



PRIMER INFORME CONJUNTO DEL ECDC/EFSA/EMA

Plan Nacional
Resistencia
Antibióticos

Análisis integral de consumo de antibióticos y la aparición de resistencia a los antibióticos en bacterias de humanos y animales productores de alimentos

Introducción

Este es el primer informe integral del Centro Europeo para la Prevención y Control de las Enfermedades (ECDC), de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), que analiza la posible relación entre las ventas de antibióticos y la aparición de resistencias a los antibióticos en humanos y animales de producción, utilizando datos de 2011 y 2012 de sus cinco redes de vigilancia europeas, que recopilan información de los Estados Miembros de la UE, Islandia, Noruega y Suiza. Se han analizados datos combinados de ventas de antibióticos y su correspondiente resistencia en animales y humanos en los países que han aportado datos utilizando modelos de regresión logística para las combinaciones seleccionadas de bacterias y antibióticos.

Los resultados deben ser interpretados con precaución teniendo en cuenta las limitaciones de los datos actuales y la complejidad del fenómeno de resistencia a los antibióticos, que está influenciada por otros factores además de por el consumo de antibióticos. En cualquier caso, se debe promover el uso responsable de los antibióticos tanto en medicina humana como en veterinaria.

Ventas de antibióticos en animales de producción y resistencia en bacterias de animales de producción

1. Comparación entre las ventas de antibióticos en animales de producción y resistencia en animales de producción

De forma general, se ha observado una asociación positiva entre las ventas de antibióticos y la resistencia

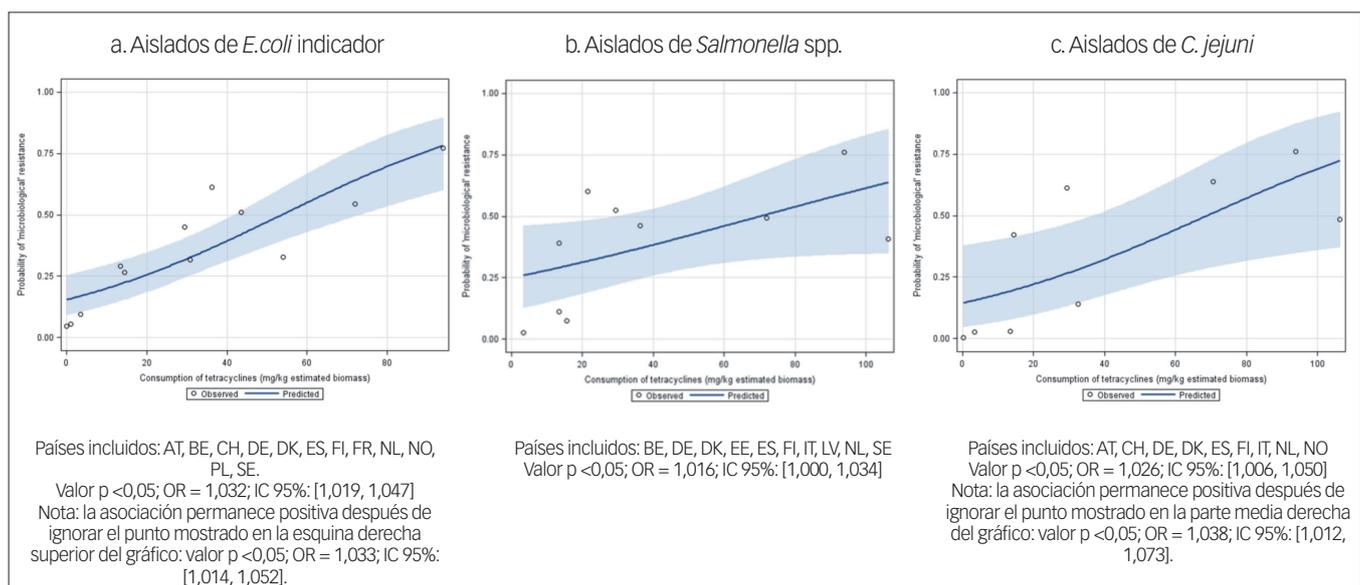


Figura 1: Curvas de análisis de regresión logística con estimaciones de Odds Ratio y un intervalo de confianza (IC) del 95% de las ventas de tetraciclinas en animales de producción y la probabilidad de resistencia "microbiológica" a tetraciclinas en (a) aislados de *E. coli* indicador (MIC > 8) de bovino, aves domésticas y porcino, (b), aislados de *Salmonella* spp. (MIC > 9 mg/L) de bovino, aves domésticas y porcino y (c) aislados de *C. jejuni* (MIC > 2 mg/L) de bovino y aves domésticas para el año 2012. Los puntos representan los países incluidos en el análisis.



