Uso responsable de antibióticos en producción porcina dentro de La Cadena Alimentaria

ANTONIO PALOMO YAGÜE
DIRECTOR DIVISIÓN PORCINO. SETNA NUTRICIÓN SAU – Neovia by InVivo

INTRODUCCIÓN

Como profesionales veterinarios somos responsables de la salud, bienestar, sostenibilidad y rentabilidad de nuestras empresas porcinas, al mismo tiempo que de la salud pública con el resto de profesionales sanitarios. En cuanto al estudio de los problemas infecciosos se requiere un preciso diagnóstico basado en la toma de muestras adecuadas (tipo , número, localización y frecuencia), la interpretación de los resultados y la toma de decisiones tanto curativas como preventivas. Y una vez que tenemos un diagnóstico preciso, disponemos de un amplio abanico de pautas de tratamiento para su control, entre ellas los antibióticos, que sin duda son necesarios y beneficiosos tanto en medicina humana como veterinaria.

Hasta hace 90 años no existían los antibióticos (Alexander Fleming, Hospital St. Mary de Londres el 22-09-1928 quien descubrió la penicilina) y los mismos han salvado innumerables vidas tanto de personas como de animales, además de evitar el sufrimiento de infinidad de ellas y por lo tanto han contribuido y contribuyen a nuestro bienestar y el de los animales. Pero debieron pasar una docena de años para demostrar correctamente su mecanismo de acción, inocuidad y producción en grandes cantidades, hasta que en la década de los 40 el uso se pudo hacer extensivo, llegando a la salud animal en los años 50. En medicina veterinaria, paralelamente a lo que ocurría en medicina humana, los antibióticos comenzaron a ser utilizados para tratamientos de animales enfermos cuando ello era considerado necesario y para el tratamiento de animales asintomáticos que convivían con los enfermos, esto es tratamientos grupales profilácticos.

En esa época, se dieron cuenta que alimentando cerdos con desechos de fermentación de tetraciclinas, los mismos crecían más que los que recibían otros alimentos. **Al asociarse la respuesta lograda con el origen del alimento, se estaba descubriendo la capacidad de los antibióticos de contribuir a mejorar los parámetros zootécnicos y producir más carne con menos cantidad de alimento, lo que era muy sostenible, además de aportar mejor sanidad. Este es el inicio histórico del uso de antibióticos como promotores del crecimiento cuando son adicionados en cantidades sub-terapéuticas a los pien-**

sos. Los grupos de antibióticos que, en general se utilizaban para este fin eran penicilinas y tetraciclinas. **Algunos años más tarde, comenzó a surgir preocupación por la aparición de cepas resistentes a estos antibióticos de salmonellas aisladas de terneros con enfermedad respiratoria. Es por ello que la utilización de antibióticos como promotores del crecimiento se suprimió en toda la Comunidad Europea en 2006**, y por supuesto en España donde ya llevamos doce años sin utilizarlos en nuestras granjas de porcino por lo que desde hace 12 años la carne de porcino no puede llevar ninguno de estos antibióticos promotores del crecimiento.

Hace 10.000 años antes de Cristo se domesticó el Sus scrofa, y desde entonces la producción porcina va en paralelo al crecimiento demográfico. Cristobal Colón en su segundo viaje llevó cerdos en el barco, en 1600 se empezó a alimentar a los cerdos en Pensilvania con los excedentes de maíz y en 1847 se producían en USA 35 millones de cerdos, siendo Cincinnati el mercado más importante a nivel mundial. A principio de 1900 los agricultores daneses comenzaron a confinar los cerdos para hacer más eficiente el uso del suelo, protegerlos de las condiciones climáticas adversas y mejorar su eficiencia alimentaria. Fue entre 1970-80 cuando los sistemas de producción intensiva se fueron imponiendo, también aquí en España. El tamaño de las granjas ha ido creciendo de las 165 cerdas en 1980 a las 1.157 en 2017. **Si a esto añadimos los avances genéticos, granjas inteligentes, control ambiental, continua renovación de los animales, la susceptibilidad inmunitaria, medidas de bioseguridad, la circulación de patógenos endémicos, los movimientos de animales entre regiones-estados, la mezcla de edades y fases de producción..., entenderemos mejor la medicina porcina del siglo XXI, que debemos considerar en todo momento dinámica, al igual que la humana.**

