



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**MICROORGANISMOS RESISTENTES A ANTIMICROBIANOS
TRANSMITIDOS POR PRODUCTOS CÁRNICOS**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

JUAN CARLOS JIMÉNEZ CERVANTES

MÉXICO, CDMX. DE 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

Introducción	1
Capítulo 1. Historia de la resistencia a antimicrobianos e impacto económico ...	6
Historia	7
Impacto económico.....	10
Capítulo 2. Causas que generan la resistencia a los antimicrobianos.....	16
Capítulo 3. Mecanismos moleculares de la resistencia a antimicrobianos.	21
Modificar el objetivo de un fármaco	28
Inactivar un fármaco	31
Limitar la absorción de un fármaco	34
Salida de fármaco activo	37
Bomba de eflujo de tipo ABC.....	38
Bomba de eflujo de tipo MFS	39
Bomba de eflujo de tipo SMR	39
Bomba de eflujo de tipo RND	39
Bomba de eflujo de tipo MATE	40
Capítulo 4. Seguridad alimentaria y antimicrobianos para animales.	41
Capítulo 5. Patógenos transmitidos por productos cárnicos resistentes a antimicrobianos.....	48
Resistencia a antimicrobianos de <i>E.coli</i> productora de toxina Shiga.....	49
Resistencia a antimicrobianos de <i>Salmonella</i> patógena.	54
Resistencia a antimicrobianos de <i>C.jejuni</i> y <i>C.coli</i>	59
Resistencia a antimicrobianos de <i>Yersinia enterocolitica</i>	64
Resistencia a antimicrobianos de especies de <i>Vibrio</i>	68
Resistencia a antimicrobianos de especies de <i>Shigella</i>	73

Resistencia a antimicrobianos de especies de <i>Listeria</i>	78
Resistencia a antimicrobianos en Enterococos.....	89
Resistencia a antimicrobianos de <i>C. difficile</i>	95
Resistencia a antimicrobianos de <i>Staphylococcus aureus</i>	99
Capítulo 6. Métodos de detección de resistencia a antimicrobianos.	104
Métodos fenotípicos.....	105
Métodos moleculares.....	108
PCR	108
PCR multiplex.....	109
RT-PCR.....	110
PCR combinada con polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción: PCR-RFLP	111
qPCR	112
WGS, secuenciación del genoma completo.	113
Metagenómica.....	113
MALDI-TOF MS.....	114
Next generation sequence (NGS).....	117
Capítulo 7. Estrategias nacionales e internacionales para el monitoreo y vigilancia de los microorganismos resistentes a antimicrobianos de origen alimentario.....	121
Objetivo 1. Mejorar la concientización y la comprensión con respecto a la RAM, a través de la comunicación efectiva, la educación y la capacitación.....	123
Objetivo 2. Reforzar los conocimientos y la evidencia de la RAM a través de la vigilancia y la investigación, tanto en salud humana como en salud animal (incluyendo vigilancia epidemiológica, sanitaria y del uso de antimicrobianos)	125
Objetivo 3. Reducir la incidencia de las infecciones, a través de las medidas preventivas, de higiene y sanitarias efectivas, tanto en salud humana como en salud animal.	129

Objetivo 4. Utilizar de forma óptima los agentes antimicrobianos, tanto en la salud humana como en la salud animal, mediante el uso racional de los antimicrobianos.....	132
Objetivo 5. Desarrollo de la evaluación económica del problema en el país con el fin de asegurar una inversión sostenible para abordar y combatir la RAM, incluyendo el desarrollo de nuevos medicamentos, herramientas diagnósticas, vacunas y otras intervenciones.	135
Capítulo 8. El impacto en la industria alimentaria y las estrategias a seguir...	138
Conclusiones y perspectivas.....	141
BIBLIOGRAFÍA.....	145

Índice de figuras

Figura 1. Artículos relacionados a "Foodborne antimicrobial resistance"	4
Figura 2. Propaganda de la "Semana mundial de concientización sobre el uso de los antimicrobianos" usada en México en el año 2020.	9
Figura 3. Déficit en la producción mundial provocado por la resistencia a antimicrobianos.....	10
Figura 4. Comparación del crecimiento del PIB en la crisis financiera del 2008-2009 contra el crecimiento del PIB ocasionado por la RAM	11
Figura 5. Comparación del crecimiento del PIB en la crisis financiera del 2008-2009 contra el crecimiento del PIB ocasionado por la RAM	13
Figura 6. Gasto Sanitario Adicional	15
Figura 7. Mecanismo de acción de los antimicrobianos betalactámicos.	25
Figura 8. Mecanismo de acción de los aminoglucósidos.....	26
Figura 9. Precursores de peptidoglicano resistente a vancomicina.	29
Figura 10. Ruptura del anillo beta-lactámico en presencia de una betalactamasa	33
Figura 11. Sitios de modificación en la Kanamicina por diferentes enzimas modificadoras de aminoglucósidos	34

Figura 12. Interacciones biológicas entre microorganismos de una biopelícula	36
Figura 13. Familias de bombas de eflujo	38
Figura 14. Perfiles de genes de resistencia a antimicrobianos de aislados de STEC	52
Figura 15. Línea temporal de Enterococcus	92
Figura 16. Línea del tiempo de S. aureus.....	101
Figura 17. Métodos de identificación bacteriana basados en las características fenotípicas	106
Figura 18. Método Kirby-Bauer	107
Figura 19. Descripción de pasos de PCR.....	108
Figura 20. PCR multiplex	109
Figura 21. RT-PCR	110
Figura 22. PCR combinada con polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción: PCR-RFLP	111
Figura 23. qPCR con secuencias Taqman	112
Figura 24. MALDI-TOF.....	116
Figura 25. Cobertura y profundidad.....	117
Figura 26. Generación de hebras de DNA mediante puente	118
Figura 27. Generación de hebras mediante PCR en emulsión	119

Índice de tablas

Tabla 1. Grupos de antimicrobianos según su estructura química y su mecanismo de acción.	22
Tabla 2. Clasificación de las Betalactamasas	32
Tabla 3. Genes asociados a la resistencia a antimicrobianos encontrada en STEC.....	53
Tabla 4. Resistencia a múltiples antimicrobianos observada en aislados de Salmonella en diferentes años.	56
Tabla 5. Genes asociados a la resistencia a antimicrobianos encontrados en Salmonella.	57

Tabla 6. Genes y mutaciones asociadas a la resistencia a antimicrobianos encontrados en <i>Campylobacter</i>	62
Tabla 7. Genes asociados a la resistencia a antimicrobianos encontrados en <i>Y. enterocolitica</i>	67
Tabla 8. Genes asociados a resistencia a antimicrobianos encontradas en especies pertenecientes al género <i>Vibrio</i>	71
Tabla 9. Genes asociadas a la resistencia a antimicrobianos encontrados en especies pertenecientes al género <i>Shigella</i>	76
Tabla 10. Frecuencia de resistencia a antibióticos entre <i>Listeria monocytogenes</i> aislada de alimentos y entornos de producción de alimentos.....	80
Tabla 11. Perfil de sensibilidad de <i>Listeria monocytogenes</i> y <i>Listeria spp.</i> a los antibióticos probados por la técnica de difusión en discos	86
Tabla 12. Genes asociados a la resistencia a antimicrobianos encontrados en <i>L. monocytogenes</i>	87
Tabla 13. Genes asociados a resistencia a antimicrobianos encontrados en <i>Enterococcus</i>	92
Tabla 14. Genes y mutaciones asociadas a resistencia a antimicrobianos encontradas en <i>C. difficile</i>	97
Tabla 15. Genes y mutaciones asociadas a resistencia a antimicrobianos reportados en <i>S. aureus</i>	102

Glosario de abreviaturas:

Sigla:	Nombre:
ABC	ATP binding-casette
ABF	Alimentos de origen animal
ane	Antes de Nuestra Era
APC	Antimicrobianos Promotores de Crecimiento
ARE	<i>Enterococcus</i> resistente a ampicilina
AST	Test antimicrobial suceptibility/ Pruebas de suceptibilidad a antimicrobianos
ATP	Adenin trifosfato
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CMI	Concentración Mínima Inhibitoria

COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios
CONACYT	Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología
CPM	Colitis Pseudomembranosa
DHPS	Dihidropteroato sintasa
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EHEC	Escherichia coli Enterohermorrágica
EUA	Estados Unidos de América
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación la Agricultura
FDA	Food and Drug Administration / Administración de Alimentos y Medicamentos
FQ	Fluoroquinolonas
GPC	Guías de Práctica Clínica
HIA	Health impact assessment / Infección asociada a la atención sanitaria
HIP	Islas de Alta Patogenicidad
HLAR	Resistencia a niveles altos de aminoglucósido
IAAS	Infecciones asociadas a la atención de la salud
ICD	Infección por Clostridium difficile
IDA	Ingesta Diaria Aceptable
LEE	Locus de borrado del enterocito
LMR	Límites máximos de residuos
MALDI-TOF	Desorción/Ionización láser asistida por matriz con tiempo de vuelo
MATE	Familia de extrusión de compuestos tóxicos y multifármacos
MDR	Resistentes a múltiples antimicrobianos
MFS	Principal superfamilia facilitadora
MSF	Acuerdo Sanitario y Fitosanitario
NARMS	Sistema Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos
NAGA	N-acetilglucosamina
NAMA	Ácido N-acetilmurámico
NOEL	Nivel de Efecto No Observable
OIE	Organización Mundial de Sanidad Animal
OMC	Organización Mundial del Comercio
OMS	Organización Mundial de Salud
PAM	Plan de Acción Mundial
PBP	Proteína de unión a penicilina
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PMF	Peptide Mass Fingerprint/ Huella digital de la masa de péptidos
RAM	Microorganismos resistentes a antimicrobianos
RAPD	DNA polimórfico amplificado al azar
RFLP	Polimorfismo de fragmentos de restricción
RMA	Resistencia a múltiples antimicrobianos
RNA	Ácido Ribonucleico

RND	Familia de división celular de nodulación de resistencia
RTE	Ready to eat / Listos para comer
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
SHU	Síndrome hemolítico urémico
SMR	Familia de pequeñas resistencias a múltiples fármacos
SMR	<i>Staphylococcus</i> meticilin-resistente
STEC	<i>Escherichia coli</i> productora de Tóxina Shiga
TGI	Tracto Gastrointestinal
TMS	Segmentos transmembranales
TOF	Tiempo de vuelo
UE	Unión Europea
VISA	<i>Staphylococcus aureus</i> con resistencia intermedia a vancomicina
VRE	<i>Enterococcus</i> resistente a vancomicina
WGS	Secuenciación del genoma completo

Introducción

Los antimicrobianos son utilizados para tratar, prevenir y eliminar infecciones de tipo bacterianas, en humanos y en animales, pero también se usaban indiscriminadamente como factores de crecimiento en la industria ganadera, avícola, etc.

El desarrollo de los antimicrobianos, junto a las vacunas y las mejoras en las condiciones higiénicas de la población, ha contribuido en la reducción de la mortalidad, que pasó a lo largo del siglo XX del 50 % al 1 % en los países desarrollados.

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es la capacidad de los microorganismos para persistir o crecer en presencia de sustancias diseñadas para inhibirlos o matarlos. En los últimos dos años se estima que 700,000 personas mueren al año por infecciones provocadas por microorganismos resistentes a los antimicrobianos a nivel mundial (COFEPRIS, 2019).

La resistencia a antimicrobianos es un fenómeno complejo, multifactorial y rápidamente evolutivo en el cual no está solamente implicado el ser humano, sino también la cadena alimentaria, el medio ambiente y los animales, tanto domésticos o de granja como salvajes (Oteo Iglesias, 2019).

La susceptibilidad y la resistencia se miden generalmente en función de la concentración mínima inhibitoria (CMI), la concentración mínima de fármaco que inhibirá el crecimiento de las bacterias. La susceptibilidad es en realidad un rango de las CMIs promedio para cualquier fármaco dado en la misma especie bacteriana. Si esa CMI promedio para una especie se encuentra en la parte resistente del rango, se considera que la especie tiene resistencia intrínseca a ese fármaco.

Los niveles de resistencia pueden variar mucho dentro de los grupos bacterianos relacionados debido a que ciertas especies bacterianas comparten la característica de ser resistente a un grupo de antimicrobianos específico sin la necesidad de haber sido expuesta previamente al antimicrobiano ni por transferencia horizontal de genes. A este tipo de resistencia se le conoce como resistencia natural o intrínseca.

Las bacterias también pueden adquirir genes de resistencia de otros organismos relacionados, mediante una transferencia horizontal de genes, y el nivel de resistencia variará según la especie y los genes acumulados, este tipo de resistencia se le conoce como resistencia adquirida (Reygaert, 2018).

El impacto que tiene el aumento de la resistencia antimicrobiana es que amenaza con el retorno de infecciones antes controladas. Las bacterias resistentes a antimicrobianos se introducen en la cadena alimentaria a través de los animales, por ejemplo, las bacterias del género *Salmonella*, a través del pollo (OMS, 2020).

La resistencia no suele ser un problema de patogénesis, sino de limitación de las opciones terapéuticas; se depende de los antimicrobianos para tratar las infecciones (Velandia et al., 2016). Lo que nos lleva a analizar la importancia de esta situación, según el estudio de Betrán et al., (2020) el patógeno mayormente aislado entre 2016 y 2018 en la ciudad de Huesca, España, fue *Escherichia coli*, de pacientes con infecciones nosocomiales, es decir, hospitalarias, y concluye que no es recomendable el tratamiento de primera elección trimetoprim-sulfametoxazol ni quinolonas lo que significa que se busquen otros tratamientos de mayor costo.

Al realizar un análisis económico de la resistencia a los antibióticos, se determinó que, si no hay un cambio significativo en las tendencias, en 2050 la tasa anual de muertes ligadas a infecciones resistentes será de 10 millones de personas, lo que se traduce en 100 billones de pérdidas del PIB (Rico & Anglada, 2017).

La OMS junto con otras organizaciones le han dado más relevancia a la resistencia de antimicrobianos lo que ha causado una mayor atención por parte de la comunidad médica y científica, a continuación, se muestra en la figura 1 la cantidad de artículos publicados relacionados a “Foodborne antimicrobial resistance” traducido como resistencia a antimicrobianos transmitidos por alimentos

en PUBMED desde 1975, año en donde se comenzó a publicar artículos respecto al tema, hasta la actualidad.

