

La contribución de la producción animal a la resistencia bacteriana a los antibióticos en las enfermedades humanas

John M. Balbus y Steven Roach

Observaréis con inquietud durante cuánto tiempo una verdad útil puede ser conocida, y existir, antes de que sea ampliamente percibida y practicada.

BENJAMIN FRANKLIN, 1786

INTRODUCCIÓN

Aunque en esta cita Benjamin Franklin se refería al envenenamiento por plomo (saturnismo), también puede aplicarse al actual uso de antibióticos en los animales. La resistencia a los antibióticos es una crisis médica y de salud pública de crecientes proporciones. Debido a que el uso de antibióticos inevitablemente lleva al desarrollo de resistencias, es esencial que todas las aplicaciones innecesarias, tanto en humanos como en animales, sean reducidas y, finalmente, eliminadas (FAAIR Scientific Advisory Panel, 2002). Aunque el uso y abuso médico contribuye enormemente al problema, a escala

nacional y global, también es importante su uso en el agro. Pese a que hace décadas que se confirmó que el uso agrícola de antibióticos genera resistencias bacterianas que se pueden transmitir a los humanos, en numerosos países se ha retrasado o impedido la puesta en práctica de medidas efectivas para reducir el uso innecesario de antibióticos de importancia médica en los animales.

Las estimaciones disponibles indican que la cantidad de sustancias antimicrobianas administradas a los animales destinados a la alimentación es el doble o más de la que se administra a los humanos (OMS, 2002). Gran parte de esta cantidad es para fines no terapéuticos, que incluyen la promoción del crecimiento y la prevención de enfermedades que se podrían evitar mejorando el trato dado a los animales y las condiciones de las granjas. La diferencia en los términos que se ha aplicado a los diferentes usos de antibióticos en la ganadería es sutil pero muy importante (para las definiciones de los diferentes usos, ver el Cuadro 1). En EEUU, la Union of Concerned Scientists ha estimado que el 70% de todos los antibióticos utilizados en el país son para fines no terapéuticos en animales (Mellon et al., 2001). Alrededor de la mitad de las sustancias antimicrobianas administradas a los animales con finalidad «no terapéutica» son idénticas o están estrechamente relacionadas con importantes antibióticos para los humanos, incluyendo penicilina, macrólidos, cefalosporinas, y hasta estreptograminas y aminoglicósidos.

Este artículo repasa brevemente la larga historia de los esfuerzos para entender y reducir la contribución de los

* John M. Balbus, MD, MPH, Chief Health Scientist, Fondo para la Defensa del Medioambiente y Steven Roach, MA, Food Animal Concern Trust.

antibióticos de uso agrícola a la resistencia bacteriana a los antibióticos, con sus nefastas consecuencias sobre los seres humanos, y brindar una puesta al día sobre los avances científicos y políticos.

BREVE HISTORIA DE LOS ESFUERZOS POR ENTENDER Y CONTROLAR LOS USOS AGRÍCOLAS

Desde 1960, diversos estudios han documentado el desarrollo de resistencias en las bacterias entéricas de los animales alimentados con antibióticos. Estos hallazgos estimularon la formación de comisiones en los EEUU y Gran Bretaña para estudiar el uso de antibióticos en el pienso para animales.

En 1969, Gran Bretaña estableció la Comisión Swann para fijar recomendaciones sobre el uso de antibióticos en animales de granja. Se distinguió el uso de antibióticos en animales como «alimento» o con fines «terapéuticos». La comisión recomendó que los antibióticos utilizados en los piensos no debían incluir fármacos de uso terapéutico en los humanos o los animales. Los antibióticos terapéuticos para animales debían poder adquirirse sólo con receta médica. La comisión también recomendó que el Reino Unido constituyese una segunda comisión con absoluta competencia sobre el uso de sustancias antimicrobianas (Wise, 2007).