Tabla 1 – Coste de la enfermedad porcino (Elaboración propia, 2017)

RESPIRATORIO	Pleuritis	0,8 €/cerdo
	APP cronico	69 €/cerda
	Mycoplasma h clínico	103 €/R 1-10 €/C
	Mycoplasma h subclínic	29 €/cerda
	Myc (Thomas , 2017)	0,63-10,41 €/cerdo
	Gripe aguda (AASV 17)	187 €/R 3,23 €/C
	Gripe subclínica	77 €/cerda
DIGESTIVO	Diarrea E. coli aguda	274 €/cerda
	Diarrea E. coli crónica	127-134 €/cerda
	Disentería aguda	133 €/cerda
	Disenteria crónica	62 €/cerda
	Ileitis crónica (AASV 2017)	89 €/R 2,73 €/C
	Ileítis subclínica	35 €/cerda
	PMWS-PCVAD aguda	247 €/cerda
	PMWS subclínica	110 €/cerda
REPRODUCTOR	Una repetición	30 €
	Un aborto	332 €
	MMA Síndrome	31 €/cerda
	PRRS agudo	255 - 443 €/cerda
	PRRS crónico (AASV-17)	74,16 €/cerda
	PRRS (Thomas,2017)	2,24-5,57 €/cerdo
LOCOMOTOR	Artritis (3 %)	47 €/cerda

Las pérdidas económicas originadas por las patologías en nuestras empresas porcinas son considerables, y sin duda el uso racional de los antibióticos para su prevención, tratamiento y control son una de las medidas de las que disponemos. **La salud animal es fundamental para la obtención de alimentos sanos y seguros para el consumo humano, así como para el bienestar de los animales y las personas. Sin antibióticos eficaces para el tratamiento de las infecciones en animales está en riesgo la obtención de estos alimentos.**

ONE HEALTH

El objetivo del uso responsable de antibióticos en porcino ha sido referido por muchos organismos tanto públicos como privados, y quiero hacer referencia a una definición que considero oportuna dentro de nuestro contexto como es la del **National Pork Board (2009)**

que la centra en la prevención de la salud pública y animal, el cumplimiento de la normativa legal, la seguridad de la producción, la calidad del producto final, y al mismo tiempo la relación coste eficacia de los productos de sanidad animal.

Cuando hablamos del concepto de **ONE HEALTH** debemos partir de que ya Hipócrates en el año 400 antes de Cristo hacía referencia a que la salud de las personas puede verse afectada por el ambiente, y especialmente por el contacto con áreas pantanosas y aguas contaminadas, al tiempo que decía que **"quien no conoce la composición de los alimentos difícilmente puede mantener su salud. La relación entre patologías humanas y animales han ido ligadas a lo largo de la historia, partiendo de algunos ejemplos como las bases de la vacunación con el Dr. Louis Pasteur (cólera), Dr. Edward Jenner (viruela - erradicada en 1980** – donde en el año 1800, personas que ordeñaban vacas en Inglaterra se infectaron de las mismas – de aquí el nombre anglosajón de la vacuna – cowpox). En ese mismo año el Dr.Rudolf Virchow encontró la interacción entre salud humana-animal estudiando el parásito Trichinella spiralis, acuñando el término zoonosis para las infecciones mixtas entre personas y animales, que bien reconoce hoy el Movimiento One Health. El Dr. Calvin Schwabe definió el término One Medicine (autor del libro "Veterinary Medecine and Human Health"– UC Davis 1966).