en animales de producción para las combinaciones de bacterias/antibióticos, como se detalla en las *figuras 1 – 3*. Se ha observado un alto grado de variabilidad en las ventas y la resistencia a las tetraciclinas entre los países que aportaron datos para *E. coli* indicador, *Salmonella spp.*, *C. coli* y *C. jejuni* en los dos años estudiados. En general, se observan asociaciones positivas entre las ventas de tetraciclinas en animales y la resistencia a tetraciclinas en aislados bacterianos de las especies animales consideradas, pero solamente fueron de significación estadística marginal cuando se consideran los datos en *Salmonella spp.* en 2011 y en *E. coli* en 2012. Se han comparado los datos sobre la resistencia a cefotaxima en *E. coli* indicador y aislados de *Salmonella spp.* de bovino, aves domésticas y porcino, disponibles en 11 y 10 países, respectivamente, con los datos sobre las ventas de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación en los dos años estudiados (*Figura 2*). Aunque se ha registrado una cierta disparidad en el consumo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación en los países que se han considerado, la resistencia a cefotaxima en ambos tipos de bacterias está a niveles bajos. Sin embargo, los análisis de regresión logística muestran asociaciones positivas entre la cantidad de cefalosporinas 3ª y 4ª generación vendidas a nivel de país y el riesgo de una menor susceptibilidad a la cefotaxima, aunque se observa a una significación marginal en relación con los aislamientos de *Salmonella spp.* en 2012.

En *Campylobacter* ha observado un patrón similar en el que la relación se caracteriza por la variación en la cantidad de macrólidos vendidos en animales de producción en los países que han participado y los bajos niveles de resistencia a la eritromicina, aunque en menor medida, considerando datos de *C. jejuni* de nueve países

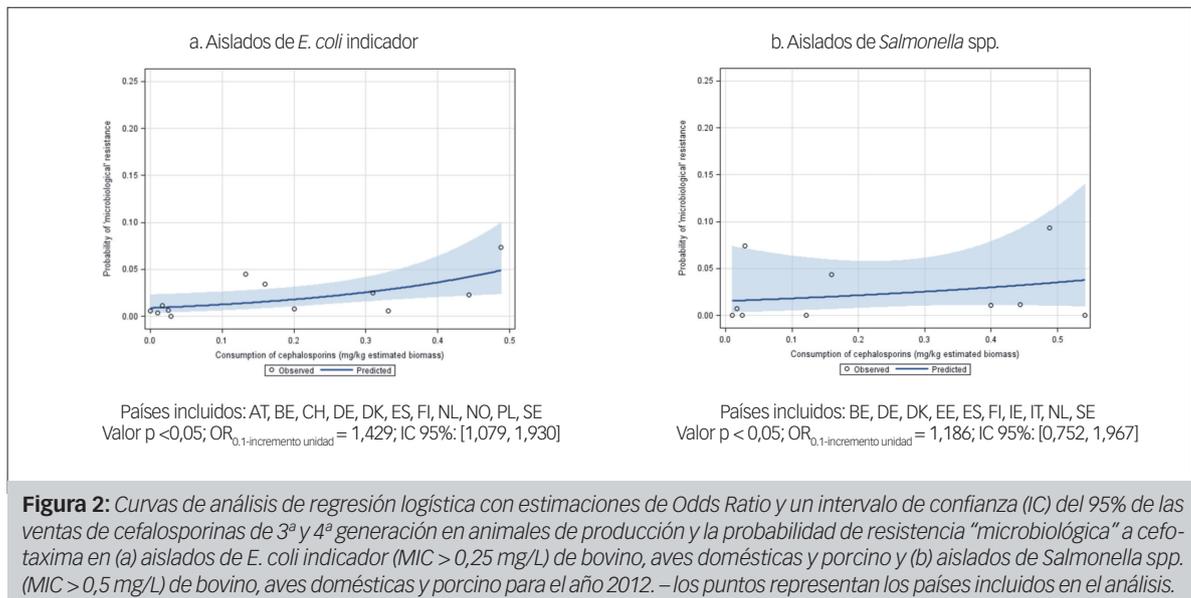
en 2011 y 2012. En el caso de *C. coli* se han observado mayores niveles de resistencia a la eritromicina en los cinco países incluidos en el análisis en los dos años (*Figura 3*). En ambas cepas de *Campylobacter*, se ha observado una asociación positiva entre las ventas y la resistencia. La eliminación de los puntos influyentes que aparecen en el extremo derecho de los gráficos para *C. coli* y *C. jejuni* en 2012 alteran la significación de la asociación positiva; por lo tanto, algunos países afectan de forma significativa esta asociación.