En 1970, el Grupo de Trabajo de la Food and Drug Administration de EEUU (US FDA) publicó «El uso de antibióticos en los piensos para animales», que determinó:

1. «El uso de cantidades *subterapéuticas*¹ de sustancias antimicrobianas favorece la selección y el desarrollo de bacterias resistentes.
2. Los animales que reciben tratamiento antimicrobiano pueden servir como reserva de patógenos, resistentes

a los antibióticos, capaces de producir enfermedades humanas.

3. Debido al uso de sustancias antimicrobianas, ha aumentado la preponderancia en los animales de bacterias multirresistentes.
4. Las bacterias resistentes están presentes en la carne y en los productos cárnicos.
5. Ha habido un aumento del predominio en los seres humanos de bacterias resistentes a las sustancias antimicrobianas» (FDA, 2000).

En 1977, la US FDA proponía retirar la autorización para el uso subterapéutico de la penicilina y las tetraciclinas en los piensos para animales cuando fuesen usadas solas o en combinación. Estos dos fármacos fueron elegidos debido a su importancia en la medicina humana. Los contrarios a esta propuesta alegaron una falta de evidencias epidemiológicas que demostrasen que las bacterias de origen animal resistentes a los fármacos se transmitían frecuentemente a los humanos, causando enfermedades graves. En un intento por resolver la controversia, en 1979, la US FDA encargó a la Academia Nacional de las Ciencias de los EEUU (NAS) estudiar el asunto. Desgraciadamente, el estudio del NAS no pudo resolver la cuestión de los riesgos para la salud humana causados por el uso de sustancias antimicrobianas subterapéuticas en los piensos animales, debido a que los datos entonces disponibles eran insuficientes.

Cuatro años más tarde, el Consejo de Defensa de los Recursos Naturales, Inc. (NRDC) solicitó formalmente al Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) que suspendiese inmediatamente la autorización para el uso subterapéutico de la penicilina y las tetraciclinas en los animales destinados a la alimentación. En noviembre de 1985, el HHS denegó la petición del NRDC con el argumento de que no se había demostrado un «peligro inminente.»

A mediados de los años setenta, la Unión Europea (UE) adoptó medidas para prevenir el uso de antibióticos de importancia médica como impulsores del crecimiento. Las regulaciones, sin embargo, no incluían disposiciones para restringir aquellos antibióticos que, aunque inicialmente no fuesen considerados médicamente importantes, si estaban relacio-

¹ El término «subterapéutico/a» se refiere a niveles de dosificación que no son suficientes para tratar efectivamente las infecciones. Actualmente, este término no es de uso habitual.

nados con antibióticos humanos recientemente introducidos (Wegener 2003). Este fallo provocó numerosos «experimentos naturales» que han demostrado claramente el significativo papel que tienen las reservas animales en el desarrollo en los humanos de infecciones resistentes a los antibióticos.

RESISTENTES DESDE DEL COMIENZO: LAS EXPERIENCIAS EUROPEA Y ESTADOUNIDENSE CON EL AVOPARCIN Y LA VIRGINIAMICINA

La capacidad del uso de antibióticos en animales para crear y mantener una reserva de bacterias resistentes que posteriormente afectan a la población humana fue demostrada claramente en los años noventa. El fármaco avoparcin, perteneciente al grupo de los antibióticos glucopéptidos, era de uso común en Europa como promotor del crecimiento, pero no en los EEUU, debido a la preocupación por su potencial cancerígeno. Entre 1994 y 1995 se publicaron tres estudios que confirmaron el desarrollo del enterococcus resistente a los glucopéptidos (GRE) en animales y en poblaciones humanas no hospitalizadas del Reino Unido, Dinamarca y otros países. En los Estados Unidos, donde el avoparcin no era utilizado, el predominio del GRE en los animales y en los humanos no hospitalizados era mucho menos frecuente (McDonald et al., 1997).

En cambio, el fármaco virginiamicina, perteneciente al grupo de las estreptograminas, era de uso común en los EEUU. Cuando la quinupristina-dalfopristina (Synercid), que contiene estreptogramina, fue introducida en los EEUU como solución al aumento del GRE en los hospitales, se convirtió en el primer fármaco de esta clase aprobado para el uso humano. Tan pronto como fue introducido en la comunidad, se comprobó que ya había resistencia a esta nueva clase de antibióticos. Un estudio posterior registró tasas elevadas de contaminación con enterococcus resistente al Synercid en las aves comercializadas en tiendas minoristas y un 1% de portadores humanos de enterococcus resistente al Synercid un año antes de la introducción del Synercid en el mercado estadounidense (McDonald et al., 2007).