En una revisión sobre patógenos humanos se han descrito 1.415 organismos infecciosos patógenos reconocidos, que incluyen 538 bacterias y rickettsias, 307 hongos 287 helmintos, 217 virus más priones y 66 protozoos. De todos ello, el 61 % (868) se transmiten entre personas y animales, al tiempo que 175 se consideran patógenos emergentes.

La reciente historia del concepto ONE HEALTH comenzó en EEUU en 2006 dentro de la American Veterinary Medical Association - AVMA (Dr. Roger K. Mahr) que junto con la American Medican Association el 24 de junio de 2007 establecieron una resolución conjunta entre medicina humana y veterinaria en la que reconocían las enfermedades zoonósicas, las sinergias entre medicina humana y veterinaria, la promoción de la colaboración entre ambas, el soporte de la educación conjunta, la supervivencia de patologías inter-especies, las medicaciones y vacunas inter-especies, así como la necesidad de colaboración entre los profesionales de ambos sectores. El reconocimiento global mundial por la FAO – OIE y OMS se hizo en abril de 2010, que a su vez lo centraron en su impacto sobre la seguridad alimentaria, salud pública y bienestar animal.

ANTIMICROBIANOS

El futuro de los antibióticos en medicina veterinaria va a ir ligado con las propias resistencias, ya que siendo múltiples los factores que las determinan, el uso adecuado de los antibióticos es la principal medida de acción preventiva de las mismas. Las resistencias antimicrobianas (AMR) a nivel internacional tuvieron su punto de partida en UK con el Informe Swann en 1969 con un brote de Salmonella typhimurium tipo 29 en personas y terneros. Suecia en 1986 fue el primer país en prohibir completamente los promotores antibióticos del crecimiento en el pienso seguido de Dinamarca en el año 2000 y de la Comunidad Europea en 2006 prevaleciendo el principio de precaución. **Las infecciones causadas por microorganismos resistentes que no responden a los antibióticos dan lugar a una prolongación de la enfermedad e incluso a la muerte del paciente. Se estima que son más de 25.000 personas las fallecidas en Europa al año que dan lugar a unan pérdidas económicas de 1.500 millones de euros (EMA 2007). La FAO adoptó una resolución en junio de 2015 para precisar las resistencias antimicrobianas lo que ha supuesto una mayor presión administrativa**

> **"Las pérdidas económicas originadas por las patologías en nuestras empresas porcinas son considerables, y sin duda el uso racional de los antibióticos para su prevención, tratamiento y control son una de las medidas de las que disponemos"**

en la documentación sobre uso de antibióticos y la transparencia sobre la aplicación práctica de los mismos, aumentando las responsabilidades puestas sobre la profesión veterinaria. La Dr. Laura Kahn propone el concepto de "resistoma"sobre las resistencias antibióticas en su libro **"One health and the politics of antimicrobial resistance"**, basado en que todo uso de antibióticos contribuyen a la presión de selección que requieren los microorganismos para adaptar su supervivencia. **Los genes de resistencia emergentes se diseminan por microbios del suelo una vez son excretados por los animales y así se extienden globalmente.**

La demanda de alimentos a nivel mundial continúa aumentando, lo que supone un reto para la agricultura el alimentar a 2.5 billones de personas en 2050, teniendo en cuenta su impacto medioambiental y sobre la salud humana. La producción de proteína animal en confinamiento está suponiendo un tremendo servicio a la sociedad, ya que las prácticas modernas en porcino utilizan un 78 % menos de tierra, 41 % menos de agua y reducen un 35 % la huella de carbono comparativamente con la producción tradicional de los años 60. **Además, al reducir la interacción con fauna salvaje los riesgos sanitarios sobre la cadena alimentaria se reducen (www.foodintegrity.org).**

