intestinal hace que los metales supongan un riesgo para el medioambiente y tiene una posible asociación con la resistencia a antibióticos. A causa del impacto ambiental del ZnO el Comité Europeo de Medicamentos Veterinarios retiró su autorización de comercialización desde 2022 (Gómez, 2021; Rivera, 2022). Como alternativas de estos metales existe el orégano y el ajo; el orégano contiene altas concentraciones de carvacrol y timol que han demostrado *in vitro* actividad antimicrobiana, antifúngica y antioxidante, el ajo contiene productos de descomposición de sulfuros como compuestos activos con actividades antibacterianas, antivirales, antifúngicas, antioxidantes e inmunomoduladoras (Gómez, 2021; Rivera, 2022).

La microbiota intestinal tiene un efecto fundamental para la salud y el desarrollo del animal, inclusive para la maduración del sistema inmunitario. El uso de tratamientos antibióticos, a parte de producir el surgimiento de genes de resistencia en estas bacterias, también produce una alteración en el equilibrio de estas colonias antimicrobianas intestinales (Barrios, Carvajal y Rubio, 2012; Cajaville, Brambillasca y Zunino, 2011).

Los prebióticos son sustancias orgánicas no digeribles, pero fermentables que pueden ser utilizadas por ciertos grupos de bacterias, lo que resulta beneficioso para el organismo

huésped. Estos compuestos estimulan la actividad de bacterias beneficiosas presentes en el intestino grueso. El objetivo es aumentar tanto la cantidad como la velocidad de producción de los productos finales de fermentación por estos microorganismos, al mismo tiempo que se fomenta la estabilidad y diversidad de la microbiota beneficioso que habita en el tracto gastrointestinal (Cajarville, Brambillasca y Zunino, 2011). Aún que se puedan utilizar este tipo de compuestos en la alimentación porcina, se debe tener en cuenta que un exceso de fibra en la dieta puede tener efectos negativos en relación con el consumo de alimentos y la digestión de algunos nutrientes (Cajarville, Brambillasca y Zunino, 2011).

La Organización de las Naciones Unidas describió finalmente los probióticos como “microorganismos vivos que cuando son administrados a un huésped en cantidades adecuadas le confieren beneficios a la salud” (Barrios, Carvajal y Rubio, 2012). Estos probióticos deben pertenecer a grupos bacterianos científicamente demostrados como beneficiosos y que sobrevivan los jugos gástricos de los cerdos, ya que su aplicación es oral. La fermentación del microbiota permite aprovechar componentes de la dieta no digeribles produciendo ácidos grasos de cadena corta, como el acético, propiónico y butírico (Barrios, Carvajal y Rubio, 2012).

Los postbióticos como los ácidos orgánicos son otros componentes que se utilizan como alternativa a los antibióticos, actúan como antibacterianos, ya que pueden atravesar la membrana celular y producir el hinchamiento celular y bloqueo enzimático endocelular. Los mecanismos de acción difieren según el tipo de ácido y la fase biológica de la bacteria (Gómez, 2021; Uso responsable de antibióticos, 2023). Además, se ha demostrado que estos ácidos tienen efectos positivos sobre el tracto intestinal de los animales (Gómez, 2021; Pérez, 2022).

La vacunación consiste en exponer un individuo a un patógeno o a un fragmento de este de forma segura, permitiendo al sistema inmune responder ante este y creando una protección contra el patógeno u otros similares (Punt *et al.*, 2007). En porcino se han instaurado nuevas herramientas de diagnóstico como son la PCR que permite tener un entendimiento epidemiológico de los patógenos de la granja más específico que permiten personalizar los planes vacunales en cada explotación e incluso en cada lote (Figueras, 2020). En porcino existen vacunas efectivas contra diferentes bacterias como *C. perfringens*, *E. rhusiopathiae*, *Mycoplasma*, *Lawsonia* y virus infecciosos (Aarestrup, Duran y Burch, 2008). Actualmente también hay una vacuna en desarrollo eficaz contra PPA, pero no existe ninguna forma comercial (Rivera *et al.*, 2021).

Las vacunas y los postbióticos, junto a todo lo mencionado anteriormente, se utilizan para controlar enfermedades y patógenos en los animales. Utilizar estos compuestos permite no utilizar o reducir el uso de los antibióticos y como última forma, ayuda a combatir las antibiorresistencias.

Programas específicos de control y erradicación

La ley 8/2003 y el RD 2611/1996 son la base legal de los programas de lucha y control de enfermedades animales (AESAN: Programas de control). En la página web del MAPA podemos encontrar las enfermedades sometidas a estos controles divididas por especies, en porcino encontramos un total de ocho enfermedades.

Enfermedad de Aujeszky

Este programa de control está dirigido principalmente a las manadas de jabalíes, ya que esta especie es el hospedador natural del virus que produce la enfermedad; en estos animales el virus puede mantenerse de forma latente o multiplicarse y difundirse por el ambiente. El programa de vigilancia en jabalíes en España permite realizar un informe anual sobre la evolución del área de distribución del virus y las tendencias temporales de seroprevalencia. En las explotaciones el control de la enfermedad es principalmente mediante la vacunación obligatoria con vacunas marcadas gE- y la calificación de explotaciones (MAPA: Enfermedad de Aujeszky).

Brucelosis porcina

La brucelosis porcina presenta un grave problema principalmente para el porcino en extensivo, debido a la práctica extendida de la monta natural. Hay países que cuentan con programas de erradicación de la enfermedad, aunque España no es uno de estos. Las medidas más importantes para la prevención y control son la entrada de nuevos animales exclusivamente de centros libres de la enfermedad, realización de cuarentena de animales nuevos, uso de la inseminación artificial con semen procedente de explotaciones libres de brucelosis, retirada rápida de las placentas tras el parto y otros materiales potencialmente infecciosos seguido de una limpieza y desinfección y la realización de vigilancia sanitaria con test periódicos a los animales susceptibles y retirada de los positivos (MAPA: Brucelosis porcina).