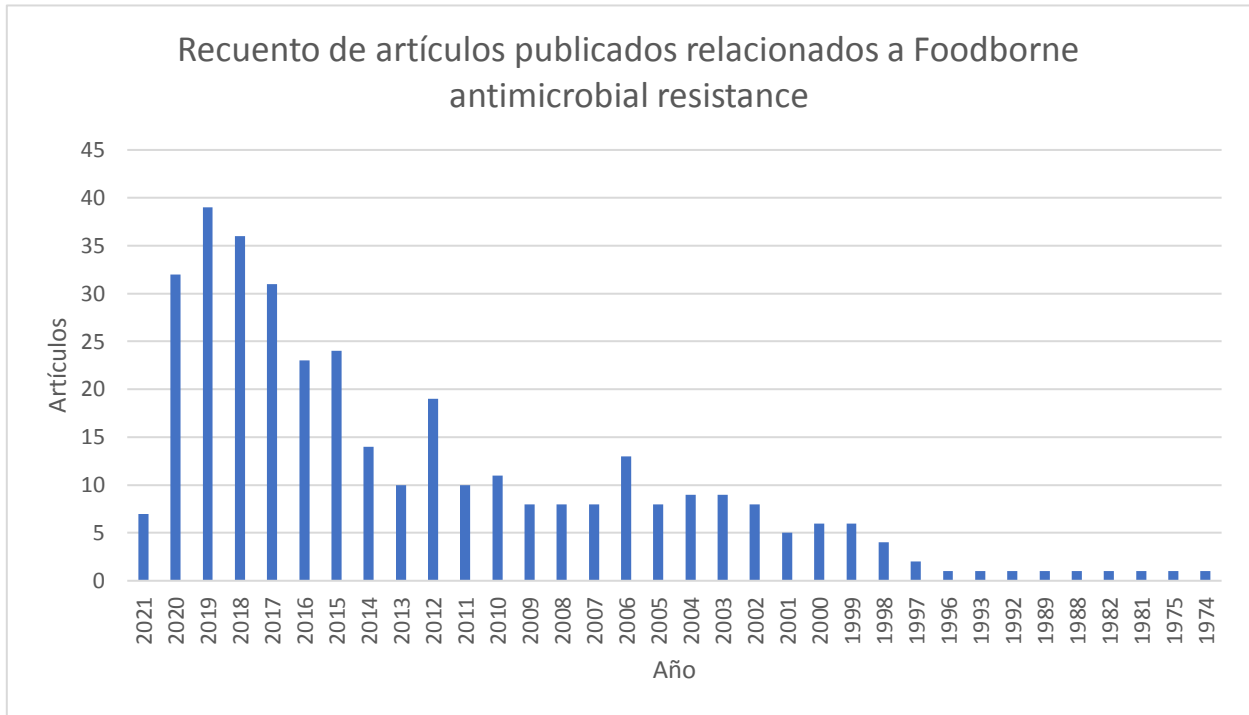


Figura 1. Artículos relacionados a "Foodborne antimicrobial resistance"

Objetivos

- Desarrollar una investigación exhaustiva que presente evidencia sobre la importancia que en la actualidad tienen los microorganismos resistentes a antimicrobianos transmitidos por vía alimentaria, los mecanismos de resistencia involucrados, las causas que generan la resistencia, las etapas de la cadena de suministro de productos cárnicos que se encuentran involucradas, las metodologías empleadas para la identificación de los mecanismos de resistencia, su tratamiento y prevención.
- Generar recomendaciones basadas en evidencia para contrarrestar la aparición de cepas multirresistentes de transmisión alimentaria.

Metodología:

Para esta revisión, se realizaron búsquedas en PubMed / Medline, Google Scholar y BIDIUNAM en busca de artículos; libros; tesis; documentos redactados por instituciones públicas; escritos en español e inglés, sobre microorganismos resistentes a antimicrobianos transmitidos por productos cárnicos. Se usaron los términos de búsqueda “resistencia bacteriana”, “antimicrobianos y resistencia”, “microorganismos resistentes”, “métodos de detección de resistencia a antimicrobianos”, “One Health” y “microorganismos resistentes a antimicrobianos transmitidos por vía alimentaria”. Se examinaron los resultados de la búsqueda en busca de estudios relevantes y metodológicamente rigurosos y se realizó una búsqueda avanzada de las referencias de muchos de los resultados relevantes para identificar estudios adicionales. Se revisaron artículos y se incluyeron publicaciones con datos originales sobre la resistencia a los antimicrobianos en humanos y muestras de alimentos. Además se evaluó el sitio de estudio, período de estudio, organismo aislado, fenotipo de resistencia observado, y los genes de RAM encontrados. Esta revisión acerca de microorganismos resistentes a antimicrobianos transmitidos por productos cárnicos se centra en la literatura publicada disponible que data de 2017 en adelante.

Capítulo 1.

Historia de la resistencia a antimicrobianos e impacto económico

Historia

El uso de antimicrobianos como promotores de crecimiento (APC) en la industria, comenzó cuando se observó un aumento en el rendimiento productivo en respuesta a la inclusión de estreptomicina en el alimento en los años cuarenta.

Los antibióticos han sido utilizados en la ganadería como promotores del crecimiento, y con fines terapéuticos y profilácticos. El uso indiscriminado de antimicrobianos en la ganadería, con cifras de consumo que doblan las de uso humano, ha dado lugar a la emergencia de patógenos resistentes a antibióticos en la producción alimentaria (Rico & Anglada, 2017).

Los sistemas intensivos de crianza llevan a los animales a condiciones estresantes resultando en disminución de la inmunidad y por ende del rendimiento productivo, por esta razón, los antimicrobianos a dosis sub-terapéuticas utilizados como promotores de crecimiento en el alimento destinado a la producción animal, han sido usados con la finalidad de incrementar la ganancia de peso y la eficiencia alimentaria, así como el control de agentes infecciosos, mejorando la salud intestinal y el bienestar en los animales destinados a consumo humano (N. Karthikeyan et al., 2017).

En 1969, el comité de Swann del Reino Unido propuso establecer límites para el uso de antimicrobianos en piensos (ración de alimento seco para ganado). En la década de 1990, se publicaron datos en Europa que establecen una relación entre el uso de APC y el incremento de ciertas resistencias en bacterias de gran interés en medicina. A nivel internacional, en 1997, la OMS junto con la FDA y la Organización Internacional de Enfermedades Epizoonóticas realizan la misma recomendación que el comité de Swann (Rico & Anglada, 2017).

El concepto «One Health, Una sola salud» fue introducido a comienzos del año 2000, resumiendo en pocas palabras que la salud humana y la sanidad animal son interdependientes y están vinculadas a los ecosistemas en los cuales coexisten (Organización Mundial de Sanidad Animal [OIE], 2021). Por lo que "desde un punto de vista operativo, "Una Salud" puede ser concebida también como una estrategia

para diseñar e implementar prácticas, programas, políticas, legislación e investigación, con el fin de lograr mejores resultados en Salud Pública” (Zunino & Zunino, 2018).

El primero de enero del 2006 la Unión Europea prohibió el empleo de APC, y promovió su uso terapéutico en piensos medicamentosos que son utilizados para subsanar los brotes de enfermedades, manteniendo así el mismo nivel de consumo en la producción animal (Montoya Gómez et al., 2019).

A nivel mundial, en la Asamblea Mundial de la Salud de 2015 quedó establecido en el Plan de Acción Mundial (PAM) de 2015 sobre la RAM, la elaboración y aplicación de planes de acción nacionales multisectoriales. Posteriormente el PAM fue avalado por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) (OMS, 2020).

Cada año en el mes de noviembre se conmemora la Semana Mundial de Concienciación sobre el Uso de los Antibióticos, que tiene como objetivo crear conciencia al mundo sobre el problema de la resistencia a los antibióticos y alentar prácticas óptimas entre la población, los profesionales sanitarios y los planificadores de políticas para evitar la aparición y propagación de resistencias.

Esta Semana se denominaba anteriormente «Semana Mundial de Concienciación sobre el Uso de los Antibióticos», a partir de 2020 se denominó «Semana Mundial de Concienciación sobre el Uso de los Antimicrobianos» (Figura 2). Ello refleja la mayor envergadura de la Semana, que se refiere a todos los antimicrobianos: los antibióticos, los antifúngicos, los antiparasitarios y los antivíricos. Celebrada anualmente desde 2015, es una campaña mundial que tiene por objeto concientizar sobre la resistencia a los antimicrobianos a nivel mundial y fomentar prácticas óptimas entre la población general, los trabajadores sanitarios y los encargados de formular políticas para ralentizar la progresión y propagación de las infecciones farmacorresistentes (OMS, 2020).

Semana mundial de concientización sobre el uso de los antimicrobianos

La resistencia a los antimicrobianos ocurre cuando los fármacos que actúan contra bacterias, virus, hongos o parásitos se vuelven ineficaces y dejan de servir



PSNOV2020_TW_ANTIMICR_02

Antimicrobianos: manéjalos con cuidado



[gob.mx/cofepris](https://www.gob.mx/cofepris)

Figura 2. Propaganda de la "Semana mundial de concientización sobre el uso de los antimicrobianos" usada en México en el año 2020. Imagen recuperada de: (SSalud Tabasco, 2020)

En junio del 2018 se publica en México la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos que establece los objetivos y principales estrategias para mejorar el uso de los agentes antimicrobianos y combatir la RAM, mismos que deberán adoptarse con un enfoque gradual, para antes del 2030. Los objetivos se estructuran en torno a los cinco objetivos estratégicos establecidos en el Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos (Consejo de Salubridad General, 2018).

Impacto económico

El grupo del banco mundial, lanzó en 2017, un informe titulado “INFECCIONES RESISTENTES A LOS MEDICAMENTOS, una amenaza para nuestro futuro económico” que especifica que la RAM tendrá costos directos e indirectos sobre la economía; los costos directos son aquellos que serán utilizados para el tratamiento de las enfermedades y los costos indirectos son aquellos relacionados con la morbilidad, discapacidad y la muerte prematura de la población trabajadora.

Además, analiza dos simulaciones, que son posibles escenarios en los cuales el mundo se podría encontrar en los próximos 30 años. El primer escenario es denominado como “RAM baja” y se refiere a un bajo impacto de la RAM y al segundo escenario es llamado “RAM alta” refiriéndose a un alto impacto de la RAM. Estos son comparados con una simulación “base” que es una proyección estándar a largo plazo para la economía mundial que excluye la RAM.

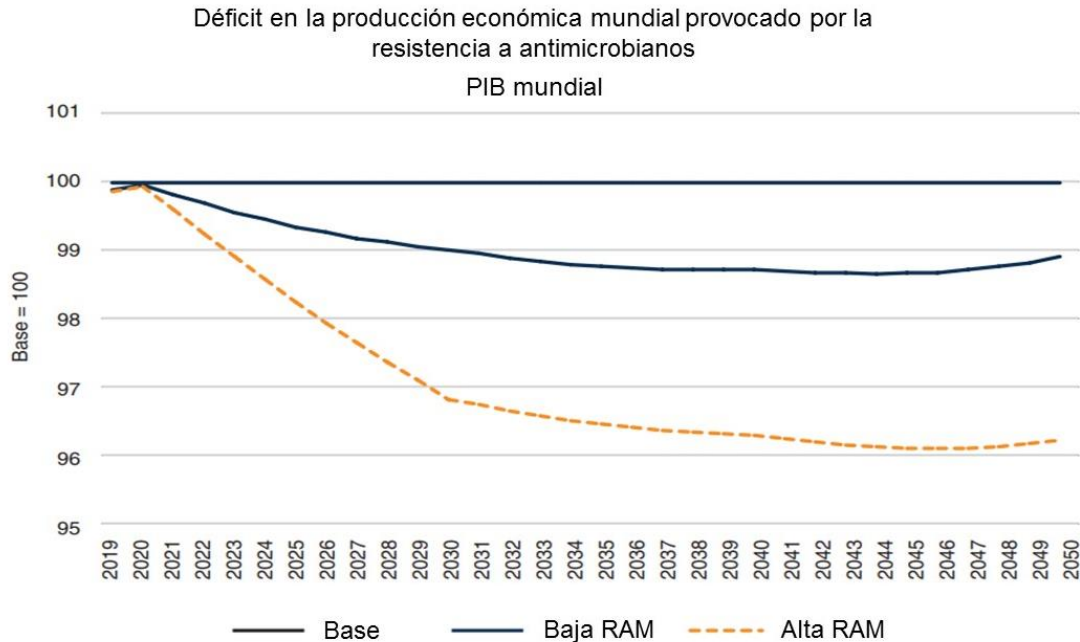


Figura 3. Déficit en la producción mundial provocado por la resistencia a antimicrobianos (Jonas et al., 2017).

Capítulo 1. Historia de la resistencia a antimicrobianos e impacto económico

Como se observa en la figura 3 el primer aspecto analizado es el déficit de la producción económica mundial, es decir, el impacto de la RAM sobre el PIB mundial. En el escenario de RAM baja se observa que para el año 2030 el PIB habrá disminuido aproximadamente el 1% y para el año 2050 habrá disminuido hasta un 1.1 %. En el caso de la RAM alta, la producción económica mundial habrá disminuido para el 2030 un 3.2 % aproximadamente y para el 2050 habrá disminuido casi un 3.8%.

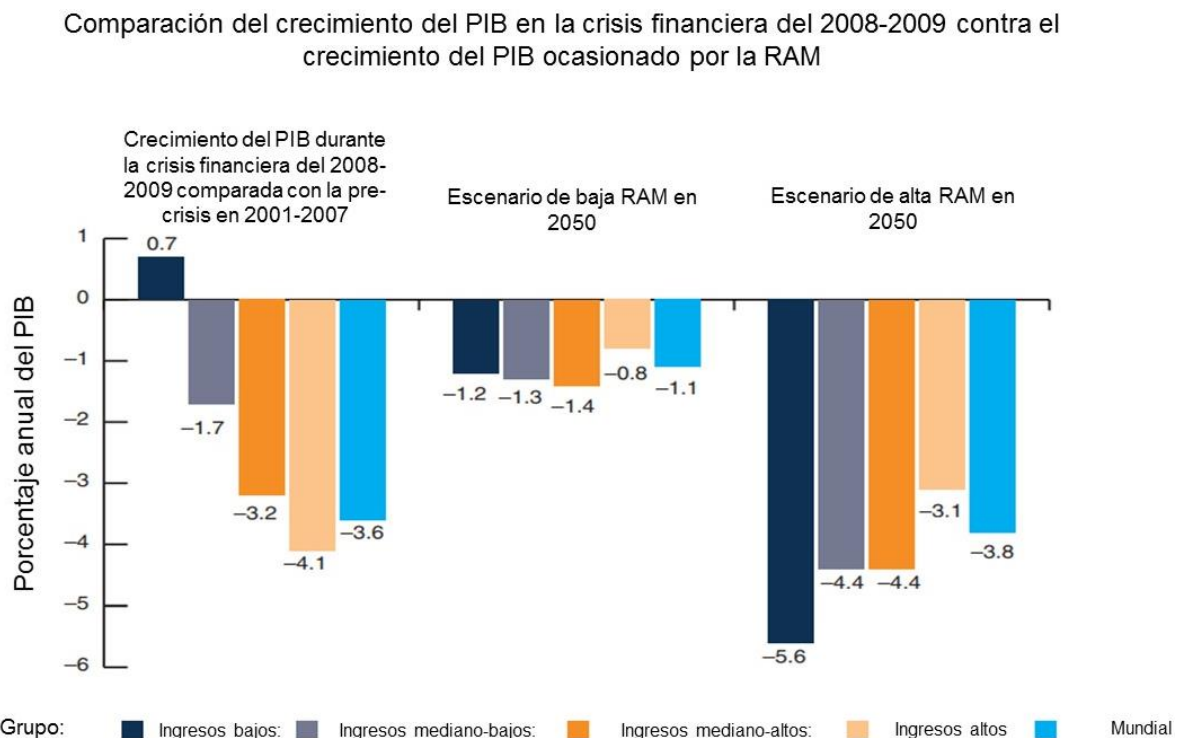


Figura 4. Comparación del crecimiento del PIB en la crisis financiera del 2008-2009 contra el crecimiento del PIB ocasionado por la RAM (Jonas et al., 2017)

La figura 4 es una comparación de cómo se afectó el PIB en la crisis financiera del 2008-2009 contra cómo se afectará el PIB en el 2050 en un escenario de RAM alta y RAM baja. Además en este análisis se toma en cuenta la clasificación de países según su ingreso nacional, es decir, su productividad y desarrollo económico. Esta clasificación hecha por el banco mundial divide a los países en 4 grupos:

- Ingreso bajo
 - Ingreso mediano bajo
 - Ingreso mediano alto
 - Ingreso alto

En la figura 4 se observa que el PIB mundial en una situación de RAM baja podría ser considerablemente menos afectado que en el de la crisis del 2008-2009 y en el caso de un escenario de RAM alta se visualiza que el PIB mundial podría disminuir más que el de la crisis financiera. Además, se ve que los países con ingresos altos se verán menormente afectados en cualquier escenario de RAM, sin embargo, los países que tienen ingresos bajos en una situación de alta RAM disminuiría su PIB hasta un 5.6%.