En relación con las ventas de flouroquinolonas y otras quinolonas y el riesgo de disminución de susceptibilidad a ciprofloxacina, se analizaron asociaciones para aislados de *E. coli* indicador, *Salmonella spp.*, *C. coli* y *C. jejuni* a través de datos de 8, 11, 5 y 9 países, respectivamente (*Figura 4*). Se ha observado un tercer patrón de relación para *E. coli*, *C. jejuni*, *C. coli* y *Salmonella spp.*, con dos grupos de Estados miembros, un grupo con ventas bajas de consumo y niveles de resistencia más bajos y otro grupo con cantidades altas de ventas y niveles más altos de resistencia.

2. Limitaciones de los datos

Este análisis tiene como objetivo el de investigar las potenciales relaciones entre los datos de ventas de antibióticos en animales de producción y la resistencia a los antibióticos en estas especies animales, recogidos en el marco de los sistemas de vigilancia existentes a nivel de la UE/EEA.

Para ello, se ha creado un “indicador sumatorio” de los datos de resistencia de las distintas especies animales que se monitorizan, para compararlo con los datos de venta de antibióticos en especies productoras de alimentos a nivel nacional. Esto es debido a que los



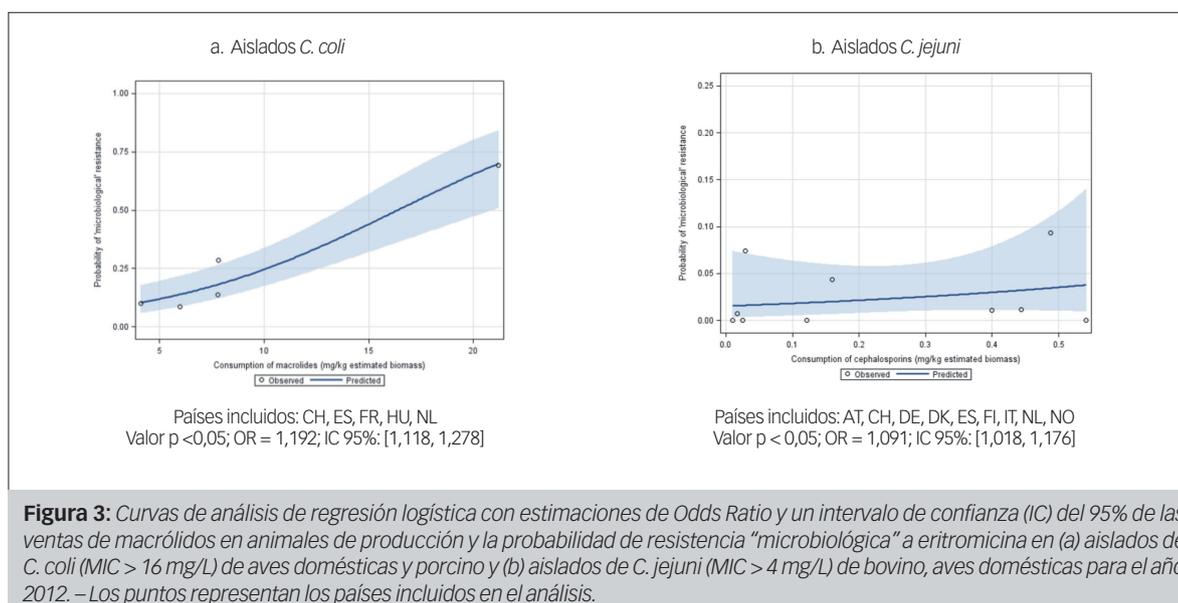
datos de ventas de antibióticos no están segregados por especie animal. En este sentido, los datos de ventas de antibióticos se refieren a todas las especies animales, mientras que el "indicador sumatorio" de resistencia cubre solo tres especies animales en el caso de *E. coli* y *Salmonella* spp. y dos especies en *Campylobacter* spp. No obstante, el "indicador sumatorio" de resistencia aun así permite la comparación con los datos de ventas ya que las tres especies que se monitorizan son las más importantes en términos de censo, producción y consumo de antibióticos.