Enfermedad vesicular porcina (EVP)

Esta enfermedad fue eliminada de la lista de enfermedades de declaración obligatoria de la OIE en 2014, pero la UE y España la mantienen dentro de sus listas. La vigilancia de la EVP a partir de 2018 se basa exclusivamente en una vigilancia pasiva a través de la declaración obligatoria inmediata de cualquier sospecha de síntomas compatibles con la enfermedad tanto en cerdos como en jabalíes (MAPA: EVP).

Estomatitis vesicular

Se trata de una enfermedad clínicamente indistinguible de la fiebre aftosa, el exantema vesicular porcino y la enfermedad vesicular del cerdo, por lo que es indispensable su notificación. Solo se han notificado dos casos en Europa en 1915 y 1917, al igual que la EVP tampoco está en la lista de los OIE desde 2014 (MAPA: Estomatitis vesicular).

Fiebre aftosa

Se trata de una enfermedad que causa una alta morbilidad debido a su alta transmisibilidad y es por este poder de difusión, el gran número de especies que afecta y las pérdidas económicas que origina en la producción que se trata de una de las enfermedades víricas más importantes. Existe un protocolo de vacunación de emergencia para el control de brotes si no es suficiente el vacío sanitario de las explotaciones afectadas y la implementación de estrictas medidas de bioseguridad, vigilancia sanitaria y control de movimientos. En España se realiza una vigilancia pasiva por la clínica característica de la enfermedad, fácil de identificar (MAPA: fiebre aftosa).

Peste Porcina Africana (PPA)

Los niveles de mortalidad y morbilidad son próximos al 100%, a diferencia de la PPC normalmente no cursa con sintomatología nerviosa, pero aun así la diferenciación de las enfermedades mediante la sintomatología es imposible. Como se ha comentado anteriormente la enfermedad se introdujo en Europa por Rusia en 2014 oficialmente y ha ido avanzando paulatinamente sin haber llegado aún a España (MAPA: PPA). Como la enfermedad aún no se encuentra en España la principal forma de control es mediante la prevención mediante la bioseguridad. En España el MAPA está desarrollando medidas principalmente de comunicación, sensibilización y formación y vigilancia de la enfermedad en cerdos y jabalíes (MAPA, 2022).

Peste Porcina Clásica (PPC)

Al igual que la PPA es una enfermedad que produce una alta mortalidad y morbilidad cuyo control es esencial para evitar pérdidas en el sector y garantizar el bienestar de los animales. España es libre de la enfermedad, por lo que el control se basa en una vigilancia sanitaria en porcino y en jabalíes (MAPA: PPC). En porcino se realiza una vigilancia activa serológica, una vigilancia activa en mataderos, una vigilancia activa en jabalíes y una vigilancia pasiva sobre las condiciones de limpieza y desinfección de vehículos provenientes de países de riesgo (MAPA, 2023).

Trichinella

Esta enfermedad es de alta importancia por su carácter zoonótico y multiespecie. Se trata de una enfermedad que afecta sobre todo al ganado extensivo, ya que en los porcinos intensivos las medidas de bioseguridad de las explotaciones permiten una prevalencia cerca del cero (MAPA: Trichinella). Aun así, se hace un control de vigilancia activo sobre canales de cerdos domésticos en los mataderos, en caso de haber resultados positivos en las muestras se debe notificar a las explotaciones ganaderas de origen. Este control no se realiza sobre explotaciones cuyo cumplimiento de las condiciones controladas de estabulación haya sido reconocido oficialmente. También deben ser sometidos a vigilancia de todos los jabalíes antes de su consumo (MAPA, 2020).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los sistemas de producción en porcino, generalmente muy intensificados suelen llevar asociada la proliferación de procesos patológicos predominantemente de naturaleza infecciosa, tanto de tipo primario como secundario, lo que requiere de la aplicación de medidas sanitarias para su gestión. Una parte muy significativa de esas patologías infecciosas son causadas por bacterias para cuya gestión, el uso de antibióticos ha sido una de las herramientas más importantes en el sector porcino junto a la vacunación y las medidas de bioseguridad como prevención.

En ese contexto, los antibióticos se han usado como promotores de crecimiento, aunque desde 2006 en Europa su utilización ha sido prohibida con este propósito, y con un planteamiento preventivo y curativo de manera que su uso ha contribuido de forma significativa en la reducción de las patologías en los diferentes sistemas de producción porcino.

Sin embargo, el uso de los antibióticos ha contribuido en la emergencia y progresión de cepas bacterianas con resistencias de antimicrobianos y el riesgo que conlleva tanto para la sanidad animal como para la salud pública, problema que se ha traducido en la restricción de su uso de forma preventiva y quedando como única alternativa, salvo excepciones, el uso curativo. A causa de las restricciones de su uso se viene observando cierto incremento en la incidencia de patologías, muchas de ellas asociadas a microorganismos de tipo secundario y que, hasta ahora, controladas con antibióticos.

Con estas premisas y considerando la necesidad de adaptar los sistemas de producción para garantizar la sanidad sin tener que recurrir al uso de los antibióticos, nos hemos planteado realizar el seguimiento de una población porcina con el fin de identificar los microorganismos de etiología bacteriana habituales e identificar factores que potencialmente pudieran estar asociados a su progresión y desarrollo de resistencia a antibióticos en los mismos.

Este objetivo general se desglosa en los siguientes objetivos específicos:

- identificar los microorganismos de etiología bacteriana predominantes en el entorno de las granjas porcinas estudiadas y su evolución en el tiempo;
- determinar su relación con aparición de brotes de enfermedad en las granjas estudiadas;
- identificar potenciales factores de riesgo dependientes del entorno y el manejo que podrían estar asociados a la presencia y progresión de aquellos microorganismos de etiología bacteriana en la explotación y al desarrollo de resistencia a antibióticos.

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica

Con el objetivo de encontrar información científica actualizada y veraz he utilizado diferentes buscadores: Dialnet, Alcorze, PubMed, Web of Science (WOS), Google académico, Plan Nacional Resistencia Antibióticos...

Para poder encontrar trabajos relacionados con la temática del trabajo se han utilizado las siguientes palabras clave: patógenos, producción porcina, swine production, environment, pathogen, antimicrobial resistance, infectious diseases, emergent pathogens, alternativas, probióticos. Entre las múltiples búsquedas que se han realizado la selección final de los trabajos utilizados se ha decidido por el método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 2020. Este método se basa en una lista de verificación de 27 puntos sobre las diferentes partes de los trabajos científicos.