Aureomycin. Antibiotic-laden feed.
Fuente: Food Animal Concerns Trust

NUEVA CIENCIA: DE LAS BACTERIAS RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS A LOS GENES RESISTENTES A LOS ANTIBIÓTICOS

La resistencia en los patógenos entéricos, como en la *Salmonella enterica*, el *Enterococcus faecium* y el *Campylobacter*, ha sido el tema central de la mayoría de las investigaciones y estudios de salud pública sobre el impacto del uso veterinario de sustancias antimicrobianas en los EEUU. Actualmente, están apareciendo evidencias de que los animales destinados a la alimentación pueden actuar como reservorios de patógenos resistentes que causan un amplio abanico de enfermedades, más allá de la gastroenteritis.

Hace mucho que se reconoce a la toxina Shiga, que produce la *Escherichia coli*, como un patógeno transportado en la comida y que tiene en el ganado vacuno su principal reservorio (Hendersen, 2008). Sin embargo, la relevancia clínica de la resistencia antimicrobiana en el caso de la toxina Shiga es limitada, debido a que los fármacos antimicrobianos están contraindicados en su tratamiento (Kaper y Karmali, 2008). Aunque la toxina Shiga productora de *E. coli* es un problema sanitario importante, las infeccio-

nes extraintestinales del patógeno *E. coli* (ExPEC) crean problemas más graves para la salud pública, al provocar infecciones del tracto urinario, intra abdominales y de los tejidos blandos, además de meningitis, neumonía y osteomielitis y son el origen principal de la bacteriemia (Jauregui et al., 2008). Están surgiendo evidencias de que los animales para el consumo humano pueden actuar como reservorio de infecciones ExPEC resistentes, que luego se transmiten a través de la comida (Ewers, 2009; Hannah, 2009; Johnson et al., 2005; Smith, 2007; Zhao, 2009). Dado que el caso de la toxina Shiga productora de *E. coli* demuestra que los alimentos pueden ser una fuente de infecciones patógenas de *E. coli* en los humanos, es también probable que otros *E. coli* con diferentes genes problemáticos puedan transmitirse por la cadena alimentaria.

El estafilococo es similar a la *E. coli* por ser otro patógeno que ha sido asociado con las enfermedades transportadas en la comida, pero sólo recientemente se han vinculado la comida y los animales para el consumo humano con infecciones de estafilococos resistentes.

Las enfermedades tradicionalmente provocadas por estafilococos transmitidos por los alimentos se producen cuando la bacteria genera toxinas en la comida antes que esta sea consumida. Puesto que las toxinas están en los alimentos, los fármacos antimicrobianos no aportan ningún beneficio. Estudios recientes confirman que los animales para el consumo humano y los alimentos también pueden ser una fuente de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (MRSA), que ocasionan infecciones de la piel, neumonía e infecciones en el torrente sanguíneo. Las infecciones de MRSA son resistentes a la oxacilina y a otros fármacos similares a la penicilina, que son el tratamiento predilecto, y por ello pueden ser difíciles de curar.

El vínculo entre la crianza de cerdos y el MRSA fue establecido por vez primera en 2004, cuando en los Países Bajos, durante una exploración rutinaria antes de una intervención quirúrgica, se encontró que una niña de seis meses era portadora de la bacteria (Voss et al., 2005). Debido a que el MRSA es muy poco frecuente en los Países Bajos, el hospital buscó su origen y lo encontró en los cerdos de la familia de la niña. Se ha encontrado el MRSA en las granjas

porcinas de EEUU (Smith et al., 2009) y Canadá (Khanna et al., 2008); en EEUU, el 45% de los manipuladores de cerdos son portadores de la bacteria. Esta tasa de personas portadoras es 30 veces superior a la considerada normal en EEUU (CDC, 2009a). Se ha encontrado MRSA en todos los tipos de productos cárnicos (De Boer et al., 2008).