El cálculo del "indicador sumatorio" de resistencia, a nivel de cada país, incorpora datos de resistencia de tres/dos especies animales dependiendo de la bacteria que se considere. Se han descartado una serie de países al no tener suficientes datos de resistencia para una o dos especies animales. Es por ello, que para maximizar el número de países involucrados en el análisis, se han utilizado datos sustitutos evaluados los años anteriores a 2011 y 2012 para calcular el "indicador sumatorio" para los años 2011 y 2012. Se ha incluido un número limitado de países en este análisis teniendo en cuenta el requisito de disponer de datos de resistencia para las especies animales. La inclusión de más países en este análisis, habría permitido una mejor evaluación entre el consumo y la resistencia. Un ejemplo concierne a la evaluación de la asociación de las ventas de fluoroquinolonas o fluoroquinolonas y otras quinolonas y la resistencia al ciprofloxacina, para el que se han identificado dos tipos de países con muy distintos perfiles en términos de ventas y resistencia. Los datos disponibles para el análisis no incluían datos de países con una situación intermedia, lo que dificulta la validación de la linealidad asumida entre la exposición y el riesgo.

El número limitado de países involucrados en el análisis podría explicar en parte el fenómeno de amplia dispersión observado en los datos. La amplia dispersión también puede surgir de la dependencia entre las

observaciones relacionadas con la heterogeneidad no observada que opera a nivel de grupos en lugar de individuos. Los aislados se agrupan en grupos de origen natural, en este caso en países. Parece razonable suponer que los aislados procedentes de un mismo país (es decir, los mismos sectores de producción nacional) no son independientes, ya que están expuestos a muchos factores comunes, como la propagación clonal dentro de los sectores, los niveles de bioseguridad, manejo y prácticas de higiene y/o las diferencias entre las prácticas de prescripción entre los países, que pueden producir el mismo resultado (estado de susceptibilidad antimicrobiana).

El factor de ponderación se basa en la PCU relativa de las especies animales incluidas en los análisis que se utiliza como un indicador relativo del tamaño del reservorio animal de bacterias, sin tenerse en cuenta la prevalencia de las bacterias (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp.) en estas especies animales. Mientras que los aislados de *E. coli* y *Campylobacter* spp. indicadores se obtienen principalmente de los programas de vigilancia activa basados en el muestreo aleatorio representativo de las canales de los animales sanos en el matadero, los aislados de *Salmonella* se derivan o bien de los planes de control nacionales o de los programas de vigilancia pasiva realizados a nivel de explotaciones. En general, el número de aislados de *salmonella* obtenidos de los programas podría ser bajo en los sectores y países con una prevalencia baja de *Salmonella*, y por tanto, la evaluación de los aislados de *Salmonella* spp. podría ser menos representativa de la exposición de la población total a los antimicrobianos que el estimada en el *E. coli* indicador. Esto podría estar influenciado también por la frecuencia de distribución de los serovares de *Salmonella* prevalentes, ya que la resistencia variaba de forma significativa de uno a otro. De hecho, el tamaño de la muestra de los aislados tiene un efecto sobre la precisión y la exactitud de la ocurrencia de la resistencia evaluada.



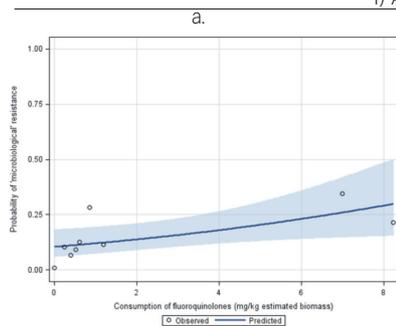
El diseño de la toma de muestras, en el marco de la vigilancia de la resistencia en los países involucrados, podría haber repercutido en el análisis. La estrategia de muestreo puede no ser uniforme entre los países; en particular, la monitorización de resistencia puede diferir entre países en las subpoblaciones de bovinos, dando como resultado, por ejemplo, diferentes proporciones de los aislados obtenidos de las vacas lecheras, vacas nodrizas y terneros de engorde. Los datos de aves y cerdos derivan principalmente de "broilers" y cerdos de engorde.