En cuanto al rango de años se han buscado trabajos entre 2005 y 2023. Una vez se decidía qué trabajo utilizar por el método mencionado, se buscaba en sus referencias otros trabajos de interés, por lo que en ocasiones este rango de años no se ha adecuado a la regla por haber encontrado trabajos de temáticas no muy actualizadas por su difícil investigación o de teoría básica que no ha cambiado durante los años.

Diseño del estudio

El estudio se ha realizado entre los años 2021 y 2022 en 12 granjas pertenecientes a un ADS de porcino y han sido muestreadas dos veces al año cada una de ellas. El muestreo se realizaba en cinco animales de la explotación seleccionados al azar en situaciones de ausencia de patología o de animales con manifestaciones clínicas en caso de existir algún proceso patológico con manifestaciones clínicas. A cada animal se le tomaba una muestra de aparato respiratorio o de digestivo; generalmente se alternaba un muestreo digestivo y el siguiente respiratorio o viceversa según las características y situación de los animales en cada granja. Las muestras se tomaban mediante hisopos estériles que se mantenían en refrigeración a 4°C durante un máximo de 24 horas, plazo en el que eran trasladadas al laboratorio de enfermedades infecciosas de la facultad de veterinaria de Zaragoza para su procesamiento.

Cultivo, aislamiento e identificación bacteriana

Las muestras se sembraron en tres medios de cultivo: Agar sangre, Agar McConkey y Agar BEA, con el fin de abarcar la mayoría de las bacterias de interés y reconocidas en la bibliografía como relacionadas con patologías en porcino, ya sean agentes patógenos primarios o secundarios. Los diferentes medios, una vez sembrados se incubaron en ambiente aerobio durante 20 a 24 horas a 37°C. A partir de los crecimientos se realizó la identificación de las bacterias aisladas según: morfología de colonia, tinción de Gram y pruebas

microbiológicas de caracterización microscópica y bioquímica. Esta parte de trabajo laboratorial no fue realizada en el TFG, se ha realizado como parte del programa de vigilancia de las granjas ADS y los resultados del laboratorio fueron recibidos directamente y organizados en el TFG para su estudio.

Evaluación de la resistencia y sensibilidad a los antibióticos

Se realizó la prueba de difusión en disco de Kirby Bauer (Antibiograma) para estudiar la susceptibilidad a los antibióticos de los microorganismos aislados. Las pruebas se realizaron en Müeller Hilton, Agar sembrado con un ml de suspensión bacteriana a una concentración bacteriana de 0,5 en la escala de McFarland, equivalente a $1,5 \times 10^8$ UFC/ml de bacteria. Los antimicrobianos evaluados con el aislado fueron **Tetraciclina, Marbofloxacina, Ampicilina, Lincomicina, Enrofloxacina, Cefalexina, Gentamicina, Sulfametoxazol, Neomicina, Florfenicol, Amoxicilina, Estreptomina, Doxiciclina, Colistina, Eritromicina, Penicilina y Ciprofloxacina**. Los procedimientos utilizados para la interpretación fueron extraídos del documento Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI,2018), a partir de esos criterios los microorganismos se clasificaron como: R-resistente; S-sensible.

Factores de riesgo: recogida de información

Cada muestra tomada era recogida con información adicional que nos ha podido ayudar a determinar los factores de riesgo. Estos factores de riesgo son factores externos al animal y difíciles de modificar por parte del granjero y determinan si los animales son más susceptibles a una enfermedad por esa característica o no:

- el tipo de muestra: se han recogido 101 muestras de origen respiratorio y 74 de origen digestivo
- el tipo de producción: se ha determinado el tipo de ciclo en el que estaban los animales; cerrado o abierto.
- edad: las muestras se han diferenciado según la edad de los animales de procedencia en tres distintos grupos; <15 días, de 15 días a 1 mes y >1 mes.
- época del año: se han determinado si las muestras fueron recogidas en invierno, primavera, verano u otoño.
- tratamiento: se ha recogido información sobre si han recibido o no tratamiento antibiótico previo de tipo metafiláctico.

Análisis estadístico e identificación de factores de riesgo

Toda la información obtenida a partir del laboratorio y la complementaria de características de la población y de las granjas se unificó en una hoja de cálculo diseñada con el programa informático OpenOffice, hoja que se utilizó como base de datos para la organización y análisis de aquellos datos. A partir de esos datos se realizó el análisis de tipo estadístico de

aquellas variables que contenían información suficiente para realizar interpretaciones de tipo estadístico. Este análisis se realizó con el software Epi Info 7.1.5.2. (<https://www.cdc.gov/epiinfo>). Inicialmente se realizó un análisis descriptivo mediante el cálculo de frecuencias que determinaban la distribución de las bacterias aisladas, su susceptibilidad a los antibióticos y la distribución de los potenciales factores de riesgo en la zona estudiada. Posteriormente se valoró, en los casos posibles, las relaciones de las bacterias aisladas y los hipotéticos factores de riesgo para lo cual se recurrió al estadístico Chi cuadrado (χ^2) y se interpretó la existencia de una relación significativa según el valor P ($P \leq 0.05$). El nivel de riesgo se determinó mediante el cálculo del Odds Ratio y su intervalo de confianza (IC), considerando que se trataba de un factor de riesgo cuando todo el IC se encontraba por encima de 1, y de protección cuando el IC se encontraba por debajo de 1.

RESULTADOS

Microorganismos aislados y distribución general

En el estudio se ha trabajado con un total de 115 hisopos de los cuales se han llegado a aislar e identificar 175 microorganismos de etiología bacteriana diferentes y entre los que 101 se han obtenido a partir de respiratorio y 74 de digestivo. En todas ellas se han aislado algún microorganismo de naturaleza bacteriana, siendo el mínimo una única bacteria en una muestra y el máximo de 4 bacterias diferentes en una misma muestra, resultando una media de 2,3 aislamientos por muestra.