La información sobre el uso de antibióticos en producción animal es hoy un asunto primordial, estando en la mente de Veterinarios, productores, mataderos, empresas de alimentación, agencias reguladoras y consumidores. En 2015 la cámara de representantes de los EEUU (H.R. 2459) elaboraron el Acta sobre transparencia en el uso de antimicrobianos en animales. Al día de hoy la FDA ha elaborado unas guías para la industria (152, 209 y 213) a efectos de cuantificar el uso de antibióticos en base al programa DANMAP danés. Todos los productos se han estandarizado a gramos de actividad por kilo (inyectables, pienso y solubles). Sobre un primer estudio entre 2015-16 realizado sobre 918.050 en fase lechones y engorde (MetaFarms) sobre 21 antibióticos, del total de gramos de los mismos usados, el 57,3 % son en cerdos de engorde y el 75,9 % de los mismos utilizados vía pienso. Las medias de consumo fueron de 41,16 gramos/cerdo en 2015 y de 38,39 gramos en 2016. Consideran esencial definir el concepto de Dosis Diaria, gramos de actividad por unidad de peso, gramos de actividad por animal. Así, por ejemplo, **en un estudio realizado en Francia sobre el uso óptimo de antibióticos (ABU) reportaron que el total en medicina veterinaria era de 1.320 Tm frente a las 760 Tm en humana (1,7 veces mayor), pero cuando se expresó en base demográfica usando la estimación del peso de los animales y la población humana, el ABU era tres veces mayor en humana que en veterinaria (220 mg/kg/año en humanos vs 80 mg/kg/año en animales). http://www.autoriteitdiergeneesmiddelen.nl/en/dg-standard.**

> **"La información sobre el uso de antibióticos en producción animal es hoy un asunto primordial, estando en la mente de Veterinarios, productores, mataderos, empresas de alimentación, agencias reguladoras y consumidores"**

La sensibilidad tanto en EEUU, América Latina y Asia como en Europa especialmente, en cuanto al uso responsable de los antibióticos es máxima, y ya en la práctica la presencia de residuos antibióticos y/o sus metabolitos en la carne de porcino es inexistente derivado de las exigencias en los periodos de retirada/supresión de los mismos a nivel de granja, así como de los controles de los Inspectores Veterinarios en toda la cadena alimentaria.

En España se está desarrollando el Plan Nacional de Resistencia a los Antibióticos que partió de la Agencia Española de Medicamentos y Sanitarios (AEMPS) dentro de la cual se engloban seis ministerios (Agricultura, Defensa, Economía, Educación, Interior y Sanidad), todas las comunidades autónomas, 61 sociedades y asociaciones científicas (universidades, centros de investigación, organizaciones profesionales) y 190 expertos. Es un plan estratégico y de acción para reducir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos (www.aemps.gob.es), que ya se publicó hace cuatro años (el 27

de noviembre de 2014). El plan se estructura en torno a seis áreas prioritarias:

1) **Vigilancia del consumo de antibióticos y las resistencias microbianas.**
2) **Controlar las resistencias bacterianas.**
3) **Identificar e impulsar medidas alternativas y/o complementarias de prevención y tratamiento.**
4) **Definir las prioridades en materia de investigación.**
5) **Formación e información a los profesionales sanitarios.**
6) **Comunicación y sensibilización de la población en su conjunto y de subgrupos de población.**

BIOSEGURIDAD Y VIGILANCIA PREVENTIVA

La bioseguridad es asunto de todos que decía Dewey en 2014 y será necesaria en la producción porcina del siglo XXI (Conner, JF 2004). Todos los principales países productores de porcino a nivel mundial, y España como la tercera potencia con 48 millones de cerdos producidos en 2017, nos estamos viendo involucrados en las medidas legislativas en materia de bienestar animal, de medioambiente y sanitarias, necesidades de las grandes superficies de alimentación, regulaciones para la exportación y criterios de rentabilidad. Esto determina un mayor control higiénico y sanitario de nuestros cerdos y por lo tanto dentro de las propias granjas. Así, los programas de profilaxis dentro de la medicina preventiva ("Herd health") tienen hoy más que nunca un apartado relevante en el programa sanitario de nuestras granjas, siendo el productor y los veterinarios los primeros interesados. Así, **me atrevo a decir que la carne de porcino actualmente es la más sana y segura de la historia.**

Podemos definir la bioseguridad en porcino como el conjunto de medidas y prácticas puestas en marcha en una explotación encaminadas a prevenir y controlar la presencia de elementos extraños en estas que pudieran ser causantes directos de enfermedad o bien transmisión de agentes infecciosos. No debemos olvidar que la sanidad es un concepto dinámico, y que entre infección y enfermedad hay un salto cualitativo importante.