3. Interpretación de los resultados

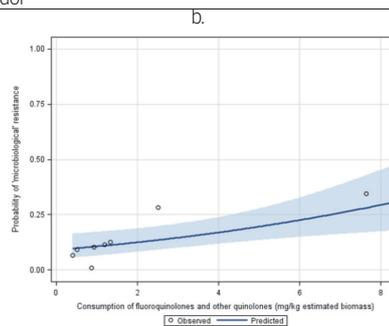
Los análisis realizados y las correspondientes gráficas que muestran las curvas de regresión logística, para los años 2011 y 2012, ilustran la consistencia/reproducibilidad de la observación de las asociaciones positivas entre las ventas y la resistencia, que eran en su mayoría estadísticamente significativas en estos dos años (el análisis no intentó describir las tendencias en el tiempo). Se utilizaron ORs para evaluar la fuerza de las asociaciones. Hay que señalar que las magnitudes de las ORs están vinculadas a las cantidades de ventas expresadas en miligramos por PCU de los países involucrados, lo cual está indirectamente relacionado con la posología y que por tanto, varía significativamente entre los antibióticos analizados. Por ejemplo, se obtuvo un valor de OR de la misma magnitud (alrededor de 1) de un incremento de 0,1 mg/PCU cuando se consideró cefotaxima, mientras que se observó un incremento de 1 mg/PCU cuando se consideró la tetraciclina. En el marco de este análisis, las estimaciones puntuales de ORs no son comparables entre bacterias y clases de antibióticos para un incremento dato de ventas expresado en miligramos por PCU, ya que esta medida de peso de las sustancias activas antimicrobianas no refleja la diferentes potencias entre las distintas sustancias y por lo tanto, no permite la comparación estandarizada de venta entre las distintas sustancias.

Los antibióticos que se han incluido difieren en varios aspectos, lo que podría tener un impacto en la asociación que se ha demostrado entre las ventas de los antibióticos en animales de producción y el nivel de resistencia detectada. En primer lugar, los miligramos por PCU no tiene en cuenta la amplia variación de regímenes de dosis por edad, el tiempo de tratamiento en relación con la vida del animal y el intervalo entre el tratamiento y el sacrificio. Estos factores pueden variar entre las clases de antibióticos y las especies animales. Se ha demostrado en distintas especies animales a través de estudios longitudinales de la relación entre el tratamiento y la carga de resistencia a antibióticos en el momento del sacrificio, que frecuentemente se produce un decrecimiento de la resistencia de acuerdo con el tiempo transcurrido entre el último tratamiento y el sacrificio.

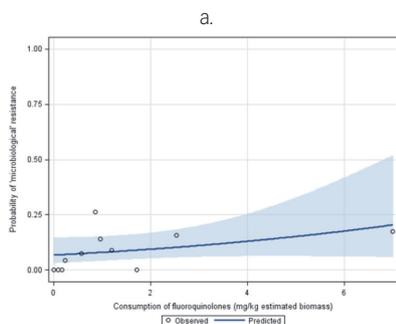
El desarrollo de resistencia a los antibióticos es una función de la presión de selección y un proceso de evolución a nivel de la bacteria que conduce a la selección y el mantenimiento de genes exitosos, elementos y/o clones genéticos móviles. Antibióticos más antiguos como las tetraciclinas (clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina) han sido utilizados de forma terapéutica durante más de medio siglo en medicina veterinaria (y también como promotores de crecimiento durante los primeros 25 años de uso), mientras que la doxiciclina fue aprobada hace 20 años. La historia de la exposición de los animales a los antibióticos durante un largo periodo de tiempo podría diferir entre los países involucrados y la exposición prolongada es posible que conduzca a la selección de diferentes gentes de resistencia y elementos genéticos móviles y su asentamiento estable en las diferentes especies animales. En consecuencia, las ventas de una determinada clase de antibiótico de un país no refleja necesariamente el consumo acumulativo de este antibiótico con el tiempo. Esto se puede contrastar con las fluoroquinolonas, que han sido comercializadas en

1) Aislados de *E. coli* indicador

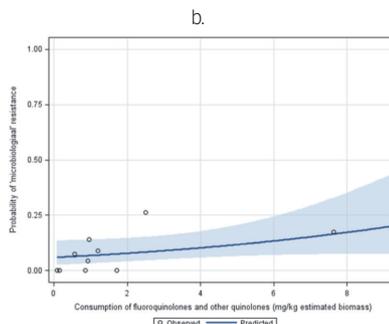
Países incluidos: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, NL, PL
 Valor $p < 0,05$; OR = 1,170; IC 95%: [1,015, 1,344]