En las muestras tomadas en animales de una misma granja, ha sido habitual obtener el mismo aislado, posiblemente la misma cepa, en las muestras de los tres animales muestreados o en dos de esos animales; hecho que sugiere que se trata de microorganismos que circulan constantemente en la población, bien por ser ubicuos o bien, siendo potencialmente patógenos por permanecer de forma latente.

Del conjunto de los 175 aislamientos realizados se han identificado 14 géneros en total y dos muestras no se han podido definir. Entre todos ellos han predominado las enterobacterias, especialmente el género *Escherichia* que ha representado el 32,57% de los aislamientos. Otros géneros destacados han sido el 21,14% como *Streptococcus spp.*, el 19,43% como *Enterococcus spp.* y el 8% como *Klebsiella spp.* (Anexos: Tabla 1).

Dentro del total de aislamientos realizados, las especies más prevalentes formaban parte de los géneros *Escherichia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.* y *Edwardsiella spp.*. En el caso del género *Escherichia spp.* se han diferenciado dos especies: *E. coli* y *E. vulneris* con un 32% y un 0,57% de representación en relación al total y un 98,25 y 1,75% en relación al género respectivamente. *P. aeruginosa* es otra especie identificada con un 0,57% de representación en relación al total y un 33,33% de representación en relación al género. *K.*

pneumoniae es la cuarta especie identificada con un 1,71% de identificación en relación al total y un 75% en relación al género. La última especie establecida ha sido *E. tarda* con un 0,57% de representación en relación al total y un 50% en relación al género (Anexos: Tabla 2).

Caracterización de los microorganismos bacterianos aislados

Distribución de los aislamientos según tipo de muestra

Diferenciando el origen de muestras podemos encontrar algunos géneros e incluso especies que solo se relacionan un uno de los dos tipos de muestras. *Aeromonas spp.*, *Bordetella spp.*, *Corynebacterium spp.*, *E. vulneris*, *K. Pneumoniae*, *Pasteurella spp.* y *P. aeruginosa* solo se han identificado en muestras de origen respiratorio; son la representación de un 14,85% de las muestras totales de respiratorio. En contraposición *Enterobacter spp.* es el único género que solo se ha identificado en muestras de origen digestivo siendo un 1,35% del total de estas muestras (Anexos: Tabla 3).

Distribución de los aislamientos según tipo de producción

Bordetella spp., *Corynebacterium spp.*, *Enterobacter spp.*, *Neisseria spp.* y *Pseudomonas spp.* han sido identificadas únicamente en muestras de ciclo cerrado y tienen una representación del 9,44% del total de muestras de producción tipo cerrado. En contraposición no se ha identificado ningún género o especie únicamente identificada en producción abierta (Anexos: Tabla 4).

Distribución de los aislamientos según edades

El número de muestras identificadas son 30, 32 y 100 respectivamente a las edades mencionadas en la metodología y en 13 de las muestras no se ha podido identificar la edad de los animales. *Aeromonas spp.* y *Corynebacterium spp.* solo se ha aislado en muestras de animales mayores de un mes en un 3% y un 2% respectivamente. El resto de bacterias se han identificado en varios rangos de edad. *Bordetella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pasteurella spp.* y *Pseudomonas spp.* se ha identificado en animales de más de 15 días en adelante. *Escherichia spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* y *Streptococcus spp.* se ha aislado en animales de todas las edades. *Citobacter spp.*, *Edwardsiella spp.* y *Neisseria spp.* se han identificado en animales de menos de 15 días y de más de 1 mes, pero no en el período entre 15 días y un mes (Anexos: Tabla 5).

Distribución de los aislamientos según época del año

Se han diferenciado las muestras según la estación de año en las que fueron tomadas: primavera, verano, otoño e invierno. *Aeromonas spp.* fueron aisladas en invierno; dos, y primavera; una. Las dos muestras de *Bordetella spp.* y la única de *Enterobacter spp.* se identificaron en muestras de verano. *Citobacter spp.* fue aislada en primavera y verano, una en cada estación; *Corynebacterium spp.* fue identificada únicamente dos veces en invierno. *Escherichia spp.* fue aislada en muestras de todas las estaciones del año, pero fue más prevalente en primavera y verano; 19 y 24 aislamientos respectivamente. *Edwardsiella spp.*

fue aislada en invierno y primavera con un aislamiento en cada estación. *Enterococcus spp.*, al igual que *Escherichia spp.*, se ha aislado en todas las estaciones del año siendo invierno y primavera las más prevalentes con 9 y 15 respectivamente; *Klebsiella spp.* también ha sido aislada en todas las estaciones siendo primavera y otoño las de mayor prevalencia y con 5 aislamientos en ambas. *Neisseria spp.* y *Pasteurella spp.* se han aislado en invierno y primavera con 2-2 aislamientos y 2-1 aislamientos respectivamente. *Pseudomonas spp.* se ha aislado una vez en primavera y dos en otoño. *Staphylococcus spp.* se ha aislado en todas las estaciones siendo las más prevalentes verano e invierno con tres aislamientos en cada uno y *Streptococcus* también ha sido aislado en todas las estaciones siendo, en este caso, la mayor prevalencia en verano y otoño con 10 y 14 de aislamientos respectivamente (Anexos: Tabla 6).

Distribución de los aislamientos según tratamiento

La mayoría de las muestras, 107, fueron tomadas de animales que no habían sufrido ningún tratamiento antimicrobiano. *Bordetella spp.*, *Corynebacterium spp.* y *Enterobacter spp.* aparecen en muestras de animales en las que no se habían aplicado tratamientos antibióticos. Por el contrario *Pasteurella spp.* y *Pseudomonas spp.* aparecen en muestras únicamente de animales que han sufrido algún tratamiento antibiótico anterior a la recogida de la muestra. El resto de microorganismos aislados fueron encontrados en ambos grupos, pero en todos los casos el mayor número de muestras positivas a estos se encontraron en las muestras de animales que no habían sufrido ningún tipo de tratamiento antibiótico previo; exceptuando *Citobacter spp.* y *Edwardsiella spp.* donde se encontraron el mismo número de aislamientos en ambos grupos de animales (Anexos: Tabla 7).