La situación de México, al ser un país de ingresos mediano alto (Banco Mundial, 2021), podría tener una disminución de aproximadamente de 1.4% en su PIB si se llegara a encontrar en un escenario de baja RAM pero, si se encontrara en una posición de alta RAM, disminuiría el PIB aproximadamente un 4.4%, superando a la disminución del PIB mundial y a la disminución del PIB de los países de ingreso alto de la crisis financiera del 2008-2009.

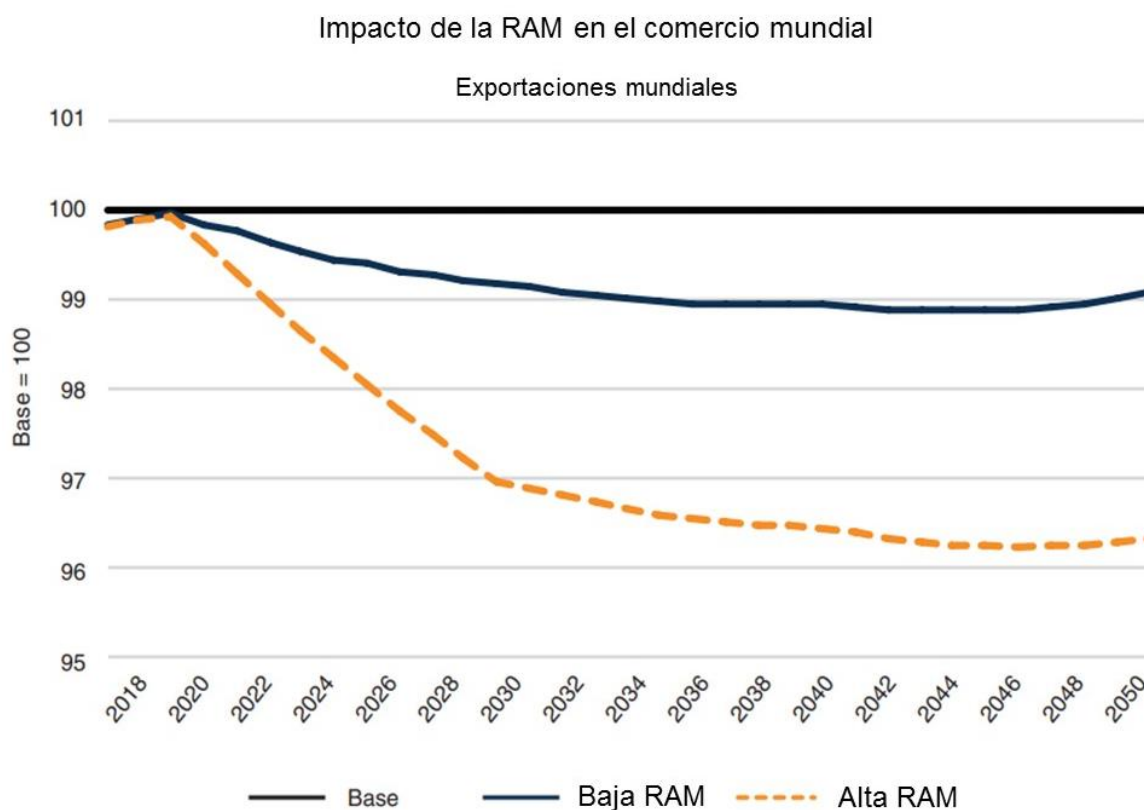


Figura 5. Comparación del crecimiento del PIB en la crisis financiera del 2008-2009 contra el crecimiento del PIB ocasionado por la RAM (Jonas et al., 2017)

Por otra parte, se analizó las exportaciones a nivel mundial y cómo podrían ser afectadas por la RAM, este es un punto importante para México debido a que simplemente en 2018 se exportó 14.5 millones de dólares únicamente de productos alimenticios (World Integrated Trade Solution [WITS], 2018) y podrían verse afectadas las exportaciones no solo por enfermedades difíciles de tratar, sino también por un “factor miedo” que suele provocar perturbaciones comerciales, tales como prohibiciones de importaciones, en respuesta a brotes de enfermedades (Banco Mundial, 2021).

WITS, es un programa estructurado por diferentes bases de datos provistas por diferentes organizaciones internacionales, entre ellas, el banco mundial.

La figura 5, muestra un comportamiento similar a la del PIB mundial donde en una situación de RAM alta las exportaciones se verían gravemente afectadas, por lo tanto, México también se vería afectado económicamente.

Capítulo 1. Historia de la resistencia a antimicrobianos e impacto económico

Es importante destacar que en una situación de RAM alta, para antes del 2030 casi se alcanza el máximo impacto sobre el comercio mundial por lo que es importante para México tomar acción lo antes posible.

Por último, se analizó cómo se vería afectado el sistema de salud a nivel mundial basados en la simulación del grupo del banco mundial.

Como se observa en la figura 6 el crecimiento de los gastos médicos se ven gravemente afectados incluso en un escenario optimista, como lo es una situación de baja RAM, en este se tiene un incremento global de hasta casi 400 billones de dólares.

Según el banco mundial en el escenario de alta RAM, los gastos de atención médica en 2050 serían hasta un 25% más altos que los valores de referencia para los países de bajos ingresos, un 15% más altos para los países de ingresos medios y un 6% más altos para los países de ingresos altos.

Hablando globalmente, los gastos médicos en una situación de alta RAM se podrían aumentar hasta 1.2 trillones de dólares anuales lo que prácticamente podrían ser utilizados para evitar estar en la situación de una alta RAM.

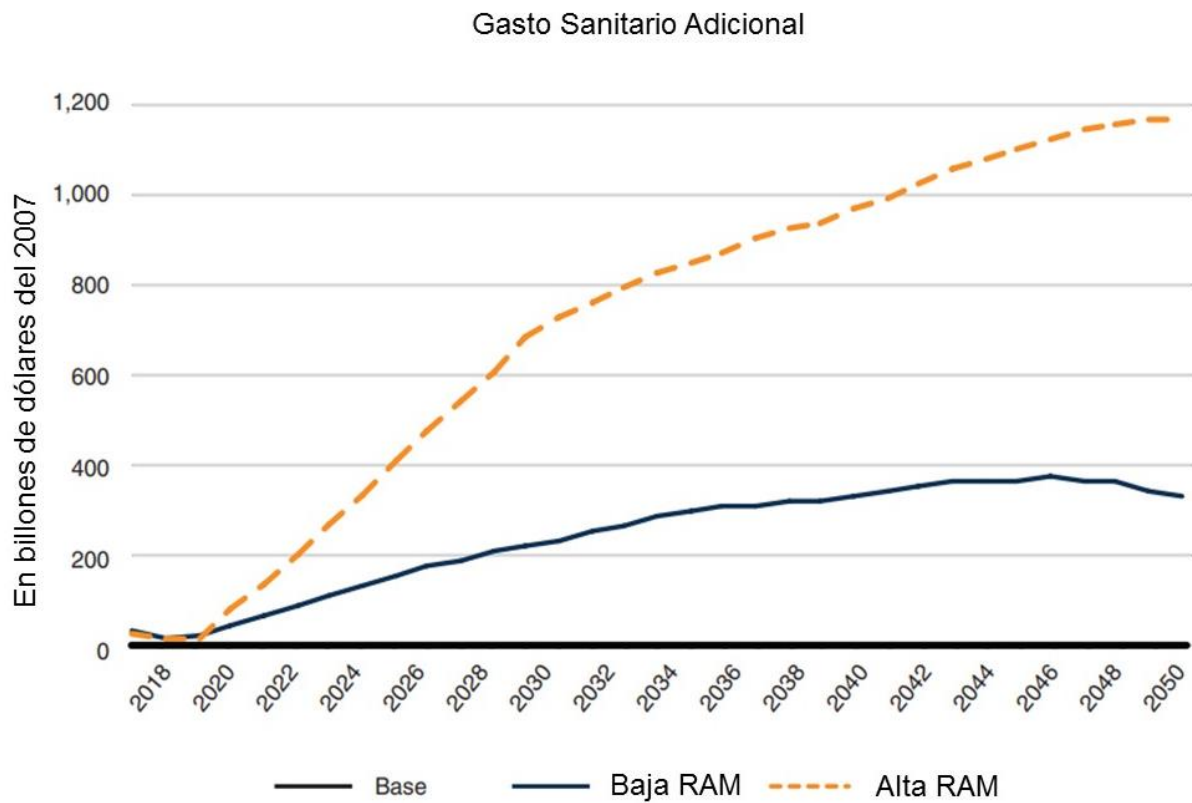


Figura 6. Gasto Sanitario Adicional (Jonas et al., 2017).

Capítulo 2.

Causas que generan la resistencia a los antimicrobianos

Capítulo 2. Causas que generan la resistencia a los antimicrobianos

Muchos factores son responsables del aumento de la resistencia a los antimicrobianos. La clave es el uso excesivo y / o inadecuado de antibióticos en la medicina, la medicina veterinaria, la cría de animales, la producción de plantas, entre otros.

Para entender mejor las causas de la RAM, necesitamos comprender los diversos pasos secuenciales involucrados para que un medicamento llegue a un paciente y el uso final, que incluyen; producción, distribución, prescripción, dispensación y finalmente consumo del fármaco por parte del paciente o uso en producción animal (Ayukekbong et al., 2017). De manera que si se ve alterado algún punto dentro de este proceso de producción-consumo, puede resultar en la aparición de RAM.

Dispensación incorrecta

Uno de los mayores problemas que causan RAM en países de bajo y mediano ingreso es la falta de personal autorizado y/o capacitado para la venta de medicamentos. El personal no capacitado comercializa antimicrobianos con el único fin de realizar una venta sin la revisión previa de la receta. Las farmacias que operan sin licencia son más accesibles al público, porque tienen menos tiempo de espera; no cobran tarifas de consulta y; sobre todo, están dispuestas a negociar opciones de tratamiento para ajustarse a la capacidad financiera de los pacientes (Ayukekbong et al., 2017).

Calidad

Otro problema que causa RAM es debido a la mala calidad del antimicrobiano, ya sea por su producción o un inadecuado almacenamiento.

Los laboratorios farmacéuticos están sumamente regulados por las dependencias encargadas de los procesos relacionados con los medicamentos, que en México está a cargo de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) pero existe el problema de la falsificación absoluta, en la que el medicamento puede contener poca o ningún principio activo del antimicrobiano o una sustancia incorrecta. La afluencia de antimicrobianos

falsificados y deficientes en los mercados farmacéuticos de algunas regiones es un problema importante, ya que estas preparaciones de potencia reducida también dan lugar a que los patógenos se expongan a concentraciones subterapéuticas del fármaco (Ayukekbong et al., 2017).

Según los datos de la Unión Nacional de Empresarios de Farmacias (citados en Castillo García, 2020) indican que México ocupa el sexto lugar mundial en la venta ilícita de medicamentos. Alrededor de 16 mil millones de pesos anuales son ganancias para los delincuentes involucrados en la fabricación, distribución y comercialización de estas sustancias.

Un almacenamiento incorrecto genera que los antimicrobianos formen polimorfismos o se degraden, esto último ocasiona una disminución de concentración del fármaco provocando que el paciente no ingiera la dosis adecuada sometiendo a los microorganismos a una dosis subterapéutica.

Una dosis subterapéutica en un paciente provoca una presión selectiva sobre las cepas de microorganismos presentes, sean o no patógenos, contribuyendo a la supervivencia de las cepas resistentes a antimicrobianos.

Profesionales de la salud

Los médicos, al ser los únicos profesionales con la facultad de recetar antimicrobianos, juegan un papel fundamental en el combate contra la RAM y es de primordial importancia que se basen en evidencias para poder prescribirlos.

Las prácticas de prescripción de antimicrobianos cambian entre países. En algunos casos, las prescripciones de antimicrobianos son inapropiadas, es decir, medicamento incorrecto, dosis incorrectas o se receta el antimicrobiano cuando no es necesario en absoluto (Ayukekbong et al., 2017). Saleh et al., (2015) demostró que en Libania el 52% de los casos, la dosis prescrita era inapropiada, mientras que el 63.7% de los médicos prescribían antibióticos con una duración incorrecta del tratamiento.

En los hospitales de tercer nivel con capacidades avanzadas, los médicos se basan principalmente en el patrón de resistencia o susceptibilidad del patógeno

aislado de un paciente. El personal de salud con pocas herramientas para realizar pruebas de resistencia a los antimicrobianos tienen dificultades para decidir la elección del antimicrobiano como resultado, los profesionales de la salud utilizan cada vez más antibióticos de amplio espectro para tratar infecciones causadas por varias especies de bacterias o aquellas cuya etiología es difícil o lleva mucho tiempo (Ayukekbong et al., 2017). Esta práctica contribuye al desarrollo de resistencias de la misma manera que una dosis subterapéutica, es decir, ejerciendo una presión selectiva sobre todos los microorganismos presentes en los pacientes.

Pacientes

Los pacientes, generalmente omiten dosis, ya sea por olvido o por decisión propia al ver mejorías en las primeras dosis. Lo que ocasiona una situación de dosis subterapéutica.

Además, en México es muy común los tratamientos naturales, que, por lo general, son hierbas; Si son utilizados al mismo tiempo que los antimicrobianos, esta mezcla de potencia desconocida puede también mejorar la aptitud de los microorganismos para generar resistencia.

Uso no humano

Los antimicrobianos se utilizan para profilaxis en animales de alto riesgo y tratar enfermedades en animales, también como APC en la cría de animales, como aditivos en la agricultura vegetal. Se ha sugerido una fuerte asociación entre el uso agrícola de antimicrobianos y el desarrollo de resistencia, y se ha demostrado que **la mayor parte de los antimicrobianos utilizados en todo el mundo no son consumidos por los seres humanos, sino que se administran a los animales para la producción de alimentos** (Ayukekbong et al., 2017).

La utilización de agentes antimicrobianos en animales y, lo cual es más relevante en animales destinados a consumo, tiene secuelas importantes sobre la salud humana y animal, debido a que conducen al desarrollo de bacterias resistentes por tanto induce a una presión de selección por lo que tienen la posibilidad de transmitirse a humanos por vía alimentaria.

Capítulo 2. Causas que generan la resistencia a los antimicrobianos

Se han detectado bacterias resistentes a múltiples fármacos tanto en la carne como en los productos frescos (Ayukekbong et al., 2017), este descubrimiento demuestra que los animales para consumo humano son un vector importante de bacterias resistentes a los antimicrobianos y presentan un riesgo importante de diseminación y transmisión de bacterias resistentes no sólo en México si no en diferentes países en desarrollo.

En general, limitar el uso rutinario de antibióticos en los alimentos mejorará la salud humana y animal, al reducir el desarrollo y la propagación de bacterias resistentes a los antibióticos. Por lo tanto, el uso prudente de los antibióticos en el ámbito de la salud y la agricultura es esencial para retrasar la aparición de resistencias y extender la vida útil de los antibióticos eficaces que existen en la actualidad (Ayukekbong et al., 2017).