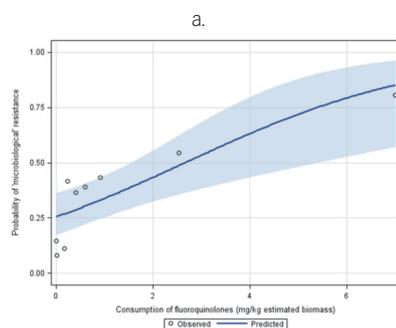
Países incluidos: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, NL, PL
 Valor $p < 0,05$; OR = 1,195; IC 95%: [1,052, 1,356]
 Nota: la asociación no es significativa tras ignorar los dos puntos mostrados en la parte derecha del gráfico.
 Valor $p < 0,05$, OR = 2,415; IC 95%. [1,596, 3,652]

2) Aislados de *Salmonella* spp.

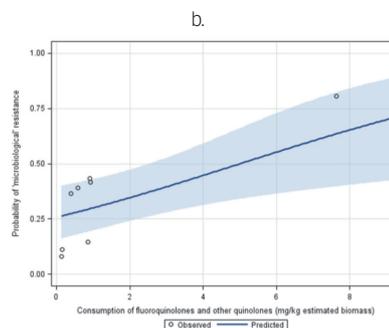
Países incluidos: BE, DE, DK, EE, ES, FI, IE, IT, LV, NL, SE
 OR = 1,198; IC 95%: [0,896, 1,536] – no significativo
 Nota: la asociación no permanece positiva de forma significativa tras ignorar el punto mostrado en la parte derecha del gráfico. OR = 1,761; IC 95%. [0,717, 4,173]



Países incluidos: BE, DE, DK, EE, ES, FI, IE, IT, LV, NL, SE
 Valor $p < 0,05$; OR = 1,162; IC 95%: [0,970, 1,379]
 Nota: la asociación es significativamente positiva tras ignorar los dos puntos mostrados en la parte derecha del gráfico. Valor $p < 0,05$, OR = 3,132; IC 95%. [1,484, 6,912]

3) Aislados de *C. jejuni*

Países incluidos: AT, CH, DE, DK, ES, FI, IT, NL, NO
 Valor $p < 0,05$; OR = 1,496; IC 95%: [1,208, 1,971]
 Nota: la asociación permanece significativamente positiva tras ignorar el punto mostrado en la esquina superior derecha del gráfico. Valor $p < 0,05$, OR = 1,970; IC 95%. [1,124, 3,617]



Países incluidos: AT, CH, DE, DK, ES, FI, IT, NL, NO
 Valor $p < 0,05$; OR = 1,236; IC 95%: [1,056, 1,445]

Figura 4: Curvas de análisis de regresión logística con estimaciones de Odds Ratio y un intervalo de confianza (IC) del 95% de las ventas de (A) fluoroquinolonas y (B) fluoroquinolonas y otras quinolonas en animales de producción y la probabilidad de resistencia "microbiológica" a ciprofloxacina en (1) aislados de *E. coli* indicador (MIC > 0,03 mg/L) de bovino, aves domésticas y porcino, (2) aislados de *Salmonella* spp. (MIC > 0,06 mg/L) de bovino, aves domésticas y porcino y (3) aislados de *C. jejuni* (MIC > 1 mg/L) de bovino, aves domésticas para el año 2012. Los puntos representan los países incluidos en el análisis.