Además del Estafilococo y la *E. coli* resistentes, otros patógenos resistentes responsables de graves enfermedades humanas y que han sido hallados en granjas y en carnes incluyen el *Clostridium difficile* (Rodríguez-Palacios et al., 2007; Rupnik 2007; Songer et al., 2009) y la *Klebsiella pneumoniae* (Kim et al., 2005).

Mientras el número de potenciales patógenos transmitidos por los alimentos va en aumento, varios investigadores prominentes están planteando que es un error centrarse en los patógenos. Las bacterias no infecciosas interdependientes son mucho más numerosas dentro del cuerpo, pero también conllevan el potencial de hacer daño, en el caso de que transferan genes resistentes a la bacteria patógena (Salyers and Shoemaker, 2006; Summers, 2006; Wang, 2006). Un grupo de investigadores, al analizar el papel de la producción animal y la propagación de las resistencias, concluyó que las políticas públicas son limitadas debido a que se centran en la resistencia «a antimicrobianos específicos en los patógenos de importancia clínica,» en lugar de prestar atención a «los reservorios de genes resistentes que pueden fluir a través del ecosistema microbiano» (Silbergeld, Graham y Price, 2008).

DE CÓMO EL ACTUAL BROTE DE GRIPE H1N1 SUSCITA INTERROGANTES RELACIONADOS

Mientras se escribía este artículo, la Organización Mundial de la Salud ha reconocido una pandemia de la gripe H1N1. Además de demostrar la capacidad de las infecciones para extenderse desde los animales de granja a las poblaciones humanas, la actual pandemia aporta un elemento aleccionador respecto al uso en animales de granja de antimicrobianos potencialmente delicados. El Centro de Control de Enfermedades de EEUU (US CDC) ha informado que todas las

cepas de virus que ha aislado son resistentes a los fármacos del tipo adamantane: amantadine y rimantadine, aunque sean susceptibles al oseltamivir y al zanamivir (CDC, 2009b). El CDC señala que los estudios previos han registrado una amplia resistencia al adamantane en la gripe porcina en Eurasia. Estudios previos también han registrado tasas elevadas de resistencia al adamantane en la gripe aviar H5N1 que se expandió por toda Asia (Hill et al., 2008); también, en un estudio se asocia la resistencia con tasas elevadas de uso de adamantane en las granjas avícolas (He et al., 2008). En 2006, el US FDA prohibió el uso no prescrito de fármacos antivirales en la avicultura, pero no extendió la prohibición a los cerdos. Obviamente, el uso de antivirales en la crianza de animales representa una amenaza potencial a la eficacia de los medicamentos antivirales fundamentales para el tratamiento de gripes pandémicas.

AVANCES RECIENTES EN POLÍTICAS SANITARIAS

Suecia prohibió en 1986 el uso de todos los fármacos antimicrobianos promotores del crecimiento. Un análisis de los resultados de esa prohibición, publicado después de 13 años de experiencia, observaba una capacidad para superar los problemas clínicos iniciales en los pollos jóvenes y en



Ejemplares de cerdos en una granja de producción animal.
Fuente: North Dakota Department of Agriculture.

los cerdos destetados, dando como resultado un 55 % de reducción en el uso total de antibióticos y un predominio mínimo de la resistencia a los antibióticos (Wierup, 2001). En diciembre de 1998, por razones de salud pública, la UE decidió retirar paulatinamente el uso, como promotores de crecimiento animal, de cuatro antibióticos de importancia médica. En 1999, las industrias de ganadería y avicultura de Dinamarca completaron la retirada voluntaria de todos los fármacos antimicrobianos promotores del crecimiento animal. En marzo de 2002, la UE también anunció que ampliaba la retirada a todos los antimicrobianos promotores de crecimiento que quedaban, menos los coccidiostats y otros tipos de fármacos antimicrobianos no relevantes para la medicina humana. La prohibición danesa derivó en una significativa reducción general del uso de antimicrobianos en la ganadería y en la reducción de la resistencia a los antimicrobianos prohibidos en bacterias aisladas de animales. No ha sido posible demostrar la reducción de las resistencias en bacterias aisladas de humanos, principalmente debido a que la resistencia no era alta antes de la prohibición (OMS, 2003).