Distribución de los aislamientos según patología

Las muestras fueron tomadas también con la información de si los animales manifestaban sintomatología/padecían alguna enfermedad o no. La mayoría de aislamientos se detectaron en animales que no sufrían ninguna enfermedad, 128; y 32 aislamientos en animales que sí manifestaban síntomas. En estos grupos encontramos el aislamiento de *Pseudomonas spp.* que fue encontrada únicamente en los animales enfermos. En contraposición encontramos otros géneros que fueron aislados en los animales sanos; *Aeromonas spp.*, *Bordetella spp.*, *Citobacter spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Edwardsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pasteurella spp.* y dos aislamientos no identificados son exactamente los que se aislaron únicamente en este grupo de animales. Hay géneros como *Escherichia spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Neisseria spp.*, *Staphylococcus spp.* y *Streptococcus spp.* los cuales se han identificado en ambos grupos (Anexos: Tabla 8).

Evolución en el tiempo de los microorganismos aislados en las granjas

De forma sistemática se han realizado muestreos en las diferentes 12 granjas. En las granjas número 7, 9 y 10 se ha hecho una única toma de muestras y en las tres se han aislado un total de tres veces *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* ha coincidido en las muestras de la granja 7 y 10 y *Escherichia spp.* en las granjas 7 y 9. En las granjas número 3 y 12 se han realizado tres tomas de muestras diferenciadas en el tiempo; y en el resto, la número 1, 2, 4, 5, 6, 8 y 11, se realizaron dos tomas de muestras diferentes.

En la granja número 12 es donde se encuentra una mejor evolución en los aislamientos; la primera muestra tomada fue de digestivo en otoño (02/12/2021) y se llegaron a aislar ocho microorganismos de cinco géneros diferentes y en la última toma de muestras realizada en verano (02/09/2022), también de digestivo, se aislaron un total de tres microorganismos coincidiendo con una única especie: *E. coli* (Anexos: Tabla 9).

En la granja número 8 es en la única de las cuales se han repetido muestras y ningún microorganismo ha coincidido entre estas. Ambas muestras son de origen respiratorio y fueron tomadas en otoño (28/09/2021) e invierno (02/03/2022); en ninguno de los lotes de animales se administro ningún tipo de tratamiento antibiótico.

El género que más veces se identificó de forma repetitiva en los muestreos fue *E. coli*. Se repitió en todas las diferentes muestras de las granjas número 2, 3, 5, 6 y 11. El segundo género que se repitió en todas las diferentes muestras de las granjas 1, 2, 5 y 11 fue *Streptococcus spp.*; el tercero en las granjas 4, 5 y 6 *Enterococcus spp.*, en la granja número 3 se repitió en los dos últimos muestreos; y el último *Klebsiella spp.* se aisló en todos los muestreos de la granja número 6 y 11.

Las muestras en las que se aislaron *E. coli* procedían de digestivo y de respiratorio, aunque solo 12 de ellas de respiratorio. Se aisló 17 veces en muestras de primavera y otras 17 veces de verano; una vez en otoño y seis en invierno. Además, 21 de los aislamientos fueron tomadas de animales que habían recibido algún tipo de tratamiento antimicrobiano como, por ejemplo, Doxiciclina y Enrofloxacina.

Las muestras en las que se aisló *Streptococcus spp.* fueron tomadas de digestivo y respiratorio. Se aisló ocho veces en invierno, seis en verano, cuatro en primavera y tres en otoño; a diferencia de *Escherichia spp.* su aislamiento se distribuyó más a lo largo de todo el año. Siete de los aislamientos procedían de animales que habían recibido algún tipo de tratamiento.

En cuanto a *Enterococcus spp.* fue aislado siete veces de muestras de respiratorio y 15 veces de digestivo. Se aisló mayoritariamente de muestras tomadas en primavera (14) y cuatro veces de muestras de verano y de invierno; ninguna de otoño. Esto indica un marcado carácter

estacional. Además, se aisló 11 veces de muestras de animales que habían sido sometidos a algún tipo de tratamiento.

Factores de riesgo

Origen de la muestra

Se ha determinado como factor de riesgo el tipo de origen de digestivo en el género ***Escherichia spp.*** con un ODDS Ratio de 2,3162 y un intervalo de confianza (IC) de 1,2155-4,4136. En contraposición el origen de las muestras de respiratorio son un factor de protección de ODDS Ratio 0,4317 e IC 0,2266-0,8227.

Edad

Se ha determinado como factor de riesgo en ***Escherichia spp.*** las muestras de animales <15 días con un ODDS Ratio 2,8990 y un IC 1,2984-6,4724. Se ha determinado como un factor de protección las muestras de animales de >1 mes con un ODDS Ratio 0,4479 y un IC 0,2353-0,8526.

En cuanto a ***Streptococcus spp.*** se ha determinado como factor de protección los animales de <15 días con un ODDS Ratio 0,1044 y un IC 0,0137-0,7940.

Estación del año

En ***Escherichia spp.*** se ha determinado como factor de riesgo las muestras procedentes del verano con un ODDS Ratio 2,8485 y un IC 1,4274-5,6845.

Se ha determinado como factor de riesgo en ***Enterococcus spp.*** las muestras de primavera con un ODDS Ratio 2,2191 y un IC 1,0234-4,8118. Para este mismo microorganismo se ha determinado el verano como un factor de protección con ODDS Ratio 0,2939 e IC 0,0976-0,8852.

En ***Streptococcus spp.*** se ha determinado como factor de protección las muestras de primavera con ODDS Ratio 0,3025 e IC 0,1106-0,8274. En contraposición se ha determinado como factor de riesgo las muestras recogidas en otoño con un ODDS Ratio 3,0435 y un IC 1,3659-6,7812.

Se ha determinado las muestras de invierno como un factor de riesgo para ***Corynebacterium spp.*** con un ODDS Ratio 11,1892 y un IC muy amplio de 1,1307-110,7267 .

Patología

En el género ***Klebsiella spp.*** se ha determinado como factor de riesgo la no aparición de patologías con un ODDS Ratio 3,8942 y un IC 1,2470-12,1607. En ***Pseudomonas spp.*** se ha determinado la aparición de patologías como un factor de protección de ODDS Ratio 0,0872 e IC 0,0095-0,8009.