Dentro de la bioseguridad hacemos mención a tres apartados: bio-exclusión basado en la reducción del riesgo de entrada de patógenos en la granja, bio-contención como control de la transmisión de los patógenos en el sistema productivo y el bio-manejo que es la combinación de actividades tanto de bio-exclusión como de bio-contención. Todos los programas de bioseguridad necesitan ser prácticos, fáciles de entender, fáciles de aplicar y que impliquen una elevada motivación a todos los actores intervinientes, además de actitudes personales enfocadas a un aprendizaje continuado en el desarrollo de nueva información.

Dentro de los diferentes niveles de bio-exclusión el desarrollo y aplicación de las medidas de cerramiento de la granja, los puntos de entrada y diferenciación de zonas limpias-sucias tanto para vehículos como personas deben ser estrictas. Esto incluye cualquier posible vía de entrada tanto por tierra, aire o agua, incluyendo por tanto los camiones, personas, coches, pienso, agua, semen, teléfonos, materiales camas-mantenimiento, equipamientos, medicamentos vacunas, comida empleados, contenedores de residuos. Las salas de fumigación de los materiales son recomendables y el cambio de vestuario (ropa, botas…) obligatorio.

En cuanto a los potenciales vectores que influyen en la bio-contención debemos tener en cuenta como las personas transmiten patógenos alrededor de la granja como Escherichia coli, virus gripe, virus SRRP... Algunas recomendaciones prácticas son el cambio de ropa entre sitios de producción, desinfección de manos y botas, lavado

de pelo con agua-champú previo entrada a granja, evitar uso de móviles dentro de las salas, pediluvios entre salas, implementar tratamientos insecticidas eficaces, programas de desratización sistemáticos (Lawsonia intracellularis y Brachispira spp). **En todos los trabajos de investigación y reuniones científicas la bioseguridad aplicada supone uno de los puntos críticos a la hora de reducir el uso de antibióticos en granjas de porcino.**

MICROFLORA DIGESTIVA Y RESPUESTA DEL HOSPEDADOR

El tracto gastrointestinal tiene un gran número de microorganismos, conocidos colectivamente como flora microbiana. La microbiota temprana deriva tanto de la madre como del ambiente, estando afectada por factores como el genotipo, antibioterapia y nutrición. **Esta flora primaria es heterogénea y dinámica. La microflora tiene importantes propiedades fisiológicas que incluyen la resistencia a patógenos y el desarrollo inmunitario. (Bailey, 2015) por lo que tratamos de optimizar la misma, entre otros factores, reduciendo el uso de antibióticos más allá de lo necesario para preservar la misma y sus beneficios.**

Las personas, cerdos y monogástricos somos colonizados por microorganismos en nuestro tracto digestivo a partir del momento del nacimiento. **La microbiota juega un papel importante en la salud del hospedador y su nutrición, estando caracterizada por una funcionalidad diversa**. Para su identificación se utilizan nuevas tecnologías, como son la secuenciación de genes 16S rRNA, microanálisis de ADN con chips localizados en el tracto intestinal (DPP, 2015). **El sistema nervioso entérico es conocido en el cuerpo de los vertebrados como el "segundo cerebro".**

El colon es el principal hábitat de la microbiota intestinal en los cerdos (O´Hara 2006). **La fisiología digestiva en porcino está en constante estudio en muchos centros de investigación de todo el mundo. La composición de la flora intestinal es la llave que contribuye a la maduración del sistema inmune en los lechones y por lo tanto a su sanidad a lo largo de la vida. El uso de antibióticos de forma responsable también nos ayuda a resolver problemas sanitarios en nuestras granjas y sabemos que si hacemos los utilizamos de forma selectiva, tenemos mejores resultados.**