la mayoría de los países durante 20 años, y sus ventas son generalmente mucho menor que las ventas de las tetraciclinas en la mayoría de los países participantes. La mayoría de las resistencias a fluoroquinolonas se han asociado con la selección de resistencia mutacional durante el tratamiento en *E. coli* y *Campylobacter* spp, aunque la resistencia mediada por plásmidos es cada vez más común, especialmente en *Salmonella* spp. La vía de administración de las distintas sustancias de esta subclase así como las ventas de quinolonas puede variar significativamente entre especies animales, ya que la administración vía oral para tratamiento en grupo se utiliza principalmente en avicultura mientras que los tratamientos inyectables individuales se utilizan en bovino y porcino. El proceso de selección de resistencia a los antibióticos a través de mutaciones difiere entre las especies bacterianas, con una selección rápida y estable de mutantes resistentes en *Campylobacter* spp., que contrasta con mutaciones de varios pasos seguidos por la adaptación de la aptitud en *Enterobacteriaceae*. El grado en el que ocurre la co-resistencia a varios compuestos también tiene un efecto en las asociaciones observadas. Asimismo, la co-resistencia ha podido estar influenciada por el consumo previo de antibióticos durante un número de años. Por lo tanto, los diferentes patrones de asociación que se han detectado pueden reflejar las muy diferentes etapas de evolución de resistencias; este análisis no tiene en cuenta las ventas en los años anteriores, sólo los años seleccionados para esta investigación. En el caso de la resistencia mutacional, no se requiere material genético externo para el desarrollo de la resistencia dentro de la población bacteriana; las cepas resistentes se producen espontáneamente en la población bacteriana y luego se seleccionan por el consumo de antibióticos. La competición entre las cepas susceptibles y resistentes tendrá un efecto en el mantenimiento o desaparición de los mutantes resistentes de acuerdo con su aptitud y adaptación a través de mutaciones compensatorias. Este no es el caso de la resistencia a las cefalosporinas de 3ª

generación, que por lo general no se desarrolla a través de mutaciones, sino a través de la selección de cepas que portan elementos genéticos móviles que codifican para la resistencia a las cefalosporinas, y que pueden ser transferidos por conjugación (es decir, horizontalmente) a cepas receptoras susceptibles. En tales circunstancias, el desarrollo de resistencia puede estar influido por el grado en que una población bacteriana está "aislada" de la población en general.

El análisis ha evaluado la relación entre cantidad de ventas de ciertas clases de antibióticos y la resistencia a una sustancia representativa de la misma clase. En este informe no se ha tenido en cuenta el fenómeno de la coselección porque no se disponía de suficientes datos en los países. Además, el análisis de la resistencia a varios antibióticos es compleja y puede involucrar otros factores (por ejemplo la resistencia a los desinfectantes de amonio cuaternario).

La comparación de la distribución de puntos en los gráficos de las ventas de fluoroquinolonas de 3ª generación de forma individual o añadidas a las de otras quinolonas y el riesgo de resistencia a la ciprofloxacina en *E. coli*, *C. coli* o *C. jejuni* ilustra el impacto del uso de otras quinolonas en ciertos países. Para las especies bacterianas, los gráficos muestran los cambios a la derecha de dos puntos, que corresponden a la contribución de las ventas de quinolonas. Desde un punto de vista microbiológico, estos cambios son lógicos debido a la resistencia cruzada entre las quinolonas y las fluoroquinolonas, que son detectados de manera similar por el uso de ECOFFs para la resistencia a la ciprofloxacina. Las quinolonas seleccionan para la primera etapa de mutación que conduce a la resistencia a la ciprofloxacina en *E. coli* y los pasos posteriores aumentan los niveles de resistencia (una sola mutación confiere resistencia tanto a las quinolonas y fluoroquinolonas en *Campylobacter* spp.). Otro factor a considerar en la *Salmonella* spp. es la diseminación de la resistencia mediada por plásmidos a quinolonas por genes *qnr*, que a su vez pueden



proporcionar oportunidades de co-selección de los antibióticos no relacionados si se transmiten en el mismo plásmido.

Algunas de las gráficas muestran marcadas diferencias en la aparición de resistencia para un determinado nivel de ventas. Esto se muestra claramente en el gráfico de la resistencia a la ciprofloxacina en *C. coli*, donde tres países con aproximadamente el mismo nivel de ventas bajo de ciprofloxacina muestran diferencias en la aparición de resistencia a este antibiótico. Podría haber varias explicaciones para este fenómeno, incluidas las diferencias en las ventas de las fluoroquinolonas en años anteriores al año de análisis. Otras posibles explicaciones incluyen los movimientos de las bacterias y los animales entre los países, la difusión de la resistencia hacia abajo en las pirámides de producción y el efecto de co-selección, así como el alto impacto de una especie animal en los cálculos, que ha llevado a cabo la generación de un nivel medio de resistencia.