Caracterización general de la resistencia a antibióticos en los microorganismos aislados

En los antibiogramas realizados al conjunto de microorganismos aislados se observan niveles de resistencia considerables como moderados, si bien es necesario hablar de altos en algunos antibióticos concretamente. En nueve de los antibióticos estudiados aparecían resistencias por encima del 55%. En la penicilina, la lincomicina y la gentamicina aparecieron

resistencias por encima del 90%; la primera pertenece a la categoría D del PRAN y las dos últimas a la categoría C. La penicilina es en la que mayor porcentaje de antibiorresistencias se ha detectado. La eritromicina, la ampicilina y el ácido nalidíxico se han detectado con resistencias por encima del 80%.

DISCUSIÓN

Con los resultados recogidos de distribución de microorganismos según patología se puede caer en el error de diferenciar a los microorganismos en ubicuos y patógenos, pero en la estadística de la ODDS ratio no se ha encontrado ninguna relación en la mayoría de los géneros; posiblemente por una falta de muestras. Cabe resaltar que los datos sí que revelan asociación con la no aparición de patología como factor de riesgo y *Klebsiella spp.*, esto identifica el patógeno como ubicuo.

Los datos obtenidos en el estudio corroboran la asociación de *E. coli* con muestras digestivas, así como la afección de animales de menos de 15 días y la estacionalidad estival como factor de riesgo. Además, se trata de una bacteria principalmente ubicua, ya que se ha aislado en prácticamente todas las granjas y en todo tipo de animales. Se podría recomendar en futuras investigaciones continuar con una vigilancia epidemiológica centrada en la genómica de antibiorresistencias en este género por su carácter ubicuo.

En el caso de *Streptococcus spp.* los datos reflejan que en muestras de animales de menos de 15 días de edad y de primavera es poco probable su aparición. Los resultados de ODDS ratio también revelan una relación entre el patógeno y el factor de riesgo de otoño como estación de año, se concluye así que se trata de una bacteria con estacionalidad otoñal.

Como últimos datos concluyentes *Enterococcus spp.* se clasifica como un patógeno estival marcado como se predecía en la presentación de resultados y *Corynebacterium spp.* como un patógeno invernal.

CONCLUSIONES

- Se identifica a *E. coli* como el microorganismos más prevalente, si bien se reconoce generalmente como ubicuo, acaba asociado a procesos patológicos graves en muchas ocasiones, actuando en esos casos como patógeno secundario.
- Junto a *E. coli*, otros microorganismos como los pertenecientes al género *Klebsiella spp.* Han sido aislados con elevada frecuencia, lo que sugiere que circulan sistemáticamente en algunas granjas, lo que se asocia a la posibilidad de que desarrollen resistencia a antibióticos. Los convierte en un riesgo potencial para la sanidad animal y la salud pública.

- Los factores de riesgo para la progresión de estos microorganismos son diferentes y cambiantes según el entorno y características de las granjas, así es en el caso de la estación del año en *Streptococcus spp.* o la edad en *Escherichia spp.*.
- La situación general de resistencia a antibióticos puede considerarse de riesgo moderado. Si bien algunos ya se encuentran en situación de riesgo alto, como el caso de la penicilina, la lincomicina y la gentamicina, por lo que no se debe olvidar el uso responsable de antibióticos y el trabajo interdisciplinar como lucha contra el desarrollo de antibiorresistencias.

CONCLUSIONS

- *E. coli* is identify as the most prevalent microorganism, although it is generally recognized as ubiquitous, it ends up associated with serious pathological processes on many occasions, acting in these cases as a secondary pathogen.
- Along with *E. coli*, other microorganisms such as those belonging to the genus *Klebsiella spp.* have been isolated with high frequency, suggesting that they circulate systematically in some farms, which is associated with the possibility of developing resistance to antibiotics. It makes them a potential risk to animal and public health.
- The risk factors for the progression of these microorganisms are different and changing according to the environment and characteristics of the farms, so it is in the case of the season of the year in *Streptococcus spp.* or age in *Escherichia spp.*
- The overall situation of antibiotic resistance can be considered moderate risk. While some are already at high risk, such as penicillin, lincomycin and gentamicin. Therefore, we must not forget the responsible use of antibiotics and interdisciplinary work as a fight against the development of antibiotic resistance.

VALORACIÓN PERSONAL

Desde el momento en el que uno se inicia en el mundo universitario se sabe que tendrás que escribir un TFG. Un trabajo científico, completo y único, un reto personal. Desde el momento en que, en segundo curso, en la universidad UCH CEU de Valencia, descubrí la microbiología y hasta el último curso, en la Universidad de Zaragoza, con la asignatura de Zoonosis, caí rendida y completamente enamorada de las enfermedades infecciosas. Este trabajo ha sido, como he dicho, un reto personal, pero también una oda a todos los años que he pasado estudiando hasta hacer posible mi sueño de ser veterinaria.

Este trabajo me ha permitido iniciarme en el mundo de la investigación; he aprendido a recoger, analizar y cuestionar datos e información, para convertirlos en conclusiones veraces y accesibles para todo el mundo.