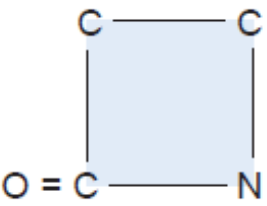
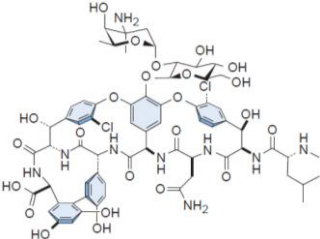
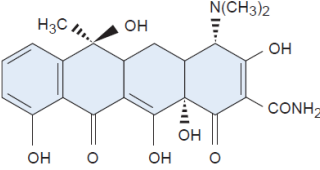
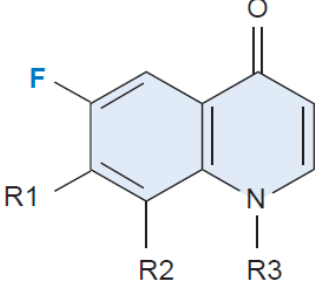
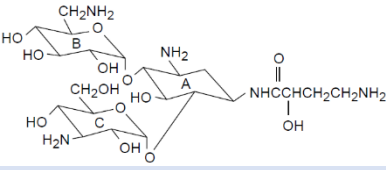
Capítulo 3.

Mecanismos moleculares de la resistencia a antimicrobianos.

Capítulo 3. Mecanismos moleculares de la resistencia a antimicrobianos.

Para poder entender los mecanismos moleculares con los cuales las bacterias inhiben la función de los antimicrobianos, es necesario conocer la clasificación de cómo actúan estos fármacos. A continuación, en la tabla 1, se muestran algunos ejemplos de grupos de antimicrobianos según su mecanismo de acción.

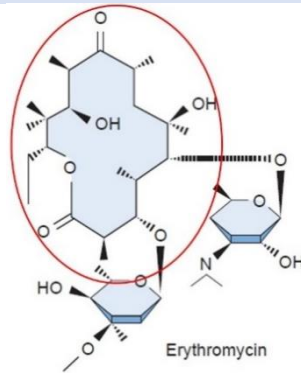
Tabla 1. Grupos de antimicrobianos según su estructura química y su mecanismo de acción.

Grupo antimicrobiano	Estructura central	Mecanismo de acción	Referencias
B-Lactámicos		Inhibición de la pared celular	(Hauser, 2013)
Glucopéptidos		Inhibición de la pared celular	(Hauser, 2013)
Tetraciclinas		Inhibición de la síntesis de proteínas	(Hauser, 2013)
Quinolonas		Inhibición de la síntesis de DNA	(Hauser, 2013)
Aminoglucósidos	 <p>La estructura del aminoglucósido amikacina. Las características de los aminoglucósidos incluyen amino azúcares (B, C) unidos por enlaces glicosídicos a un grupo de seis miembros relativamente conservado anillo</p>	Inhibición de la síntesis de proteínas	(Hauser, 2013)

Capítulo 3. Mecanismos moleculares de la resistencia a antimicrobianos.

(A) que en sí mismo contiene sustituyentes de grupos amino.

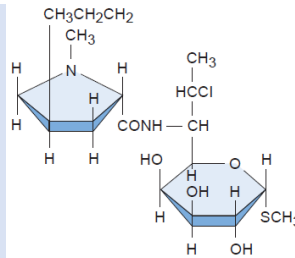
Macrólidos



Inhibición de la síntesis de proteínas (Hauser, de 2013)

La estructura general de los macrólidos enmarcado sobre la estructura de la Eritromicina.

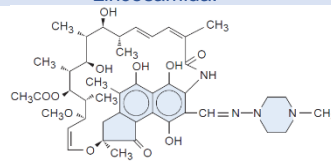
Lincosamidas



Inhibición de la síntesis de proteínas (Hauser, de 2013)

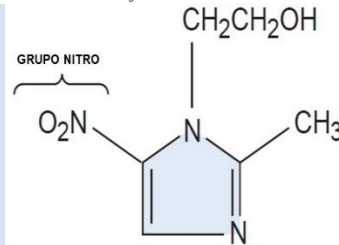
La clindamicina, es un derivado de la Lincosamida.

Rifamicinas



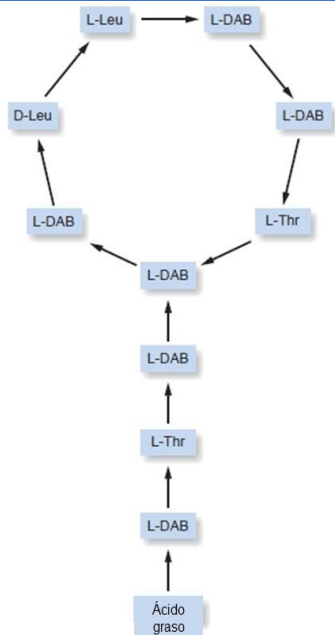
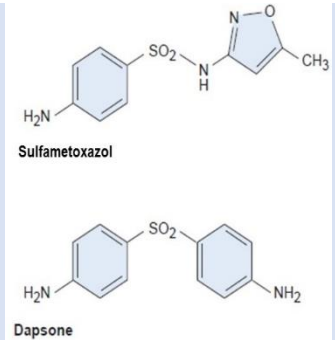
Inhibición de la síntesis de proteínas (Hauser, de 2013)

Nitroimidazoles



Inhibición de la síntesis de DNA (Hauser, de 2013)

Capítulo 3. Mecanismos moleculares de la resistencia a antimicrobianos.

Lipopéptidos		Despolarización de la membrana (Hauser, 2013) (Werth, 2020)
Estructura de la colistina		
Sulfas		Inhibición de la síntesis de DNA (Hauser, 2013)

Mecanismos de acción principales de los antimicrobianos son:

Inhibición de la síntesis de la pared celular.

Consiste en evitar la formación y/o estabilidad del peptidoglicano que está formado por largas cadenas de glucanos de N-acetilglucosamina (NAGA) y ácido N-acetilmurámico (NAMA) que están reticuladas por péptidos de 4 aminoácidos con la ayuda de transpeptidasa y carboxipeptidasa, también conocidas como (proteínas de unión a penicilina, PBP).

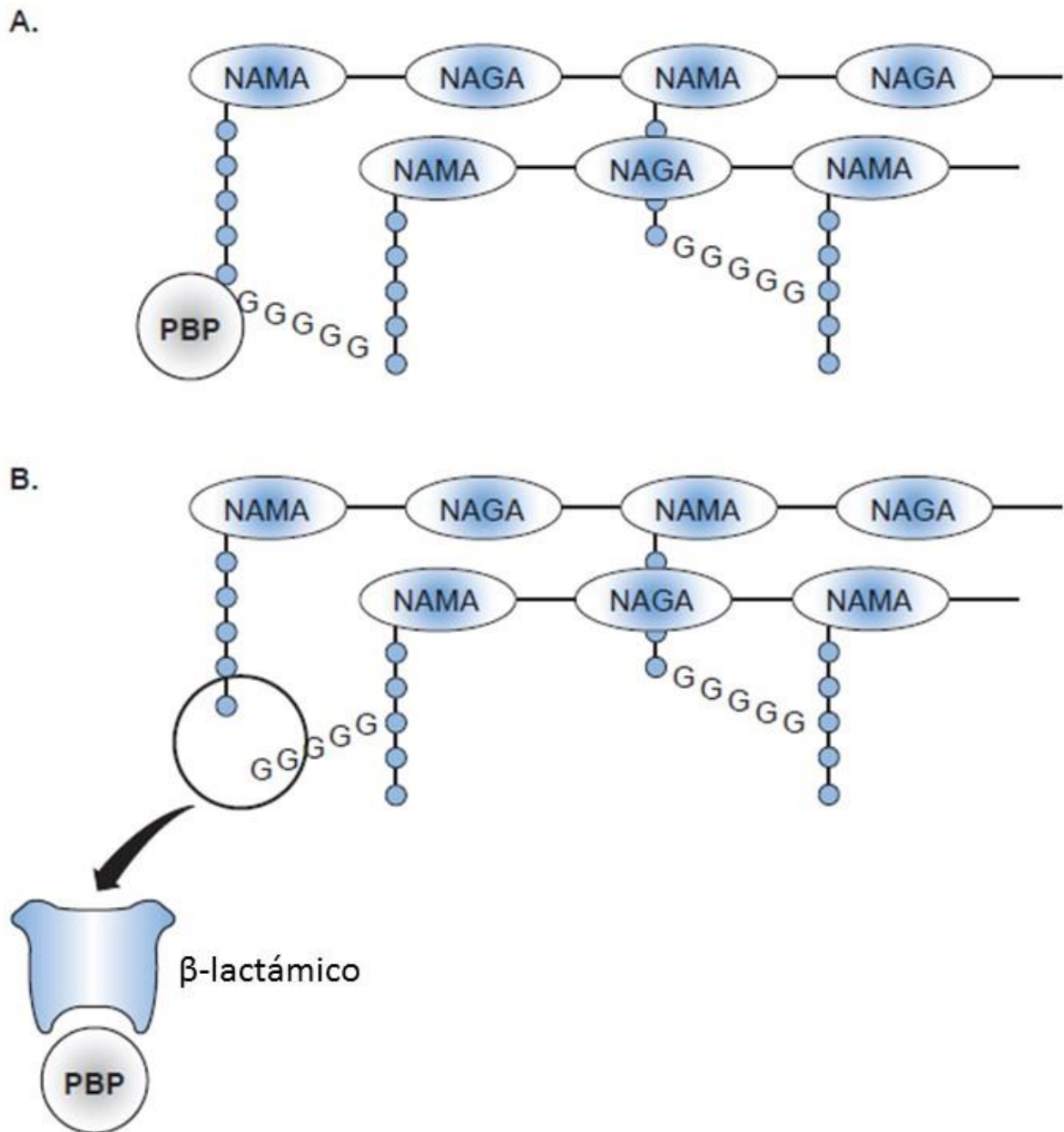


Figura 7. Mecanismo de acción de los antimicrobianos betalactámicos (Hauser, 2013).

En la Figura 7 parte A se explica que normalmente, una nueva subunidad del disacárido de ácido N-acetilmurámico (NAMA) y N-acetilglucosamina (NAGA) con un péptido adjunto la cadena lateral está unida a un polímero de peptidoglicano existente. Esto puede ocurrir por unión covalente de un puente de glicina (G) de una cadena lateral peptídica a otra a través de la acción enzimática de un PBP.

En la parte B se muestra que en presencia de un antimicrobiano β -lactámico, este proceso se interrumpe. El antimicrobiano β -lactámico se une al PBP y evita que reticule el puente de glicina con la cadena lateral del péptido, por lo tanto bloquea la incorporación de la subunidad de disacárido en el polímero de peptidoglicano existente.

Despolarización de la membrana celular.

Este mecanismo, principalmente, carga positivamente al antimicrobiano y este se une a la membrana celular bacteriana tal que la hace más permeable al alterar su estructura. Conduciendo a un desequilibrio osmótico que provoca la salida de moléculas intracelulares y el ingreso rápido de agua provocando la muerte celular (Abushaheen et al., 2020).

Inhibición de la síntesis de proteínas

Los antibióticos obstaculizan el proceso en la subunidad 30S o 50S del ribosoma bacteriano 70S para bloquear la síntesis de proteínas bacterianas. Inhibir la síntesis de proteínas detiene o ralentiza el crecimiento de las células (Abushaheen et al., 2020). En la figura 8 se muestra el mecanismo de acción de los aminoglucósidos.

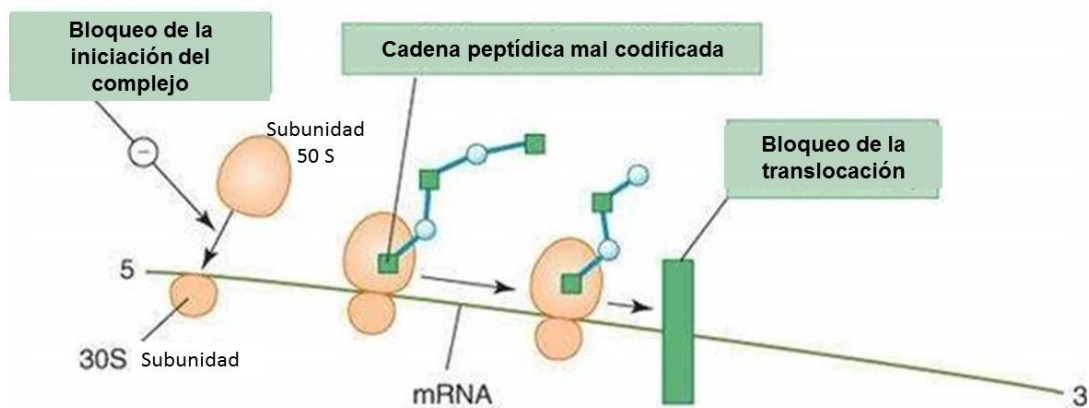


Figura 8. Mecanismo de acción de los aminoglucósidos (Katzung & Trevor, 2010).

La naturaleza cargada positivamente de los aminoglucósidos les permite unirse a la membrana externa cargada negativamente dando como resultado la formación de poros a través del cual se mueven las moléculas del aminoglucósido. El acceso a los ribosomas bacterianos, que son el blanco de este grupo antimicrobiano, también requiere la penetración de la membrana citoplasmática tal como lo menciona Calvo y Martínez-Martínez, (2009) “se logra mediante un transporte dependiente de la energía generada por el transporte de electrones que implica la participación de sistemas enzimáticos del metabolismo aerobio”, por lo que los aminoglucósidos funcionan mal en ambientes anaeróbicos y ácidos como abscesos y no tienen actividad contra las bacterias anaeróbicas. Cada aminoglucósido actúa al unirse a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano, lo que causa un desajuste entre el codón del RNAm y el aminoacil-RNAt cargado promoviendo mala traducción de proteínas (Hauser, 2013).

Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos.

Las bacterias, utilizan enzimas para procesos de transcripción y replicación de DNA. Estas se clasifican en tipo IA, que se subdivide en Topoisomerasa I y Topoisomerasa III, y tipo IIA, que se subdivide en DNA 5 Gyrase y Topoisomerasa IV (Abushaheen et al., 2020). Los antimicrobianos actúan en alguna de estas enzimas, como los rifamicinas y las quinolonas; por otro lado, los nitroimidazoles y nitrofuranos actúan directamente sobre el DNA, dañándolo. En general, los antibióticos de este grupo no son selectivos en su acción por lo que muestran cierta toxicidad para las células eucarióticas.

Las quinolonas inhiben la DNA girasa y topoisomerasa IV, regulan el superenrollamiento del DNA. Además, estabilizan el complejo que se forma entre las topoisomerasas y DNA en la etapa de rotura de la cadena de DNA pero antes de la religación, lo que resulta en la acumulación de roturas de doble hebra en el cromosoma provocando detención de la maquinaria de replicación del DNA, esto

conduce a la inhibición de la síntesis de DNA y eventualmente muerte bacteriana (Hauser, 2013).

Inhibición de vías metabólicas.

Abushaheen et al., (2020) menciona que algunos procesos biosintéticos requieren tetrahidrofolato como donante de una unidad de un carbono, y algunas reacciones degradativas requieren tetrahidrofolato como aceptor de una unidad de un carbono. Los microorganismos generan folato por vía de síntesis de novo, por lo que la vía biosintética del folato es el principal objetivo para los antibióticos, el ácido para-aminobenzoico (PABA) y la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) son necesarias para la síntesis de la vía del folato por lo que se utilizan los antimicrobianos como inhibidores competitivos por lo que el crecimiento bacteriano es disminuido al consumir la reserva de folato.

Una vez explicado brevemente cómo funcionan de forma general los antimicrobianos, continuaremos con los mecanismos de resistencia a antimicrobianos, éstos se dividen en cuatro categorías principales: (1) modificar el objetivo de un fármaco; (2); inactivar un fármaco (3); limitar la absorción de un fármaco (4) salida de fármaco activo.