Por el contrario, algunos gráficos muestran que algunos países con un nivel relativamente alto de ventas tienen un menor nivel de resistencia que los países con ventas más moderadas (cefalosporinas de 3ª generación y *Salmonella* spp.). En este ejemplo, las diferencias en la escala de los ejes son dignos de mención, porque la relación entre la resistencia y las ventas a niveles muy bajos de resistencia es probable que sea influenciada en gran medida por eventos tales como el grado de contención logrado o, por el contrario, la difusión generalizada que se ha producido a partir de una sola fuente, como resultado de los movimientos de animales (por ejemplo, las bacterias resistentes se extienden ampliamente de una sola granja o en otros locales). Por lo tanto, cuando el nivel de resistencia es muy baja, los eventos no relacionados con las ventas podrían tener un efecto grande en el nivel total de la resistencia observada.

Algunas características de estos datos pueden explicarse por factores que se relacionan con determinados países con modelos de producción basados en amplios movimientos en toda Europa entre países desde los lugares de cría a los de engorde. Para tetraciclinas y *Campylobacter* spp., la distribución de valores extremos y si las recientes iniciativas para reducir notablemente el consumo de antimicrobianos, incluyendo tetraciclinas, ha influido en su situación requiere una mayor investigación, incluyendo cualquier cambio observado cuando se analizan los diferentes años. Por último, en los gráficos relativos a *Salmonella* spp. y tetraciclinas, la co-selección y la propagación de clones resistentes (que a menudo tienen "islas" genéticas de resistencia que unen los genes de resistencia, entre los que los genes de resistencia a la tetraciclina se representan con frecuencia) es probable que hayan afectado notablemente a la aparición de resistencia y puede ayudar a explicar la distribución observada.

4. Descripción de los sistemas existentes de monitorización o vigilancia de donde se han obtenido los datos

4.1. Vigilancia del consumo de antimicrobianos en animales de producción

El proyecto ESVAC anualmente recopila datos armonizados de ventas de medicamentos veterinarios

que contienen antibióticos a nivel de envase de la mayor parte de los Estados miembros de la UE y de Islandia, Noruega y Suecia; estos datos no están estratificados por especie animal. Estos datos son obtenidos a partir de varias fuentes nacionales como distribuidores, laboratorios titulares de la autorización, empresas de piensos y farmacias.

Para normalizar los datos de ventas en la población animal que potencialmente podría ser tratada con agentes antibióticos, se utiliza una unidad denominada "PCU" (*population correction unit*) como aproximación del tamaño de la población animal en riesgo de ser tratada. PCU es puramente una unidad técnica de medida utilizada para estimar las ventas corregidas por la población animal de cada país.

El consumo de antibióticos en las especies animales varía considerablemente. Por ejemplo, el consumo de antibióticos en ovino o caprino es más bajo que en los sistemas de producción de terneros de engorde. Por lo tanto, para la interpretación de estos datos debe tenerse en cuenta la distribución del valor de PCU entre las especies animales de los distintos países.

La unidad PCU solo representa una unidad de medida y no un real valor de la población animal que pueda ser potencialmente tratada con antibióticos.

4.2. Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en animales productores de alimentos y alimentos.

La vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en animales sanos productores de alimentos y alimentos abarca tanto los agentes zoonóticos, en primera instancia, *Salmonella* spp. y *Campylobacter* spp., y organismos indicadores de la flora comensal, tales como *E. coli*, *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*.

La vigilancia de la resistencia zoonótica se centra en las poblaciones animales con más probabilidad de exposición al consumidor a través de los alimentos derivados de los mismos, tales como aves domésticas, cerdos, pavos y bovino. Las sustancias antimicrobianas incluidas en la vigilancia armonizada consiste en un conjunto conciso de antimicrobianos seleccionados en función de su relevancia para el uso terapéutico en humanos (por ejemplo, antimicrobianos de importancia crítica (CIAs) para la medicina humana) y/o de relevancia epidemiológica.

Los valores ECOFFs (puntos de corte epidemiológicos) son utilizados como criterios interpretativos de la resistencia y no los clínicos. Los ECOFFs pueden diferir de los puntos de corte clínicos utilizados para fines clínicos, que se definen en base a datos clínicos relevantes, incluyendo la indicación terapéutica, los datos de respuesta clínica, los regímenes de dosis, la farmacocinética y la farmacodinamia.

En estos informes desde 2004 hasta 2012, se aplicaron ECOFFs para interpretar los datos de MIC para definir la resistencia en aislados de *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *E. coli* indicador y *Enterococcus* indicador de animales productores de alimentos y alimentos. La aparición de resistencia se define como la proporción de aislados bacterianos testada para un antimicrobiano dado y que haya presentado susceptibilidad reducida, es decir, que ha mostrado "resistencia microbiológica".