Antes de finalizar el trabajo me gustaría expresar mi gratitud a mi familia, la cual me ha apoyado durante todos estos años y me ha ayudado a continuar luchando, pese a todos los inconvenientes que han surgido durante el camino. También a todas las personas que me han acompañado durante estos cinco años y a todos los profesores que me han motivado y enseñado sobre esta preciosa profesión. Muchísimas gracias por haber hecho mi sueño realidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Aarestrup, F., Duran, C. y Burch, D. (2008). "Antimicrobial resistance in swine production". *Animal Health Research Reviews*, 9(2), pp. 135–148. DOI: 10.1017/S1466252308001503
- Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). (s.f). *Programas de control* [en línea]. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/ampliacion/programas_control.htm [Consultado 20/08/2023]
- Alonso, C. (2021). *Influencia de los antibióticos sobre el tratamiento de agua residual de purines de cerdo utilizando fotobioreactores*. Trabajo de fin de Máster. Universidad de Valladolid.
- An, T., Tian, Z., Leng, C., Peng, J. Y Tong, G. (2011). "Highly Pathogenic Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus, Asia" *Emerging Infectious Diseases* 17(9). DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid1709.110411>
- Babot, D. (2007). "Gestión medioambiental en producción porcina". *Revista Computadorizada de Producción porcina*, 14(3), pp. 194-198.
- Baer, A., Miller, M. y Dilger, A. (2013). "Pathogens of Interest to the Prok Industry: A Review of Research on Interventions to Assure Food Safety". *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 12, pp. 183-217. DOI: 10.1111/1541-4337.12001
- Barrios, V., Carvajal, A. y Rubio, P. (2012). "Los probióticos en la ganadería porcina. Importancia de su utilización eficiente". *Cría y Salud*, 46, pp. 34-43.
- Benito, D. (2015). *Líneas genéticas, virulencia y resistencia a antibióticos en Staphylococcus aureus de diferentes orígenes*. Tesis doctoral. Universidad de La Rioja.
- Boerlin, P. y Reid-Smith, R. (2008). "Antimicrobial resistance: its emergence and transmission". *Animal Health Research Reviews*, 9(2), pp. 115-126. DOI: 10.1017/S146625230800159X
- Burow, E., Simoneit, C., Tenhagen, B. y Käsbohrer, A. (2014). "Oral antimicrobials increase antimicrobial resistance in porcine E. coli – A systematic review". *Preventive Veterinary Medicine*, 113, pp. 364–375. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pvetmed.2013.12.007>

- Cajarville, C., Brambillasca, S. y Zunino, P. (2011). "Utilización de prebióticos en monogástricos: aspectos fisiológicos y productivos relacionados al uso de subproductos de agroindustrias y de pasturas en lechones". *Revista de porcicultura iberoamericana*, 1(2).
- Carrera, V. (2021). "Efectos clínicos de las Micotoxinas en cerdos; mi escenario complejo en la susceptibilidad de enfermedades". *Sanfer: salud animal*.
- Castillo Ubillús, E. y Criollo Rodríguez, L. (2022). *Bienestar animal en la crianza intensiva en porcinos*. Trabajo de investigación. Universidad Nacional de Piura.
- Chagon, M.D., D'Allaire, S. y Drolet, R. (1991). "A prospective study of sow mortality in breeding herds". *Can J Vet Res*, 55, pp. 180-184.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2018) *Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated From Animals* (5ª ed.) Wayne, PA.
- Darwich, L. y Molina, R. (2022). "Vigilantes medioambientales: La fauna salvaje, centinela de la contaminación medioambiental por resistencia a los antimicrobianos en Cataluña". *Metode science studies journal*, 114, pp. 73-79. DOI: <https://doi.org/10.7203.metode.13.23653>
- Dehove, A., Commault, J., Petitclerc, M., Teissier, M. & Macé, J. (2012). "Economic analysis and costing of animal health: a literature review of methods and importance". *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 31(2), pp. 605-617.
- Diosdado, F., González, D., Moles, L. y Morilla, A. (2004). "Asociación entre anticuerpos contra el virus del síndrome disgenésico y respiratorio porcino y anticuerpos contra otros patógenos". *Vet mex*, 35(2).
- Directiva 2003/99/CE del parlamento europeo y del consejo de 17 de noviembre de 2003 sobre la vigilancia de las zoonosis y los agentes zoonóticos y por la que se modifica la Decisión 90/424/CEE del consejo y se deroga la directiva 92/117/CEE del consejo.
- ECDC, EFSA y EMA. (2021). "Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA". *EFSA Journal*, 19(6). DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6712>
- European Food Safety Authority (EFSA). (2022). "The European Union One Health 2021 Zoonoses Report". *EFSA Journal*, 20(12). DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7666>
- EFSA y ECDC. (2023). "The European Union Summary on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2020/2021". *EFSA Journal*, 21(3). DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7867>
- EFSA. (s.f.). *Resistencia a los antimicrobianos* [en línea]. Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/es/topics/topic/antimicrobial-resistance> [Consultado 19/08/2023]

- Ek Mex, J.E., Alzina, A. Segura, J. Y Rodríguez, J. (2016). “Problemas de reproducción: principal causa de desecho de cerdas en granjas comerciales”. *Los Porcicultores y su Entorno*, BM Editores.
- Figueras, D. (2020). *Circovirus porcino 2 y Mycoplasma hyopneumoniae: estudios de seguridad y eficacia vacunal, y adaptación de futuras reproductoras*. Tesis doctoral. Universidad de Murcia.
- Giménez, C. (2021). “Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes”. *RIECS*, 6(1). DOI: <https://doi.org/10.37536/RIECS.2021.6.1.260>
- Grandin, T. (2017). “On-farm conditions that compromise animal welfare that can be monitored at the slaughter plant”. *Meat science*, 132, pp. 52-58. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2017.05.004>
- Lekagul, A., Tangcharoensathien, V. y Yeung, S. (2019). “Patterns of antibiotic use in global pig production: A systematic review”. *Veterinary and Animal Science*, 7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vas.2019.100058>
- López Estrada, A.A. (2021). *Impacto ambiental de la producción porcina en el mundo*”. Trabajo de investigación. Universidad Nacional de Piura.
- Michel, L. (2016). *Detección de bacterias resistentes a antibióticos en la cadena de producción porcina*. Trabajo de fin de Máster. Universidad de Valladolid.
- MAPA. (s.f). *Bioseguridad* [en línea]. Disponible en: <https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/bioseguridad-buenas-practicas/> [Consultado 20/08/2023]
- MAPA. (s.f). “Brucelosis porcina (*B. suis* biovariedad 2)”. Subdirección General de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad.
- MAPA. (2022). “EL SECTOR DE LA CARNE DE CERDO EN CIFRAS: Principales indicadores económicos”. Subdirección General de Producciones Ganaderas y Cinegéticas. Madrid.
- MAPA. (s.f). *Enfermedad de Aujeszky* [en línea]. Disponible en: https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/enfermedades/aujeszky/enf_aujeszky.aspx [Consultado 20/08/2023]
- MAPA. (s.f). *Enfermedad vesicular porcina* [en línea]. Disponible en: https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/enfermedades/enfermedad-vesicular-porcina/enf_vesicular_porcina.aspx [Consultado 20/08/2023]
- MAPA. (s.f). *Estomatitis vesicular* [en línea]. Disponible en: <https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/enfermedades/estomatitis-vesicular/estomatitis-vesicular.aspx> [Consultado 20/08/2023]
- MAPA. (s.f). *Fiebre aftosa* [en línea]. Disponible en: https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/enfermedades/fiebre-aftosa/fiebre_aftosa.aspx [Consultado 20/08/2023]