Desde la prohibición danesa, el uso terapéutico de antimicrobianos en los animales para consumo humano ha aumentado debido al incremento del tamaño de las piaras y al aumento de las enfermedades virales en los cerdos, que derivan en infecciones bacterianas secundarias (Danmap, 2007). La prohibición si que influyó sobre la salud de los cerdos durante el periodo inmediatamente posterior al destete; probablemente, parte del aumento en el uso terapéutico se debió a un mayor tratamiento de enfermedades diarreicas en los cerdos (Callesen, 2002). Un estudio sobre las prohibiciones, que incluye a Noruega, Suecia y Dinamarca, también encontró que los impactos sobre la salud de los animales y los aumentos asociados al uso terapéutico eran temporales (Grave et al., 2006). Por el momento, no hay resultados disponibles sobre la reciente ampliación de la prohibición dentro de la UE.

En los EEUU, la conocida como Ley para la Preservación de los Antibióticos para el Tratamiento Médico ha sido presentada ante el Congreso, con el propósito de iniciar una revisión de los usos no terapéuticos (ver definición en

Cuadro 1) en los animales para el consumo, de fármacos utilizados también en medicina humana, ante la posibilidad de que incrementen la resistencia a los antibióticos en las personas. Es probable que tales usos sean prohibidos, salvo que pueda demostrarse que no contribuyen a generar resistencias.

CONCLUSIÓN

Es una «verdad útil» que la administración de antibióticos en el pienso para los animales de granja lleva a la creación de un reservorio de bacterias que cobijan genes resistentes a los antibióticos y que esas bacterias y genes resistentes encuentran así una vía sencilla para llegar a las poblaciones humanas. A pesar de que hay incertidumbre científica sobre la relativa contribución del uso de antibióticos en animales y seres humanos en la creciente crisis de resistencia a los antibióticos en la medicina humana, la ciencia no tiene dudas sobre la existencia de múltiples vías de transmisión. Un enfoque integrado sobre la prevención de enfermedades en el ganado, que no dependa de la administración genera-

lizada de antibióticos de importancia médica, contribuirá a preservar la utilidad de estos inestimables medicamentos.

REFERENCIAS

- BATES J, JORDENS JZ, GRIFFITHS DT. Farm animals as a putative reservoir for vancomycin-resistant enterococci infection in man. *J Antimicrob Chemother* 1994;34:507-16.
- CALLESEN 2002. Effects of termination of AGP-use on pig welfare and productivity. In International Invitational Symposium; Beyond Antimicrobial Growth Promoters in Food Animal Production, 6-7 November 2002, Foulum, Denmark.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2009a. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections from an elephant calf--San Diego, California, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009 Mar 6;58(8):194-8. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5808a3.htm>. Accessed May 5, 2009.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2009b. Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly.*

Cuadro 1

Definiciones de diferentes modalidades de uso de antibióticos en la crianza de animales:

<p><i>Terapéutico:</i> La administración de antibióticos a individuos o grupos de animales como respuesta a enfermedades clínicas, diagnosticadas y documentadas profesionalmente, en dosis suficientes como para tratar la enfermedad efectivamente.</p>
<p><i>No terapéutico:</i> El uso de un fármaco antimicrobiano incorporado al agua o a la comida, en ausencia de cualquier signo clínico de enfermedad o exposición conocida en el animal, con la intención de promover el crecimiento, la eficiencia de los alimentos, el engorde, la prevención rutinaria de enfermedades u otros propósitos habituales.</p>
<p><i>Profiláctico:</i> La administración de antibióticos, durante lapsos breves y en dosis terapéuticas, antes de la exposición a un agente infeccioso o después de tal exposición, sin que aún se hayan manifestado signos clínicos de la enfermedad.</p>
<p><i>Promotores de crecimiento antimicrobianos:</i> Los antibióticos añadidos a los piensos destinados a los animales para consumo humano para mejorar la tasa de crecimiento y el rendimiento de la producción. Pueden incidir en la reducción del número de bacterias, tanto beneficiosas como patogénicas, en el tracto intestinal. (Wegener et al., EID 5:3)</p>