Modificar el blanco de un fármaco

El reemplazo de una diana de origen que es sensible a ciertos antibióticos por una diana resistente a fármacos se observa comúnmente como mecanismo de resistencia.

Los glucopéptidos inhiben la síntesis de la pared celular, interfiriendo en la transferencia del disacárido pentapéptido. La resistencia a la vancomicina, un glucopéptido, por los enterococos (VRE , enterococos resistentes a la vancomicina) y *Staphylococcus aureus* (MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina)

está mediada por la adquisición de genes *van*, lo que da lugar a cambios en la estructura de los precursores de peptidoglicanos que provocan una disminución de la capacidad de unión de la vancomicina (Reygaert, 2018).

Como se muestra en la figura 9 las bacterias modifican al precursor del peptidoglicano inhibiendo la unión de la vancomicina.

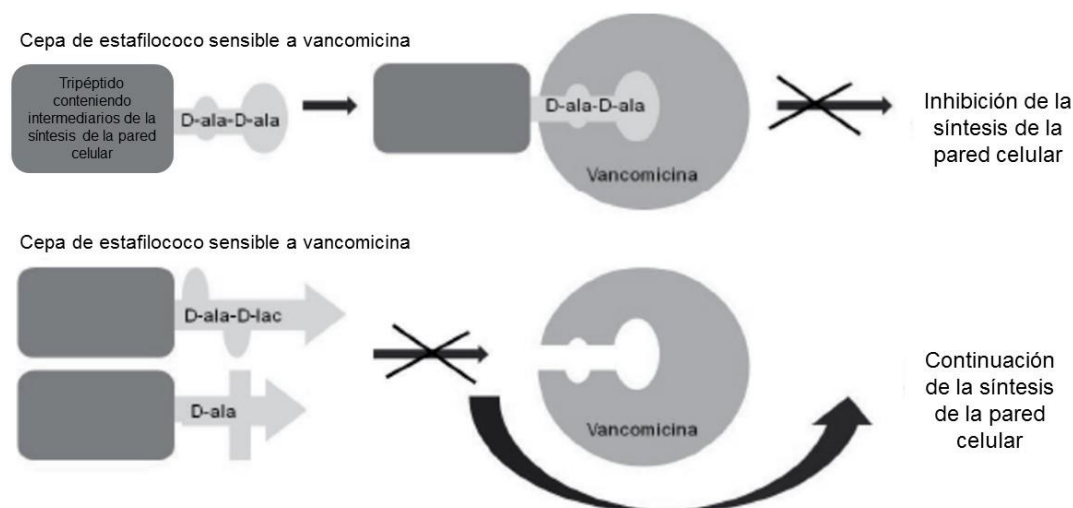


Figura 9. Precursores de peptidoglicano resistente a vancomicina (Castellano González & Perozo-Mena, 2010).

Los fármacos β -lactámicos también inhiben la síntesis de la pared celular, uniéndose a las PBP (proteínas de unión a penicilina) evitando la reticulación de las cadenas de glucanos en la pared celular. Las bacterias, en su mayoría Gram positivas, alteran la estructura y / o número de PBP. Tal es el caso de PBP2a en *S. aureus* por la adquisición del gen *mecA*, este disminuye la capacidad del fármaco para unirse, o inhibir totalmente la unión al fármaco. Un cambio en el número ya sea aumento de PBP que tienen una disminución en la capacidad de unión al fármaco o disminución de PBP con unión normal al fármaco afecta la cantidad de fármaco que puede unirse a ese objetivo.

Los lipopéptidos, como la daptomicina, actúan despolarizando la membrana celular. Este fármaco requiere la presencia de calcio para unirse a la cadena lateral

lipofílica. Mutaciones en genes, por ejemplo, el gen *mprF* en MRSA, cambian la carga de la superficie de la membrana celular a positiva, inhibiendo la unión del calcio y, por lo tanto, la daptomicina (Chen et al., 2018; Reygaert, 2018).

La resistencia a los fármacos cuyo blanco son subunidades ribosómicas ocurre mediante mutación ribosómica, como el gen *cfr* que codifica para una metiltransferasa RNAr 23S que confiere resistencia a las oxazolidinonas (linezolid), fenicoles, lincosamidas, pleuromutilinas y estreptograminas A; mediante un mecanismo de protección ribosómica. Por otra parte, los genes *poxtA* y *optrA* codifican una proteína transportadora tipo ATP-binding cassette (ABC)-F que confiere resistencia a las oxazolidinonas (linezolid y tedizolid) y fenicoles (tetraciclinas) que, de igual manera, otorga protección ribosómica. Estos mecanismos interfieren con la capacidad del fármaco para unirse al ribosoma. El nivel de interferencia farmacológica varía mucho entre estos mecanismos (Antonelli et al., 2018).

La resistencia a los fármacos cuyo blanco es la síntesis de ácidos nucleicos, se produce mediante modificaciones en la DNA girasa (*gyrA*) y en la topoisomerasa IV en bacterias Gram negativas y Gram positivas, respectivamente. Estas mutaciones provocan cambios en la estructura de la girasa y la topoisomerasa que disminuyen o eliminan la capacidad del fármaco para unirse a estos componentes (Reygaert, 2018).

Para los fármacos que inhiben las vías metabólicas, la resistencia se produce a través de mutaciones en enzimas (DHPS, dihidropteroato sintasa, DHFR, dihidrofolato reductasa) involucradas en la vía de biosíntesis de folato y / o sobreproducción de DHPS resistentes y enzimas DHFR (sulfonamidas, DHPS, trimetoprim, DHFR). Las sulfonamidas y trimetoprim se unen a sus respectivas enzimas debido a que son análogos estructurales de los sustratos naturales (sulfonamidas, ácido p-aminobenzoico, trimetoprim, dihidrofolato). La acción de estos fármacos es mediante inhibición competitiva al unirse en el sitio activo de las enzimas (Reygaert, 2018). La resistencia clínica a las sulfamidas y al trimetoprim se debe principalmente a la presencia de los genes móviles *sul* y *dhfr*, respectivamente.

Estos genes codifican versiones alternativas y funcionales de las enzimas dihidropteroato sintasa y dihidrofolato reductasa que no son inhibidas por la acción de estos antibacterianos, a diferencia de los genes bacterianos *folP* y *folA* que codifican las variantes cromosómicas de estos enzimas, típicamente sensibles a los citados (Sánchez Osuna, 2020).

Inactivar un fármaco

Las que las bacterias inactivan los antimicrobianos por degradación del fármaco o por transferencia de un grupo químico al fármaco (Reygaert, 2018).

Los β -lactamasas son un grupo de enzimas que incluye a las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), AmpC (serin-betalactamasas) y carbapenemasas. Hidrolizan el enlace amida del anillo β -lactámico dando como resultado la inactivación de los antimicrobianos. Se clasifican en función de su estructura molecular y / o características funcionales (Abrar et al., 2019).

Se clasifican, según su estructura molecular, en cuatro categorías principales (A, B, C o D). Las clases A, C, D tienen serina en su sitio activo, la clase B son metaloenzimas. Hay tres agrupaciones funcionales basadas en la especificidad del sustrato: las cefalosporinasas, las serina β -lactamasas y las metalo β -lactamasas (dependientes de zinc). Estas enzimas también se clasifican comúnmente por su familia de enzimas; por ejemplo: la familia TEM (que lleva el nombre del primer paciente), la familia SHV (variable sulfhidrilo) y la familia CTX (preferentemente hidrolizar cefotaxima). Las bacterias Gram negativas pueden producir β -lactamasas de los cuatro grupos estructurales. Los β -lactamasas que se encuentran en las bacterias Gram positivas son principalmente del grupo A, y algunas del grupo B (Halat et al., 2016; Nagshetty et al., 2021). En la tabla 2 se muestra la clasificación de las enzimas β -lactamasas.

Tabla 2. Clasificación de las Betalactamasas

Clasificación	Nombre	Características	Referencia
Estructura molecular	A	Contienen serina en su sitio activo	(Halat et al., 2016)
	B	Metaloenzimas dependientes de Zn	(Halat et al., 2016)
	C	Contienen serina en su sitio activo	(Halat et al., 2016)
	D	Contienen serina en su sitio activo	(Halat et al., 2016)
Características funcionales	TEM	Hidroliza ampicilina a mayor velocidad pero no hidroliza cefalosporinas de espectro extendido	(Halat et al., 2016; Nagshetty et al., 2021)
	SEV	Variable sulfhidrilo, hidroliza principalmente cefotaxima	(Halat et al., 2016; Nagshetty et al., 2021)
	CTX	Principalmente hidroliza Cefotaxima	(Halat et al., 2016; Nagshetty et al., 2021)
Otras clasificaciones	OXA	Capacidad de hidrolizar oxacilcina	(Halat et al., 2016; Nagshetty et al., 2021)
	PER	Resistencia extendida en Pseudomonas	(Halat et al., 2016; Nagshetty et al., 2021)
	GES	Espectro extendido en Guayana	(Halat et al., 2016; Nagshetty et al., 2021)

Los genes de β -lactamasa más significativos son variantes de *ctxM*, *shv*, *tem*, *veb*, *ges*, *per*, *tla* y *oxa* que han ampliado la especificidad del sustrato frente a ceftazidima, cefotaxima y ceftriaxona. Se encuentran predominantemente en *Escherichia coli* y *Klebsiella spp* mientras que, los genes *oxa* se encuentran predominantemente en *Pseudomonas spp* y *Acinetobacter spp* (Abrar et al., 2019). En bacterias Gram positivas, como *S. aureus* emanan la enzima para inactivar el antimicrobiano mientras está fuera de la célula. Por otro lado, en bacterias Gram negativas, como *Enterobacteriaceae*, la enzima se encuentra en el espacio periplásmico impidiendo que el antimicrobiano llegue a las PBP. Hay dos tipos de β -lactamasas codificadas en plásmidos o transposones en *Enterobacteriaceae*: *tem* y *shv*. Además, muchos patógenos clínicos albergan más de un gen de β -lactamasa.

Capítulo 3. Mecanismos moleculares de la resistencia a antimicrobianos.

La asociación de estos genes con plásmidos facilita la diseminación entre bacterias (Abushaheen et al., 2020).

En la figura 10 se muestra la lisis de los antimicrobianos β -lactámicos en presencia de las betalactamasas.

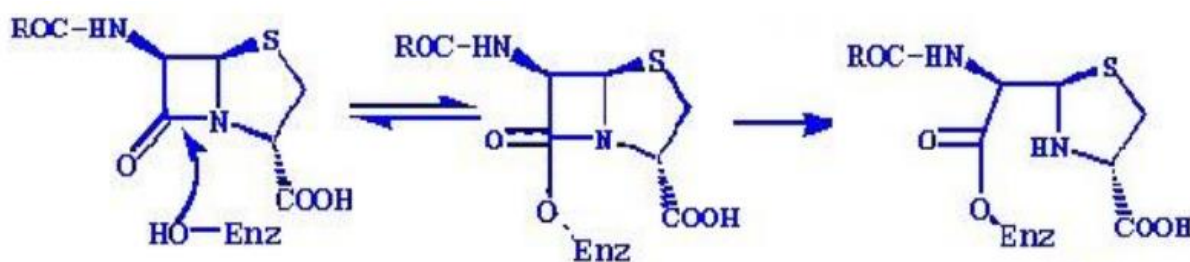


Figura 10. Ruptura del anillo beta-lactámico en presencia de una betalactamasa. Imagen recuperada de: <https://n9.cl/ocvk>

Otro fármaco que puede inactivarse mediante hidrolización es la tetraciclina, a través del gen *tetX*, Tetracycline resistance protein from transposón (NCBI, 2016).

La transferencia de grupos acetilo, fosforilo y adenilo son las principales modificaciones para la inactivación del fármaco por transferencia de un grupo químico. Hay un gran número de transferasas identificadas. La fosforilación y la adenilación se utilizan principalmente en aminoglucósidos mientras que la acetilación es el mecanismo más usado contra los aminoglucósidos, el cloranfenicol, las estreptograminas y las fluoroquinolonas (Reygaert, 2018).

Las enzimas modificadoras de aminoglucósidos (AME) modifican químicamente a los aminoglucósidos lo que resulta en la resistencia de estos debido a que los hace incapaces de unirse al sitio objetivo. Hay 3 modificaciones principales en una posición específica que producen resistencia: AG N-acetiltransferasas (AAC), AG O-nucleotidiltransferasas (ANT) y AG O-fosfotransferasas (APH). La función de los AME aún es incierta, pero pueden transmitirse horizontalmente entre bacterias mediante plásmidos, integrones o transposones (Abushaheen et al., 2020).

En la figura 11 se muestran los puntos específicos donde actúan las enzimas modificadoras de aminoglucósidos en la amikacina. Se utiliza la fórmula química de este antimicrobiano debido a que es la más susceptible a este tipo de inactivación.

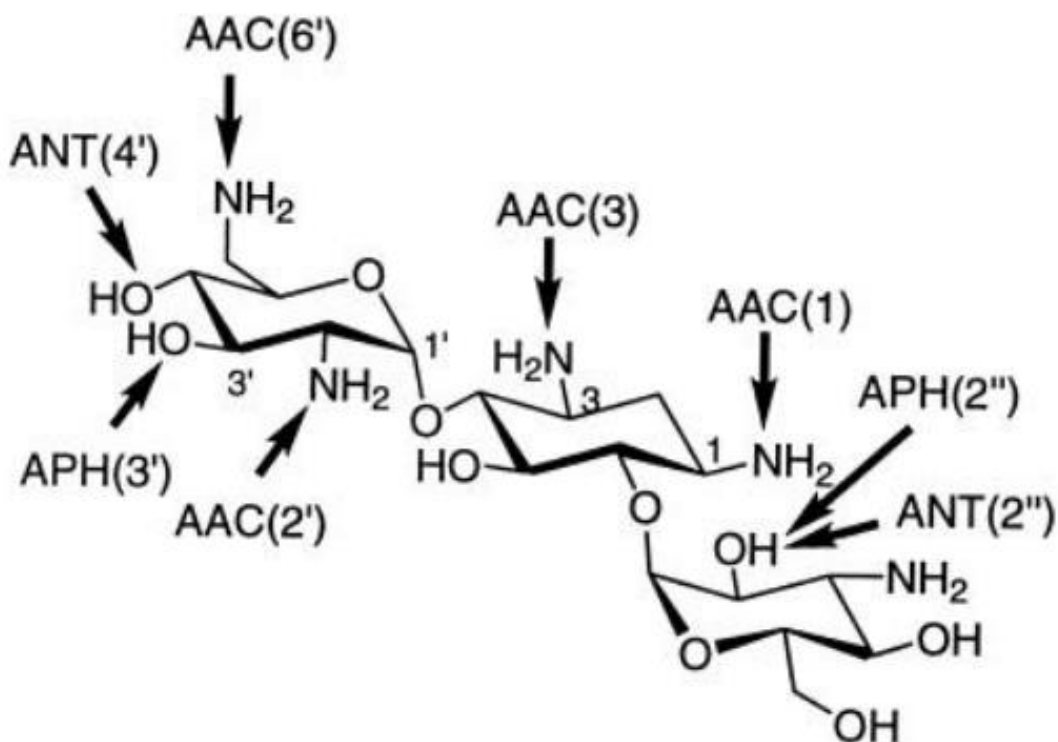


Figura 11. Sitios de modificación en la Kanamicina por diferentes enzimas modificadoras de aminoglucósidos (Kotra et al., 2000).