La microbiota digestiva en los lechones les protege frente a agentes patógenos intestinales y su competitividad por los nutrientes además de conducir el desarrollo inmunitario de los mismos. Por lo tanto **hay una interacción directa entre la flora intestinal el sistema inmune y el metabolismo del cerdo (Davis, 2009). Así la flora comensal del tracto digestivo compuesta por más de mil especies conocidas hasta el momento tiene mayor influencia en la salud y enfermedad de los cerdos de lo que se pensaba (Lewis, 2013) y ello nos hace pensar en todo momento qué antibiótico, a qué dosis y durante cuánto tiempo vamos a utilizarlo para optimizar su aplicación sin dejar residuos que pasen a la cadena alimentaria.**

Sin duda, el uso responsable de los antibióticos tiene una bien conocida influencia en el control de las enfermedades y por lo tanto en la salud de los cerdos. Es en este punto donde considero que **la interacción positiva entre antibioterapia y microflora digestiva tienen un papel esencial en la salud global de nuestros efectivos porcinos, tanto más cuando trabajamos con poblaciones y no con individuos. El control de los agentes infecciosos patógenos sin alterar la flora digestiva, tendrá por tanto un doble beneficio para los cerdos, dándonos una mejora en los parámetros productivos, tanto de**

forma inmediata como mantenida posteriormente al tratamiento antibiótico al dejar trabajar a la flora saprofita posterior al tratamiento en la mejora de la digestibilidad de los piensos, así como en la restauración de su inmunidad basal que supone menor gasto de nutrientes.

MICROBIOTA Y ANTIBIOTERAPIA

La microbiota está modulada entre otras variables por los antibióticos, al tiempo que la misma tiene propiedades fisiológicas que intervienen en la resistencia a patógenos y al desarrollo del sistema inmune (Pluske, 2015). Las funciones de digestión, absorción, respuesta inmune entérica y recambio de la mucosa varían según la composición de la flora intestinal del cerdo.

Somos conscientes de nuestra responsabilidad como sanitarios y nutricionistas en preservar la salud humana tanto como la de nuestros cerdos, donde la seguridad alimentaria es crítica. Así la actividad antimicrobiana sobre la flora intestinal del animal es relevante en la salud de los alimentos.

El uso de concentraciones de diferentes antibióticos pueden modular una gran variedad de promotores genéticos involucrados en la virulencia, metabolismo y otras funciones adaptativas de ciertas bacterias, como se ha demostrado con la eritromicina y la rifampicina frente a Escherichia coli y Salmonella typhimurium (Goh, 2002). Al tiempo que ciertos antibióticos como la estreptomicina, tetraciclina o ciprofloxacina han seleccionado cepas resistentes de ambas especies (Gullber, 2011).

Tabla I- Niveles de pH en intestino cerdo 9 semanas (Canibe, 2001)

TRAMO INTESTINO	PH REAL
Duodeno – Jejuno isenteria	6.0
Ileon	6.8
Ciego	6.4
Colon proximal	6.5
Colon distal	6.7

La inclusión de amoxicilina en el pienso de cerdas antes y después del parto determina una reducción de la flora digestiva en sus lechones tanto al destete como a los 42 días posteriores (DPP 2015), por lo que desde hace tiempo que, salvo necesidad, los tratamientos generalizados en el efectivo reproductor han sido prácticamente suprimidos.

La actividad de los diferentes antibióticos a nivel del colon del cerdo en sus diferentes formas y metabolitos serán determinantes a la hora de modificar la microbiota. Y sabemos que el pH de las diferentes partes del intestino delgado y grueso del cerdo tienen a su vez diferentes valores de pH, debiendo conocer cuál es el óptimo de actividad para cada antibiótico y su influencia sobre la flora allí existente.