- Rep. 2009 May 1;58(16):433-5. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0428a1.htm>. Accessed May 5, 2009.
- DANMAP 2007. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. Available from: <http://www.danmap.org>
- DE BOER E, ZWARTKRUIS-NAHUIS JT, WIT B, HUIJSDENS XW, de Neeling AJ, Bosch T,
- VAN OOSTEROM RA, VILA A, HEUVELINK A.. 2008. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat. *Int J Food Microbiol.* 2008 Dec 13. [Epub ahead of print]
- EWERS C, ANTÃO EM, DIEHL I, PHILIPP HC, WIELER LH. 2009. Intestine and environment of the chicken as reservoirs for extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains with zoonotic potential. *Appl Environ Microbiol.* 75(1):184-92.
- FAAIR Scientific Advisory Panel, 2002. Select Findings and Conclusions *Clinical Infectious Diseases* 34:s3, S73-S75
- FDA, 2000. HHS Response to House Report 106-157- Agriculture, Rural Development, Food and Drug Administration, and Related Agencies, Appropriations Bill, http://www.fda.gov/cvm/HRESP106_157.htm#taskforce, April 30, 2009
- GRAVE K, JENSEN VF, ODENSVIK K, WIERUP M, BANGEN M. 2006. Usage of veterinary therapeutic antimicrobials in Denmark, Norway and Sweden following termination of antimicrobial growth promoter use. *Preventive Veterinary Medicine* 75(1-2):123-132.
- HANNAH EL, JOHNSON JR, ANGULO F, HADDADIN B, WILLIAMSON J, SAMORE MH. 2009. Molecular analysis of antimicrobial-susceptible and -resistant *Escherichia coli* from retail meats and human stool and clinical specimens in a rural community setting. *Foodborne Pathog Dis.* 6(3): 285-95.
- HE G., QIAO J., DONG C., HE C., ZHAO L. and TIAN Y. 2008. Amantadine-resistance among H5N1 avian influenza viruses isolated in Northern China, *Antiviral Res.* 77 (1):72-76
- HENDERSON H. 2008. Direct and indirect zoonotic transmission of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. 1: *J Am Vet Med Assoc.* 2008 232(6):848-59.
- HILL AW, GURALNICK RP, WILSON MJ, HABIB F, JANIES D. Evolution of drug resistance in multiple distinct lineages of H5N1 avian influenza. *Infect Genet Evol.* 2009 Mar;9(2): 169-78. Epub 2008 Oct 30.
- JAUREGUY F, LANDRAUD L, PASSET V, DIANCOURT L, FRAPY E, GUIGON G, CARBONNELLE E, LORTHOLARY O, CLERMONT O, DENAMUR E, PICARD B, NASSIF X, BRISSE S. 2008. Phylogenetic and genomic diversity of human bacteremic *Escherichia coli* strains. *BMC Genomics* 26;9:560.
- JOHNSON JR, DELAVARI P, O'BRYAN TT, SMITH KE, TATINI S. 2005. Contamination of retail foods, particularly turkey, from community markets (Minnesota, 1999-2000) with antimicrobial-resistant and extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Foodborne Pathog Dis.* 2(1):38-49.
- KAPER JB and KARMALI MA 2008. The continuing evolution of a bacterial pathogen. *Proc Natl Acad Sci* 105(12):4535-6.
- KHANNA T, FRIENDSHIP R, DEWEY C, WEESE JS. 2008. *Methicillin resistant Staphylococcus aureus* colonization in pigs and pig farmers. *Vet Microbiol.* 128(3-4): 298-303.
- KIM SH, WEI CI, TZOU YM, AN H. 2005. *Multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae* isolated from farm environments and retail products in Oklahoma. *J Food Prot.* 68(10):2022-9.
- KLARE I, HEIER H, CLAUS H, WITTE, W. Environmental strains of *Enterococcus faecium* with inducible highlevel resistance to glycopeptides. *FEMS Microbiol Lett* 1993;106:23-30.
- MCDONALD LC, ROSSITER S, MACKINSON C, et al. Quinupristin-dalfopristin-resistant *Enterococcus faecium* on chicken and in human stool specimens. *N Engl J Med.* 2001;345: 1155-1160
- MCDONALD LC, KUEHNERT MJ, TENOVER FC, JARVIS WR. Vancomycin-resistant enterococci outside the health-care setting: prevalence, sources, and public health implications. *Emerg Infect Dis.* 1997 Jul-Sep;3(3):311-7. Review.
- MELLON M, BENBROOK C, AND BENBROOK KL. 2001 *Hogging It—Estimates of Antimicrobial Abuse in Livestock* (Cambridge, Mass.: Union of Concerned Scientists / UCS Publications), www.ucsusa.org/publications. Accessed May 4, 2009.
- RODRIGUEZ-PALACIOS A, STAEMPFLI HR, DUFFIELD T, WEESE JS. 2007. *Clostridium difficile* in retail ground meat, Canada. *Emerg Infect Dis.* 13(3):485-7.
- RUPNIK M 2007. Is *Clostridium difficile*-associated infection a