Limitar la absorción de un fármaco

Las bacterias Gram negativas tienen LPS (Lipopolisacárido) en la parte externa de la pared celular lo que les confiere una resistencia intrínseca a fármacos de gran tamaño como los glucopéptidos y lipopéptidos. Las micobacterias tienen una membrana externa que tiene un alto contenido de lípidos, por lo que los fármacos hidrofóbicos tales como rifampicina y las fluoroquinolonas tienen un acceso más sencillo a la célula, a comparación de los antimicrobianos hidrofílicos (Reygaert, 2018).

Las bacterias que carecen de pared celular, como *Mycoplasma*, son intrínsecamente resistentes a todos los fármacos que se dirigen a la pared celular. Las bacterias Gram positivas no poseen una membrana externa, en consecuencia,

la restricción al acceso a los antimicrobianos no es tan frecuente. En los enterococos, el hecho de que las moléculas polares tengan dificultad para penetrar en la pared celular confiere una resistencia intrínseca a los aminoglucósidos (Reygaert, 2018).

Staphylococcus aureus ha desarrollado resistencia a la vancomicina. De los dos mecanismos por los que *S. aureus* utiliza contra la vancomicina, un mecanismo aún inexplicable, permite a las bacterias producir una pared celular engrosada que dificulta la entrada del fármaco a la célula y proporciona una resistencia intermedia a la vancomicina. Estas cepas se denominan cepas VISA (*S. aureus* resistencia intermedia a vancomicina) (Reygaert, 2018).

Las bacterias, al tener una membrana externa grande, dificulta el intercambio de moléculas vitales, por lo que utilizan canales de porina para transportarlas. Los canales de porina en bacterias Gram negativas generalmente permiten el acceso a moléculas hidrófilas. Hay dos formas principales en las que los cambios en las porinas pueden limitar la absorción del fármaco: una disminución del número de porinas presentes y mutaciones que cambian la selectividad del canal de las porinas (Reygaert, 2018). Los miembros de las Enterobacteriaceae se vuelven resistentes debido a la reducción del número de porinas (y en ocasiones deteniendo la producción por completo de ciertas porinas). Como grupo, estas bacterias reducen el número de porinas como mecanismo de resistencia a los carbapenémicos (Turpo & Luis, 2020).

Las biopelículas pueden contener un organismo predominante (como *Pseudomonas aeruginosa* en el pulmón), o puede consistir en una amplia variedad de organismos, como se ve en la comunidad de biopelícula de la microbiota habitual del intestino. En el entorno de procesamiento de alimentos, es una fuente de contaminación que conduce al deterioro de los alimentos o la transmisión de patógenos transmitidos por los alimentos (Wagner et al., 2020). “Se mantienen unidas por matrices poliméricas de producción propia compuestas principalmente por polisacáridos, proteínas secretadas y DNA extracelular” (Muhammad et al., 2020). La cercanía de las células bacterianas y el DNA extracelular facilita la

transferencia horizontal de genes. Eso significa que compartir genes de resistencia a los antimicrobianos es potencialmente más fácil para estas comunidades bacterianas (Reygaert, 2018).

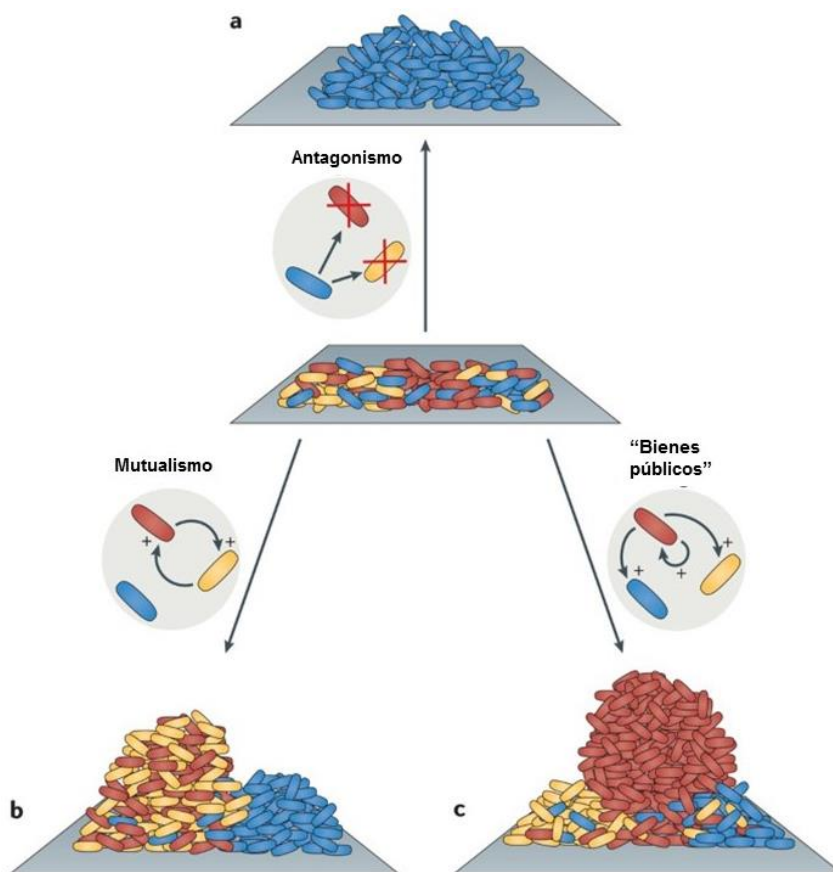


Figura 12. Interacciones biológicas entre microorganismos de una biopelícula (Nadell et al., 2016).

En la figura 12 se puede apreciar como ocurre la fase de crecimiento y cómo se afecta el aumento de las bacterias dentro de la biopelícula. Las células del mismo color representan distintos linajes celulares (es decir, diferentes especies o diferentes cepas dentro de una especie). **a.** A partir de una población inicialmente bien mezclada, los fenotipos antagonistas, como la secreción de toxinas o la expresión del sistema de secreción de tipo VI, pueden eliminar las células susceptibles, seleccionando la población en un genotipo. **b.** Los linajes de células mutualistas tienden a enredarse, ya que sus tasas de crecimiento son proporcionales a su proximidad espacial. Esto puede resultar en una mezcla espacial de los mutualistas y la exclusión de

terceros que no interactúan. **c.** Las células que están dentro del biofilm secretan moléculas que pueden ser empleadas por otros microorganismos miembros del biofilm para favorecer su crecimiento. Estas moléculas son llamadas en inglés “Public goods” traducido en español como “bienes públicos” (Nadell et al., 2016).

En el caso de los organismos patógenos, la formación de una biopelícula protege a las bacterias del sistema inmunológico del huésped, además de brindar protección contra los agentes antimicrobianos. La consistencia espesa de la matriz de la biopelícula dificulta que los agentes antimicrobianos lleguen a las bacterias. Por tanto se necesitan concentraciones mucho más altas de los fármacos (Reygaert, 2018).

Las células bacterianas en la biopelícula tienden a ser sésiles (tasa de metabolismo lenta, división celular lenta), por lo que los antimicrobianos que se dirigen a las células bacterianas en crecimiento y en división tienen poco efecto (Reygaert, 2018).

Salida de fármaco activo

Las bacterias poseen genes codificados cromosómicamente para bombas de eflujo también conocidas como bombas de expulsión activa. Algunas se expresan constitutivamente y otras se inducen o expresan bajo ciertas circunstancias o cuando está presente un sustrato adecuado. Las bombas de eflujo tienen como función principal eliminar las sustancias tóxicas de la célula bacteriana.

Hay cinco familias principales de bombas de eflujo en bacterias, clasificadas en función de la estructura y la fuente de energía: la familia ABC que deriva del inglés “ATP binding- cassette” el cual hace referencia a los dominios catalíticos, altamente conservados, de la proteína que une ATP durante el transporte; la familia de extrusión de compuestos tóxicos y multifármacos (MATE); la familia de pequeñas

resistencias a múltiples fármacos (SMR); la principal superfamilia facilitadora (MFS); y la familia de división celular de nodulación de resistencia (RND). La mayoría de estas familias de bombas de eflujo son bombas de un solo componente que transportan sustratos a través de la membrana citoplasmática.

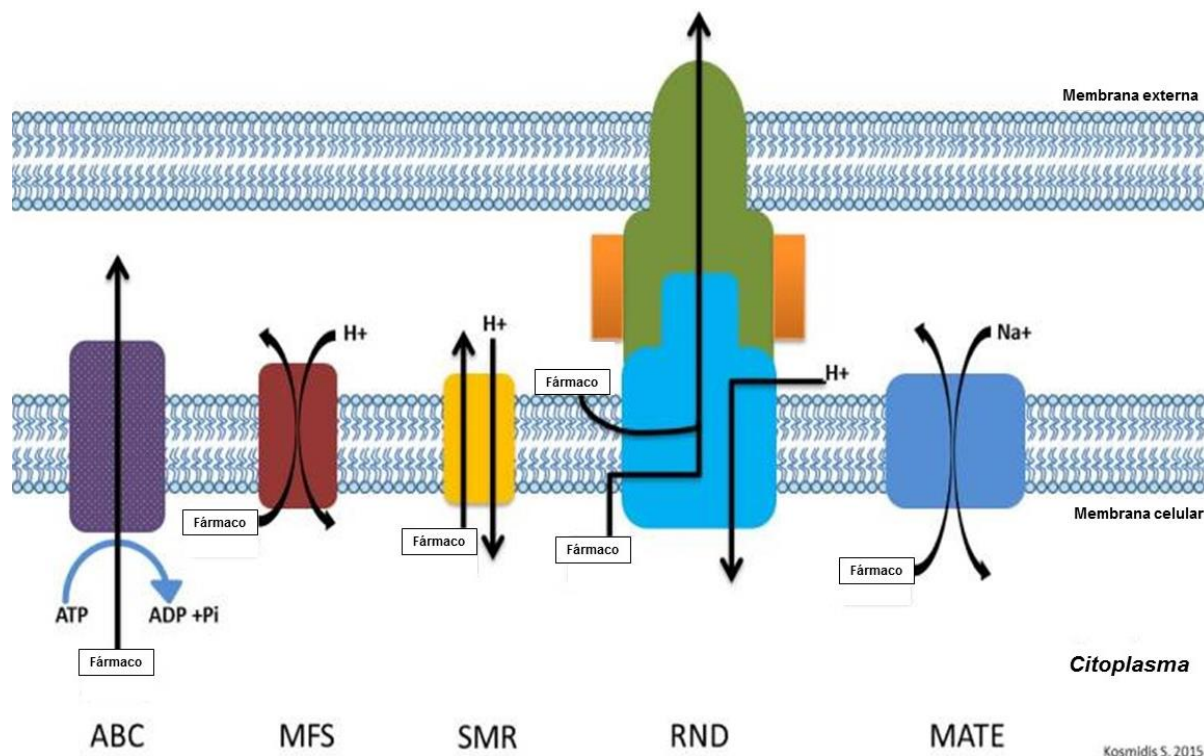


Figura 13. Familias de bombas de eflujo (Reygaert, 2018).

Bomba de eflujo de tipo ABC

Los miembros de esta familia utilizan energía derivada de la hidrólisis de ATP. Se componen de seis segmentos transmembranales (TMS), consisten en α -hélices, y funcionan en la membrana en pares, ya sea como homodímeros o heterodímeros. Los transportadores ABC bacterianos generalmente, trabajan en conjunto con ATPasas citoplasmáticas transportando aminoácidos, fármacos, iones, polisacáridos, proteínas y azúcares; tiene sustratos específicos, pocos en bacterias clínicamente significativas. Un ejemplo de este tipo de bomba de eflujo es la de *Vibrio cholerae* (VcaM), que es capaz de transportar fluoroquinolonas y tetraciclina (Reygaert, 2018).

Bomba de eflujo de tipo MFS

La familia MFS cataliza el transporte a través de un simporte de soluto / catión (H^+ o Na^+) o un antiporte de soluto / H^+ . Están involucrados en el transporte de aniones, fármacos como macrólidos y tetraciclinas, metabolitos y azúcares. Se componen de doce o catorce TMS, además, se han encontrado en cromosomas bacterianos y casi el 50% de las bombas de salida en *E. coli* son bombas MFS. Las bombas MFS tienen especificidad de sustrato ligeramente más amplia. NorA en *Staphylococcus aureus* que transporta fluoroquinolonas y cloranfenicol (estos antimicrobianos son los más comúnmente transportados por bombas MFS), o la bomba S. *aureus* LmrS que transporta linezolid, eritromicina, cloranfenicol y trimetoprima. *Acinetobacter baumannii* que tiene bombas MFS separadas para eritromicina (SmvA) y cloranfenicol (CraA y CmlA), y *Escherichia coli* teniendo bombas MFS separadas para macrólidos (MefB), fluoroquinolonas (QepA) y trimetoprim (Fsr) (Reygaert, 2018).

Bomba de eflujo de tipo SMR

La familia SMR utiliza una fuerza protón (H^+) motriz, es hidrófoba y expulsa principalmente aminoglucósidos β -lactámicos. Están compuestas por cuatro TMS homotetrámeros y se han encontrado en DNA cromosómico, plásmidos y elementos transponibles asimétricos. Tal es el caso de las bombas SMR en *Staphylococcus epidermidis* donde la bomba SMR transporta ampicilina, eritromicina y tetraciclina y *Escherichia coli* con la bomba EmeR que transporta vancomicina, eritromicina y tetraciclina (Reygaert, 2018).

Bomba de eflujo de tipo RND

Los miembros de la familia RND eliminan al fármaco a través de un mecanismo antiporte de sustrato / H^+ y se encuentran en varias bacterias Gram negativas. Está involucrado en la salida de múltiples antimicrobianos, detergentes, tintes, metales pesados, solventes y muchos otros sustratos.

Estas bombas tienen la cualidad de ser específicas como la bomba Tet para tetraciclina y la bomba Mef para macrólidos o ser capaces de transportar una amplia gama de fármacos, como la bomba MexAB-OprM en *Pseudomonas aeruginosa* que

confiere resistencia intrínseca a β -lactámicos, cloranfenicol, tetraciclina, trimetoprima, sulfametoxazol y algunas fluoroquinolonas. “Son bombas multicomponentes complejas, generalmente compuestas por doce TMS y contienen dos grandes bucles periplásmicos entre TMS 1 y 2, y TMS 7 y 8” (Reygaert, 2018).

Se regulan mediante un operón, el gen del regulador (que puede transcribirse en la dirección opuesta a los otros genes) es adyacente al gen MFP y este a su vez está adyacente al gen de la bomba principal, y luego al gen OMP.

La bomba AcrAB-TolC de *Escherichia coli* le confiere resistencia a penicilinas, cloranfenicol, macrólidos, fluoroquinolonas y tetraciclina (Reygaert, 2018).

Bomba de eflujo de tipo MATE

La familia MATE utiliza un gradiente de iones sodio (Na^+) como fuente de energía, la mayoría de las FQ y algunos aminoglucósidos de eflujo. Se componen de doce TMS pocos caracterizado en bacterias la mayoría en organismos Gram negativos bomba NorM de DNA cromosómico en *Vibrio parahaemolyticus* (Reygaert, 2018).

Capítulo 4.

Seguridad alimentaria y antimicrobianos para animales.