La sensibilidad de los macrólidos al pH es considerable para su actividad in vivo, así como su efecto potencial sobre la microbiota del digestivo. En un reciente trabajo realizado por un equipo de investigación tanto en Alemania como en Inglaterra han demostrado como la Tildipirosina (TIP) a dosis terapéuticas a cerdos determina unos niveles de metabolitos en heces con una actividad inferior a su MIC en solo el 10% de los animales tratados siendo respetuosa con la flora saprofita digestiva de los cerdos (Rose, 2015). **Considero importante que se continúe investigando en el efecto de las diferentes pautas antibióticas sobre el equilibrio de la flora digestiva y por ende la respuesta del hospedador, su inmunidad y seguridad alimentaria.**

RESUMEN

En la práctica de nuestras empresas porcinas son muchas las medidas que tomamos para preservar la sanidad que de forma directa repercute positivamente en un uso limitado y racional de los antibióticos, ya que el gasto sanitario de nuestras granjas ronda el 4-5% del coste de producción, lo que es imperativo asociado a nuestra responsabilidad para mantener libre de antibióticos y sus metabolitos la carne que suministramos al consumidor.

Dentro de dichas medidas que hemos analizado con más detalle, me permito hacer un breviario a modo de síntesis para su conocimiento en los siguientes puntos:

- **Programas de vacunación específicos.**

- Programas de profilaxis higiosanitarios.
- Planes de bioseguridad tanto interna como externa.
- Sistemas de vacío sanitario todo dentro – todo fuera .
- Manejo en bienestar de los animales: espacio, mezclas, flujos, separación de fases…
- Confort ambiental.
- Calidad del agua de bebida.
- Programas nutricionales centrados en seguridad digestiva y mantenimiento de flora saprofita libres de antibióticos y con aditivos nutricionales como aceites esenciales, ácidos orgánicos, enzimas, extractos vegetales, fitobióticos, inmunomoduladores, minerales orgánicos, nucleótidos, prebióticos, probióticos.

BIBLIOGRAFÍA

- AMUDA, A (2018) . Assessing differences in microbiome between cull, sick and healthy sows. 25th International Pig Veterinary Society Congress. June 11-14 2018, Chongqing (China).
- CANIBE,N (2001). Effect of K´diformate in starter diets on acidity, microbiota and the amount of organic acids in the digestive tract of piglets and on gastric alterations. Journal of Animal Science, 79, 2123-2133.
- CLSI (2013). Performance Standards for Antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals: approved standard VETO1-S2 . Wayne, PA. USA
- DE JONG, A (2012). Pan-European monitoring of susceptibility to human-use antimicrobial agents in enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 67, 638-651
- Digestive Physiology of Pigs (DPP) International Symposium. 1 to 13th Meeting from UK-1979, France, Denmark, Poland, The Netherlands, Germany, France Sweden, Canada, Denmark, Spain, USA and Poland.
- GOH, E (2002) .Transcriptional modulation of bacterial gene expression by subinhibitory concentrations of antibiotics. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America 99,17025-17030.
- GILLESPIE, T (2018). Herd health management through prevention and control of pathogens: prevention starting with biosecurity. 25TH International Pir Veterinary Society Congress. June 11-14 2018, Chongqing (China)
- GULLBERG,E (2911). Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. PLoS Pathogens. 7, e1002158.
- O´HARA (2006). The gut flora as a forgotten organ. European Molecular Biology Organization. 7, 688-693.
- RADEWAHN, P (2017). Reduced the need for antibiotics by means of animal nutrition. FIAAP Animal Nutrition Conference.
- ROSE, M (2015). A microbiological assay to estimate the antimicrobial activity of parenteral tildipirosin against foodborne patho gens and commensals in the colon of beef cattle and pigs. J. vet. Pharmacol. Therap. 39, 277-286.
- SCHWARZ, S (2010). Editorial: assessing the antimicrobial susceptibility of bacteria obtained from animals. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 65, 601-604.
- URAHN, SK (2017). Alternatives to antibiotics in Animal Agriculture. The PEW charitable trusts (pewtrusts.org).
- www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/002009/WC500106578.pdf