- potentially zoonotic and foodborne disease? *Clin Microbiol Infect.* 13(5):457-9.
- SALYERS A and SHOEMAKER NB. 2006. Reservoirs of antibiotic resistance genes. *Anim Biotechnol.* 17(2):137-46.
- SILBERGELD EK, GRAHAM J, and PRICE LB. 2008. Industrial food animal production, antimicrobial resistance, and human health. *Annu Rev Public Health.* 29:151-69.
- SMITH TC, MALE MJ, HARPER AL, KROEGER JS, TINKLER GP, MORITZ ED, CAPUANO AW, HERWALDT LA, DIEKEMA DJ. 2009. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Strain ST398 Is Present in Midwestern U.S. Swine and Swine Workers. *PLoS ONE* 4(1): e4258.
- SONGER JG, TRINH HT, KILLGORE GE, THOMPSON AD, McDONALD LC, LIMBAGO BM. 2009. *Clostridium difficile* in retail meat products, USA, 2007. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. <http://www.cdc.gov/EID/content/1505/819.htm>
- SUMMERS AO 2006. Genetic linkage and horizontal gene transfer, the roots of the antibiotic multi-resistance problem. *Anim Biotechnol.* 2006;17(2):125-35.
- SWANN M. Report of the Joint Committee on the Use of Antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. Her Majesty's Stationary Office, London. 1969.
- VOSS A, LOEFFEN F, BAKKER J, KLAASSEN C, WULF M. 2005. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. *Emerg Infect Dis* 11: 1965-1966.
- WANG HH, MANUZON M, LEHMAN M, WAN K, LUO H, WITTUM TE, YOUSEF A, BAKALETZ LO. 2006. Food commensal microbes as a potentially important avenue in transmitting antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiol Lett.* 254(2):226-31.
- WHO, 2002. Fact Sheet on Antimicrobial Resistance, no. 194. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>. Accessed May 4, 2009.
- WEGENER HC. Antibiotics in animal feed and their role in resistance development. *Curr Opin Microbiol.* 2003 Oct;6(5): 439-45. Review.
- WIERUP W. Microbial Drug Resistance. June 2001, 7(2): 183-190.
- WISE R. An overview of the Specialist Advisory Committee on Antimicrobial Resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2007;60(Supp 1):i5-i7.
- ZHAO L, GAO S, HUAN H, XU X, ZHU X, YANG W, GAO Q, LIU X. 2009. Comparison of virulence factors and expression of specific genes between uropathogenic *Escherichia coli* and avian pathogenic *E. coli* in a murine urinary tract infection model and a chicken challenge model. *Microbiology.* 155(Pt 5):1634-44. Epub 2009 Apr 16.