Como ya se mencionó, los antimicrobianos también se utilizan en la alimentación animal, su uso puede clasificarse como terapéutico, profiláctico o metafiláctico. La metafilaxis es un término que se utiliza para los procedimientos de medicación grupal que tienen como objetivo tratar a los animales enfermos y, al mismo tiempo, medicar a otros del grupo para prevenir enfermedades (Okocha et al., 2018). En la acuicultura, los antimicrobianos a niveles terapéuticos se administran con frecuencia durante cortos períodos de tiempo por vía oral a grupos de peces que comparten tanques o jaulas. Todos los medicamentos utilizados legalmente en la acuicultura deben ser aprobados por la agencia gubernamental responsable de la medicina veterinaria, por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU establece reglas para el uso de antimicrobianos, incluidas las vías de administración permitidas, las formas de dosis, los tiempos de espera, las tolerancias y el uso por especie, incluidas las tasas de dosis y las limitaciones (FAO, 2002; Okocha et al., 2018).

El crecimiento de la población ha causado un incremento en la demanda de productos de origen animal que a su vez ha provocado la dependencia a los antimicrobianos. El uso mundial de antimicrobianos en animales destinados al consumo humano, está aumentando enormemente, se estima en 63.151 toneladas en 2010 y se prevé que aumente en un 67% en 2030. Brasil, Rusia, India y Sudáfrica tienen el consumo mundial estimado de antimicrobianos más alto (Okocha et al., 2018).

“La administración de antimicrobianos a los animales destinados al consumo humano ha sido desenfrenada en muchos países debido a regulaciones débiles, prácticas de manejo deficientes y la endemidad de la enfermedad” (Okocha et al., 2018). Esto ocasiona que, en una población bacteriana, comensal o patógena, cuya concentración mínima inhibitoria se encuentre encima de la concentración de antimicrobiano aplicados, guíe a una selección de microorganismos resistentes. La Unión Europea (UE) se han aislado cepas de *Campylobacter spp* en carne de aves, y ha evidenciado un aumento en los porcentajes de resistencia a gentamicina desde

un 0 % a un 6.3 %. En Estados Unidos, resistencia de cepas de E. coli a gentamicina, provenientes de carne de aves ha aumentado de 0 % a 12.2 %, desde el año 2007 al 2011 respectivamente (Gatica Eguiguren & Rojas, 2018).

El personal de la granja, médicos veterinarios, trabajadores de mataderos y otras personas que mantienen un contacto con animales de producción, se encuentran en riesgo de adquirir estas bacterias.

A pesar del beneficio de la mejora de la productividad atribuido al uso de antimicrobianos, el riesgo asociado con sus residuos en los tejidos de los animales tratados o sus productos derivados constituye un peligro para la salud de los consumidores (Okocha et al., 2018).

Los antimicrobianos se acumulan como residuos en los tejidos, antes de que se metabolicen o excreten por completo del cuerpo. Tal es el caso de los peces que no metabolizan eficazmente los antimicrobianos y los devuelven en gran parte sin usar al medio ambiente en las heces (Okocha et al., 2018).

La aparición de residuos en tejidos animales es más probable cuando los animales se recolectan para el consumo humano mientras aún toman medicación o poco después de la medicación antes de que transcurra el período de espera (Gatica Eguiguren & Rojas, 2018).

El uso responsable de antimicrobianos, como ya se ha mencionado, requiere instrucciones claras de los fabricantes de medicamentos, distribuidores autorizados, supervisión veterinaria durante la administración de un fármaco y cumplimiento de los períodos de espera antes del sacrificio por parte de los ganaderos.

Otras de las causas de la presencia de residuos de fármacos es la falta de adherencia a las instrucciones recomendadas en la etiqueta o la dosis; administración de un volumen demasiado grande en un solo lugar de inyección; uso de equipo contaminado con antimicrobianos, o no limpiar adecuadamente el equipo utilizado para mezclar o administrar medicamentos; errores de mezcla; alimentación involuntaria con productos químicos derramados o piensos medicinales; efectos

animales, como edad, embarazo, congénitos, enfermedades y alergias; interacciones químicas entre medicamentos; variaciones en la temperatura del agua para especies selección acuáticas; Contaminación ambiental; y uso indebido de fármacos. Estos residuos de antimicrobianos resultan en el desarrollo de resistencia bacteriana y toxicidad para los consumidores a lo largo de la cadena alimentaria y puede conducir a morbilidad y / o muerte (Okocha et al., 2018).

El uso no regulado de antimicrobianos en la industria ganadera y de acuicultura plantea problemas de salud humana y seguridad alimentaria que siguen sin abordarse en la mayoría de los países en desarrollo. Por lo que la inocuidad de los alimentos es requerida por las normas internacionales establecidas por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Comisión del Codex Alimentarius de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La Comisión del Codex Alimentarius, creada en 1963 por la FAO / OMS, han establecido tolerancia o LMR para asegurar que no existan residuos que excedan los niveles de tolerancia establecidos y que no se utilicen medicamentos no aprobados. Existen diferencias notables entre los LMR o las tolerancias establecidas por las diferentes instituciones reguladoras locales. Los límites máximos de residuos (LMR) de los medicamentos veterinarios aprobados en los alimentos se establecen con las cantidades legalmente permitidas de los medicamentos parentales y / o metabolitos en los productos alimenticios de los animales tratados que son seguros para los consumidores (CODEXALIMENTARIUS, 2011; Okocha et al., 2018).

Por otro lado, la ingesta diaria aceptable, IDA, igualmente, es un estándar establecido basados en estudios toxicológicos del nivel de efecto no observable, NOEL, y el factor de seguridad. La IDA es una estimación del residuo que se puede ingerir a diario durante toda la vida sin riesgo para la salud del consumidor y el factor de seguridad es el cociente entre el valor calculado de la capacidad máxima de un sistema y el valor del requerimiento esperado real a que se verá sometido, en este caso, es la capacidad de un organismo de no verse afectado a cierta concentración

de residuos y la concentración real a la cuál un organismo se verá sometido a residuos. Asiduamente, el factor de seguridad es 1, lo que significa que la concentración de residuos a la que será sometido un individuo es igual a la concentración máxima para no tener efecto (Okocha et al., 2018).

Los períodos de espera están indicados para los medicamentos utilizados en diferentes especies de animales, por ejemplo, el período de tiempo posterior a la administración de dichos medicamentos que debe transcurrir antes de que los productos comestibles se consideren seguros, es decir, cuando los niveles de residuos están por debajo de los LMR. Estos son establecidos por los fabricantes de medicamentos (CODEXALIMENTARIUS, 2011).

Cuando los veterinarios permitan el uso de antimicrobianos fuera del tiempo establecido por el fabricante, se debe ajustar en consecuencia y la mayoría de las veces se extiende para minimizar las posibilidades de acumulación de residuos en los tejidos animales (Gatica Eguiguren & Rojas, 2018).

Es importante destacar que la FAO y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), a través de su guía de buenas prácticas ganaderas para la seguridad sanitaria de los alimentos de origen animal (2009), entregan una serie de recomendaciones que contribuyen a la protección biológica, química y física en los sistemas de producción animal. Estas prácticas incluyen, entre otras, establecer medidas de gestión sanitaria que disminuyan la presentación de patógenos, impidan su multiplicación y eliminen posibles vías de transmisión de enfermedades. Para esto, se promueve la separación de animales enfermos y recién llegados del resto de la población y realizar un retiro eficaz de desechos.

Entre estas estrategias destaca la inmunización preventiva a través de vacunas, que permitan disminuir las enfermedades. Por otro lado, la sanidad de la microbiota intestinal ha demostrado ser un elemento de alta importancia en la prevención de enfermedades, debido a que contribuye con la funcionalidad del sistema inmune y la asimilación de nutrientes, disminuyendo la posibilidad de colonización por

patógenos. Por último, otra alternativa relativamente nueva es la utilización de fagos. Consiste en el uso de bacteriófagos para la neutralización específica y selectiva de patógenos. Los fagos son considerados más específicos que los antimicrobianos, ya que solo actúan sobre las bacterias para los cuales han sido diseñados, previniendo además la disbiosis que es la alteración de la microbiota intestinal (Gatica Eguiguren & Rojas, 2018).

A pesar de lo establecido, algunos gobiernos, en los que se destaca China, siguen teniendo malas regulaciones para el uso de los antimicrobianos en la alimentación animal. Se ha informado de que casi la mitad de las 210.000 T de antimicrobianos producidos en China se utilizan en animales destinados al consumo, asimismo, en China la información disponible sugiere que los altos volúmenes de sulfonamidas, tetraciclinas y fluoroquinolonas (enrofloxacina, fleroxacina y norfloxacina) se utilizan ampliamente en el sector agrícola chino (Okocha et al., 2018). Otro ejemplo es Nigeria, donde, la administración de medicamentos veterinarios en animales destinados al consumo humano, se caracteriza por su uso indiscriminado y sin supervisión, regulación y el control veterinarios adecuados para proteger a los consumidores (FAO, 2002; Okocha et al., 2018).

La regulación del gobierno chino comenzó en 2001 con reglas establecidas para los procedimientos de aprobación para el uso de medicamentos veterinarios con el fin de controlar el uso de medicamentos humanos para animales productores de alimentos. Sin embargo, las regulaciones chinas permiten el uso de antimicrobianos en animales productores de alimentos con fines profilácticos y de promoción del crecimiento, pero limitan el ámbito de uso dentro de una lista aprobada impuesta por las autoridades gubernamentales. No obstante, todavía existe un uso generalizado de antimicrobianos en los piensos como promotores del crecimiento en China, ya que la cría de animales está altamente descentralizada y la cría a pequeña escala representa más del 70% de la producción total, lo que hace que la aplicación y el monitoreo sean extremadamente difíciles (Okocha et al., 2018).

A diferencia de la UE, que impuso una prohibición general del uso de antimicrobianos como promotores del crecimiento como medida de precaución en 2006. La UE regula las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación que establece LMR en alimentos de origen animal. Además, ha establecido LMR seguros para estos medicamentos y otras sustancias veterinarias, para su uso como medicamentos veterinarios en productos animales que entran en la cadena alimentaria humana. También describe el procedimiento para establecer LMR para medicamentos veterinarios en alimentos de origen animal.

Otro de los países que ha actuado en contra del uso indiscriminado de antimicrobianos es Noruega, en ese país el empleo de antimicrobianos requiere la prescripción de un veterinario y, por lo tanto, su utilización es terapéutica. Cabe destacar que estos se venden en farmacias o en plantas de piensos autorizadas por la Agencia Noruega de Medicamentos. Encima, es obligatorio informar la cantidad de antimicrobianos utilizados y conservar registros de prescripciones.

El análisis de riesgos, según la Society for Risk Analysis, se define como el proceso de cuantificación de las probabilidades y consecuencias esperadas de los riesgos identificados. Este ha surgido como la base para evaluar, gestionar y comunicar los riesgos asociados con los peligros transmitidos por los alimentos. Con el fin de proteger la salud pública y facilitar el comercio internacional de alimentos, los países miembros de la organización mundial del comercio (OMC) han firmado el Acuerdo Sanitario y Fitosanitario (MSF). Según el Acuerdo MSF, los miembros de la OMC tienen derecho a tomar medidas legítimas para proteger la vida y la salud de sus poblaciones de los peligros de los alimentos, siempre que las medidas no restrinjan injustificadamente el comercio. Estas medidas deben basarse en el análisis de riesgos y tener en cuenta las técnicas de análisis de riesgos desarrolladas por las organizaciones internacionales pertinentes, como la Comisión del Codex Alimentarius de la FAO / OMS (OMS et al., 2017).

Capítulo 5.

**Patógenos transmitidos por productos cárnicos resistentes a
antimicrobianos**

Resistencia a antimicrobianos de *E.coli* productora de toxina Shiga.

E. coli productoras de Shiga Toxina (STEC) es una bacteria bacilo Gram negativo, anaerobio facultativo, móvil, no formador de esporas, que sobrevive a pH de entre 4.4 – 9.0 y que pertenece a la familia de las enterobacterias. Además, cabe destacar que es una bacteria comensal de la microbiota intestinal de hombres y animales. Sin embargo, dentro de la especie se reconocen al menos seis grupos patógenos o patotipos.

STEC es un patógeno emergente que se transmite a través de alimentos. Recibe su nombre por la capacidad de generar la Toxina tipo Shiga, la que causa la muerte de células tipo Vero de forma similar a la toxina producida por *Shigella dysenteriae* (Rivera Rojas & Toro Ibaceta, 2018).

STEC es capaz de generar brotes y casos esporádicos de diarrea con y sin sangre, colitis hemorrágica y/o síndrome hemolítico urémico (SHU). Las cepas de STEC que son capaces de producir estos cuadros graves son conocidas como *E. coli* enterohemorrágica (EHEC) (Begum et al., 2018).

Los rumiantes, y en especial el ganado bovino, son el principal reservorio de STEC, y aunque existen algunas cepas capaces de generar cuadros diarreicos en terneros, el ganado resulta generalmente ser un portador asintomático de STEC.

Los alimentos se pueden contaminar con STEC principalmente por contacto con heces de rumiantes y animales silvestres portadores, ya sea de forma directa o indirecta a los alimentos, como, por ejemplo, a través de la contaminación de fuentes de aguas utilizadas para riego de cultivos, consumo o formación de composta (FAO, 2011).

Además, puede existir una contaminación en la manipulación de los alimentos durante el transporte, la elaboración o la preparación de estos.

Los alimentos asociados con brotes de STEC/EHEC son la carne molida y productos cárnicos crudos o insuficientemente cocidos como hamburguesas, salchichas o embutidos; Además, los lácteos no pasteurizados, mayonesas, lechuga, soya y alfalfa también han sido asociadas a brotes de STEC/EHEC. Rivera Rojas y Toro Ibaceta, (2018) mencionan que los alimentos, la leche y la carne molida son los de mayor riesgo para la población, siendo solo 50 unidades formadoras de colonias (UFC) la dosis mínima necesaria del patógeno para causar enfermedad.

Los principales factores de virulencia de STEC son las toxinas Shiga Stx1, Stx2 con sus variantes Stx1(a – c) y Stx2(a – h). Están compuestas por 2 subunidades: A y B. La subunidad B es para la unión de la toxina a la membrana celular, dando ingreso de la subunidad A que interfiere en la síntesis proteica a nivel ribosomal culminando en apoptosis. El gen *eae*, el cual se ubica en la isla de patogenicidad LEE (locus de borrado del enterocito), codifica para la proteína intimina, involucrada en la colonización bacteriana del epitelio intestinal, generando una serie de cambios a nivel de citoesqueleto celular y causando una lesión tipo A/E (adhesión y borrado) (Rivera Rojas & Toro Ibaceta, 2018).

La presencia de intimina se describe en las cepas de mayor virulencia, sin embargo, no es esencial en la patogénesis de la enfermedad. Otros genes que se han propuesto como factores de virulencia se encuentran en plásmidos, siendo uno de ellos el gen para la enterohemolisina (*hlyA*), ubicado en el plásmido pO157 cuyo principal rol es el de lisar células endoteliales liberando hierro el que queda disponible para ser utilizado por la bacteria (FAO, 2011; Begum et al., 2018; Rivera Rojas & Toro Ibaceta, 2018).

Ha habido varios informes relacionados con la evolución constante de la resistencia a los antibióticos en STEC. En Japón, el primer brote de infección por

STEC O157 se informó en 1987 y, posteriormente, se observó un marcado aumento en la incidencia de infecciones por STEC entre 2003 y 2007 en comparación con los primeros 15 años de vigilancia de 1987 a 2002. Retnam et al. (1988) menciona que todas las cepas de STEC estudiadas, incluidas aquellas con serotipo O157: H7, fueron susceptibles a muchos antibióticos como ampicilina, cefalotina, tetraciclina, kanamicina, trimetoprim, sulfisoxazol y ácido nalidíxico, posteriormente, en 1994 Kim et. al. informaron de una mayor prevalencia de cepas O157 resistentes aisladas de los pacientes en el estado de Washington. Existe abundante documentación de una mayor resistencia a los antimicrobianos en las cepas STEC O157: H7 y no O157: H7, recuperadas de reservorios de animales domésticos que potencialmente podrían afectar las fuentes alimentarias y ambientales. Existe un informe sobre la aparición de una nueva resistencia antimicrobiana en *E. coli* zoonótica, recuperada de animales domésticos y de alimentos de origen animal, contra la colistina (polimixina E) que está mediada por la transferencia de *mcr1* y *mcr2* en plásmidos de conjugación y tiene presencia mundial ahora (Rivera Rojas & Toro Ibaceta, 2018; Monterroso et al., 2019).