- MAPA. (2023). "INFORME TRIMESTRAL INDICADORES DE PORCINO" Subdirección General de Producciones Ganaderas y Cinegéticas, Dirección General de Producciones y Mercados Agrarios. Madrid.
- MAPA. (s.f.). *Lista de enfermedades de declaración obligatoria* [en línea]. Disponible en: https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/alertas-sanitarias/lista_enfermedades_EDO.aspx [Consultado 17/04/2023]
- MAPA. (2022). "Medidas preventivas desarrolladas en España frente a la peste porcina africana". Subdirección General de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad.
- MAPA. (s.f.). "Plan Estratégico de Bioseguridad en Explotaciones Porcinas". Subdirección General de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad.
- MAPA. (2020). "Plan nacional de contingencia frente a trichina". AECOSAN.
- MAPA. (s.f.). *PPA* [en línea]. Disponible en: https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/enfermedades/peste-porcina-africana/peste_porcina_africana.aspx [Consultado 20/08/2023]
- MAPA. (s.f.). *PPC* [en línea]. Disponible en: https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/enfermedades/peste-porcina-clasica/peste_porcina_clasica.aspx [Consultado 20/08/2023]
- MAPA. (2023). "Programa nacional de vigilancia sanitaria porcina adaptado al incremento de riesgo de incursión de peste porcina africana en la UE". Subdirección General de Sanidad e Higiene Animal y Trazabilidad.
- MAPA. (s.f.). *Trichinella* [en línea]. Disponible en: <https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/enfermedades/Triquina/triquina.aspx> [Consultado 20/08/2023]
- MAPA. (s.f.). *Zoonosis* [en línea]. Disponible en: <https://www.mapa.gob.es/es/ganaderia/temas/sanidad-animal-higiene-ganadera/sanidad-animal/zoonosis-resistencias-antimicrobianas/zoonosis.aspx>.
- Morcillo, A. (2011). *Estudio epidemiológico de la colonización de SARM en la cabaña porcina de Tenerife*. Tesis doctoral. Universidad de la Laguna.
- Organización Mundial de la Salud. (2020). *Zoonosis* [en línea]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/zoonoses> [Consultado: 18/08/2023]
- Organización Mundial de Sanidad Animal. (2023). *Enfermedades Animales* [en línea]. Disponible en: <https://www.woah.org/es/que-hacemos/sanidad-y-bienestar-animal/enfermedades-animales/> [Consultado 14/04/2023]
- Osorio, F. (2010). "Principales Enfermedades Virales Porcinas Emergentes y Reemergentes a Nivel Mundial: Estatus 2010". Memorias del IX Congreso Nacional de Producción Porcina, San Luis, Argentina.

- Paramio, T., Manteca, X., Milán M.J., Piedrafita, J., Izquierdo M.D., Gasa, J., Mateu, E. y Pares, R. (2011). *Manejo y producción de porcino*. UAB: departament de ciència animal i dels aliments.
- Pérez, E. (2022). *Alternativas y reducción del uso de antibióticos en el ganado porcino*. Tesis doctoral. Universidad de León.
- Perfumo, C.J. (2008). "El diagnóstico anatomopatológico de las enfermedades subclínicas del cerdo. Realidades y perspectivas". Memorias del IX Congreso Nacional de Producción Porcina, San Luis, Argentina.
- Punt, J., Stranford, S., Jones, P. y Owen, J.A. (2007). *Kuby immunology*. (8ª ed.) New York: W. H. Freeman.
- Ramírez, N. (2013). "Principios generales, básicos y científicos del bienestar animal en la producción ganadera". *Mundo Pecuario*, 9(3), pp. 149-157.
- Real Decreto 526/2014, de 20 de junio, por el que se establece la lista de enfermedades de los animales de declaración obligatorio y se regula su notificación (BOE núm. 167, de 10 de julio de 2014).
- Real Decreto 1135/2002, de 31 de octubre, relativo a las normas mínimas para la protección de cerdos. (BOE núm. 278, de 20 de noviembre de 2002).
- Real Decreto 306/2020, de 11 de febrero, por el que se establecen normas básicas de ordenación de las granjas porcinas intensivas, y se modifica la normativa básica de ordenación de las explotaciones de ganado porcino extensivo. (BOE núm. 38, de 13 de febrero de 2020).
- Rivera, J.F., De la Luz, J., Gómez, L., Diosdado, F., Socci, G., Remírez, E., Velázquez, L., Remírez, H., Coba, M.A., Carrera, V., Martínez, R., Martínez, M.J., Santos, G., Herrera, I., Siañez, I. y Zapata, M. (2021). "Salud porcina: historia, retos y perspectivas". *Rev Mex Cienc Pecu*, 12(3), pp. 149-185.
- Tian K, Yu X, Zhao T, Feng Y, Cao Z, *et al.* (2007). "Emergence of Fatal PRRSV Variants: Unparalleled Outbreaks of Atypical PRRS in China and Molecular Dissection of the Unique Hallmark". *Plos one* 2(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0000526
- "Uso responsable de antibióticos". (2023). *Asociación Agraria Jóvenes Agricultores (ASAJA)*, 421, pp. 15-16
- VanderWaal, K. Y Deen, J. (2018). "Global trends in infectious diseases of swine". *PNAS*, 115(45), pp. 11495-11500. DOI: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1806068115
- Williams, S., Fages, S. y Principi, G. (2021). "Bienestar animal". En: Williams, S. (Coord.). *Manual de producción porcina: cadena de valor de la producción sustentable en Argentina*. Buenos Aires: Editorial de la Universidad de La Plata, pp. 174-186.
- Williams, S., Fages, S. y Valette, E. (2021). "Manejo reproductivo II". En: Williams, S. (Coord.). *Manual de producción porcina: cadena de valor de la producción sustentable en Argentina*. Buenos Aires: Editorial de la Universidad de La Plata, pp. 82-103.