Los estudios epidemiológicos moleculares expuestos por Rubab y Oh, (2020) han demostrado que la presencia de ciertos genes de resistencia a los antimicrobianos, incluidos los genes que codifican la resistencia contra tetraciclina (*tetA* y *tetB*), ampicilina (*citM*), gentamicina (*aac (3) -IV*), cloranfenicol (*cat1* y *cmIA*), y los aminoglucósidos (*aadA1*), es la principal causa de resistencia a los antimicrobianos en STEC. Respecto a los macrólidos (eritromicina), *E. coli* es una bacteria entérica, que a menudo no es susceptible debido a la presencia de bombas de efflux (*meI*) o impermeabilidad celular. En la figura 14 se muestran la frecuencia de los genes de resistencia reportados por Rubab y Oh (2020).

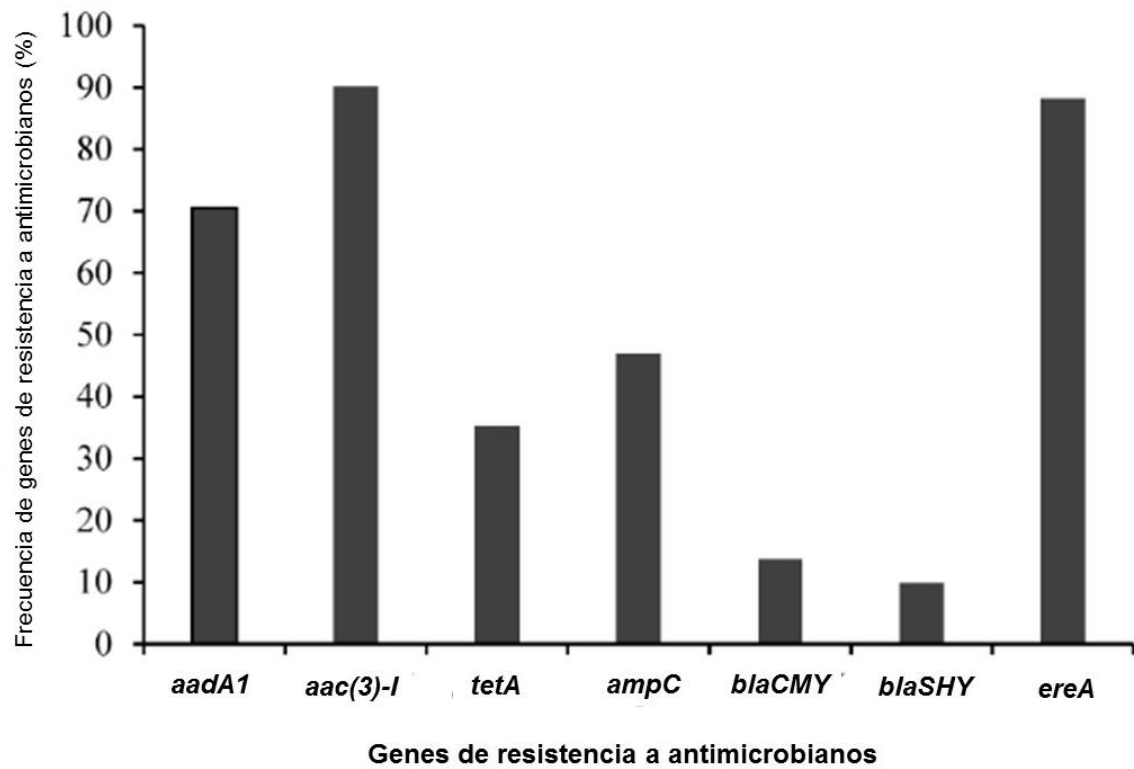


Figura 14. Perfiles de genes de resistencia a antimicrobianos de aislados de STEC (Rubab & Oh, 2021).

A continuación, se muestran en la tabla 3 los genes asociados a RAM encontrados en STEC.

Tabla 3. Genes asociados a la resistencia a antimicrobianos encontrada en STEC.

Gen	Producto	Agente al que confiere resistencia	Referencia
<i>tetA</i>	Transportador MFS de salida de tetraciclina Tet (A)	Tetraciclinas	(Rubab y Oh, 2021; NCBI, 2020)
<i>tetB</i>	Transportador MFS de salida de tetraciclina Tet (B)	Tetraciclinas	(Rubab y Oh, 2021; NCBI, 2020)
<i>aac(3)-IV</i>	Aminoglucósido acetilante de fluoroquinolona 6'-N-acetiltransferasa AAC	Aminoglucósidos	(Rubab y Oh, 2021; NCBI, 2020)
<i>cat1</i>	Acetiltransferasa de cloranfenicol	Cloranfenicol	(Rubab y Oh, 2021; NCBI, 2020)
<i>cmIA</i>	Transportadores MFS efflux de cloranfenicol de la familia CmlA	Cloranfenicol	(Rubab y Oh, 2021; NCBI, 2020)
<i>citM</i>	β -Lactamasa	β -Lactámicos	(Bonyadian et al., 2019)
<i>aadA1</i>	ANT (3 ") - aminoglucósido de la familia de la nucleotidiltransferasa AadA1	Aminoglucósidos	(Rubab y Oh, 2021; NCBI, 2020)

Resistencia a antimicrobianos de *Salmonella* patógena.

Salmonella spp son bacilos Gram negativos pertenecientes a familia *Enterobacteriaceae*, aerobio o anaerobio facultativo, no esporulado, no fermentador de la lactosa. Generalmente son móviles con una gran cantidad de componentes antigénicos que son empleados para la identificación de sus serotipos. Es una bacteria patógena para el hombre y algunos animales (Jesús Balcázar, 2020).

Fue nombrada por Lignieres en 1900 en honor al doctor Salmon, quien aisló *Salmonella* por primera vez. El primer brote de Salmonelosis, descrito en 1888, Alemania, 50 personas consumieron carne molida cruda procedente de una vaca moribunda (Jesús Balcázar, 2020).

Salmonella se clasifica en tres grupos:

- Los que no tienen preferencia por algún huésped, infectando tanto a humanos como a los animales. Se encuentran en este grupo la mayoría de las serovariedades causantes de salmonelosis.
- Los que infectan solo al hombre: *Salmonella Typhi*, *Salmonella Paratyphi A* y *Salmonella Paratyphi C*.
- Los que están adaptados a un huésped animal: *S. abortusovis*, a los bovinos *S. abortusequi*, a los equinos y *S. gallinarum*, a las aves.

Son contaminantes principales de la carne de pollo durante diferentes procesos, especialmente en la etapa de evisceración, en la que se liberan bacterias presentes en el sistema gastrointestinal siendo las más frecuentes *Salmonella spp.* y *Campylobacter jejuni* (Jesús Balcázar, 2020). Además, Siala et al., (2017) informó una prevalencia de Salmonela en la carne de pollo de 17.8%. Por otro lado el artículo “Ocurrence and phenotypic and characterization of antimicrobial”, fue detectada *Salmonella* en canales, intestinos e hígado (HASSENA et al., 2019). La presencia de *Salmonella* se espera en intestino debido a ser el sitio principal de la

infección por esta bacteria, de manera que a partir de ese punto puede difundirse a otros órganos. Por lo tanto, la transmisión de *Salmonella* a la carne de pollo podría explicarse a causa de una contaminación cruzada de intestinos a canales de pollo durante el sacrificio.

Una vez alcanzada la dosis infectante de *Salmonella* (10⁴–10⁹ células viables por gramo), y haber superado las primeras defensas del tubo digestivo superior, *Salmonella*, alcanza la mucosa intestinal, y se inicia un proceso de colonización del íleon distal compitiendo con la microbiota del intestino. Mediante acción de fimbrias, apéndices proteínicos y hemaglutininas no fimbriadas con glicoproteínas presentes en los enterocitos la bacteria logra adherirse (Jesús Balcázar, 2020). Esto provoca que las microvellosidades circundantes empiecen a degenerarse con elongación, edema y crecimiento en un proceso llamado ruffling (rizado) siguiendo un mecanismo que se regula por el incremento en la concentración de calcio intracelular, que daña los lípidos de la membrana. Esta interacción reorganiza el citoesqueleto de actina e induce cambios morfológicos que en últimas causan que estas células, normalmente no fagocíticas, internalicen a *Salmonella* (Núñez & Eliécer, 2018).

Es decir, que inmediatamente después de fijada la bacteria a la membrana, penetra por pinocitosis. Una vía de acceso creada por el patógeno se convierte en una entrada para muchas células bacterianas adheridas y adyacentes, dando lugar a la macro-pinocitosis. Ya dentro de la célula intestinal la bacteria se multiplica dentro de la vacuola; las bacterias generadas pasan a la lámina propia de la mucosa intestinal en este momento se inicia un proceso inflamatorio o el ingreso a la circulación sanguínea que permite la entrada a otros tejidos y mayor multiplicación, todo esto depende de la virulencia del microorganismo y la capacidad que tenga para enfrentar los mecanismos de defensa del huésped, incluyendo la fagocitosis y la acción de anticuerpos (Jesús Balcázar, 2020).

Durante los años 2010-2016, Xu et al., (2020) describe que las tasas de resistencia de los aislados de *Salmonella*, resistentes a al menos un antimicrobiano,

aumentaron del 86.14% al 89.14%. Al mismo tiempo, las tasas de resistencia de los aislamientos resistentes a tres o más agentes antimicrobianos aumentaron del 56.63% al 59.64%, lo que mostró una tendencia al alza año tras año. Es importante señalar que 17 aislamientos (10.24%) fueron resistentes a diez o más agentes antimicrobianos, de los cuales 3 aislamientos de *Salmonella* toleraron 14 de los 16 antibióticos probados en 2016. Se observó que la resistencia de *Salmonella* a los antibióticos aumentaba gradualmente y el fenómeno de MDR (Resistencia a Múltiples Antimicrobianos por sus siglas en inglés) se hacía más común. Estos resultados son mostrados en la tabla 4.

Tabla 4. Resistencia a múltiples antimicrobianos observada en aislados de *Salmonella* en diferentes años (Xu et al., 2020).

Resistencia a múltiples antimicrobianos observada en aislados de *Salmonella* en diferentes años

Número de antimicrobianos a los que los aislamientos eran resistentes	Número de aislados de diferentes años (%)			
	2010–2012	2014–2015	2015–2016	Total
0	23(13.86)	14(12.61)	18(10.86)	55(12.42)
1	28(16.87)	18(16.22)	25(15.06)	71(16.03)
2	21(12.65)	16(14.41)	24(14.46)	61(13.77)
3	9(5.42)	14(12.61)	14(8.43)	37(8.35)
4	16(9.64)	9(8.11)	14(8.43)	39(8.80)
5	21(12.65)	5(4.50)	14(8.43)	40(9.03)
6	13(7.83)	10(9.01)	11(6.63)	34(7.67)
7	12(7.23)	5(4.50)	15(9.04)	32(7.22)
8	9(5.42)	6(5.41)	5(3.01)	20(4.51)
9	5(3.01)	7(6.31)	9(5.42)	21(4.74)
10	4(2.41)	4(3.60)	6(3.61)	14(3.16)
11	3(1.81)	1(0.90)	4(2.41)	8(1.81)
12	1(0.60)	0(0.00)	2(1.2)	3(0.68)
13	1(0.60)	2(1.80)	2(1.2)	5(1.13)
14	0(0.00)	0(0.00)	3(1.81)	3(0.68)
Resistencia total ≥ 1	143(86.14)	97(87.39)	148(89.14)	388(87.58)
Resistencia total ≥ 3	94(56.63)	63(56.76)	99(59.64)	256(57.79)
Resistencia total ≥ 10	9(5.42)	7(6.31)	17(10.24)	33(7.45)

Los genes, descritos en la tabla 5, detectados en *Salmonella* son *qnrD*, *bla_{TEM}*, *AmpC EBC*, *qnrS*, *ampC FOX*, (HASSENA et al., 2019) *tetA*, *tetB*, *tetC*, *tetG*, *sul1*, *sul2*, *sul3*, *aadA1*, *aadB*, *strB*, *aph(3)-IIa*, *cat1*, *cat2*, *cmlA*, *floR*, *bla_{TEM-1}*, *bla_{CYM-2}*, *bla_{PSE-1}* (Zhang et al., 2019).

Tabla 5. Genes asociados a la resistencia a antimicrobianos encontrados en *Salmonella*.

Gen	Producto	Agente al que confiere resistencia	Referencia
<i>qnrD</i>	Resistencia a quinolonas proteína repetida pentapéptido QnrD	Quinolonas	(HASSENA et al., 2019)
<i>bla_{TEM}</i>	β -lactamasa de clase A de amplio espectro TEM-1	β -Lactámicos	(HASSENA et al., 2019)
<i>ampC</i>	β -lactamasa de clase C	β -Lactámicos	(HASSENA et al., 2019)
<i>qnrS</i>	Resistencia a quinolonas proteína repetida pentapéptido QnrS	Quinolonas	(HASSENA et al., 2019)
<i>ampC FOX</i>	β -lactamasa FOX de clase C que hidroliza las cefalosporinas	β -Lactámicos	(Zhang et al., 2019)
<i>tetA</i>	Transportador MFS de salida de tetraciclina Tet (A)	Tetraciclinas	(Zhang et al., 2019)
<i>tetB</i>	Transportador MFS de salida de tetraciclina Tet (B)	Tetraciclinas	(Zhang et al., 2019)
<i>tetC</i>	Transportador MFS de salida de tetraciclina Tet (C)	Tetraciclinas	(Zhang et al., 2019)
<i>tetG</i>	Transportador MFS de salida de tetraciclina Tet (G)	Tetraciclinas	(Zhang et al., 2019)
<i>sul1</i>	Dihidropteroato sintasa <i>sul1</i> resistente a las sulfonamidas	Sulfonamidas	(Zhang et al., 2019)
<i>sul2</i>	Dihidropteroato sintasa <i>sul2</i> resistente a las sulfonamidas	Sulfonamidas	(Zhang et al., 2019)
<i>sul3</i>	Dihidropteroato sintasa <i>sul3</i> resistente a las sulfonamidas	Sulfonamidas	(Zhang et al., 2019)
<i>aadA1</i>	ANT (3'') - aminoglucósido de la familia de la nucleotidiltransferasa AadA1	Aminoglucósidos	(Zhang et al., 2019)
<i>aadB</i>	AAD (2') aminoglucósido adenililtransferasa <i>aadB</i>	Aminoglucósidos	(Zhang et al., 2019)

<i>strB</i>	Estreptomicina adenililtransferasa StrB	Estreptomicina	(Zhang et al., 2019)
<i>aph(3)- lia</i>	Aminoglucósido O-fosfotransferasa APH (3') - IIa	Aminoglucósidos	(Zhang et al., 2019)
<i>cat1</i>	Acetiltransferasa de cloranfenicol 1	Cloranfenicol	(Zhang et al., 2019)
<i>cat2</i>	Acetiltransferasa de cloranfenicol 2	Cloranfenicol	(Zhang et al., 2019)
<i>cmlA</i>	Transportadores MFS efflux de cloranfenicol de la familia CmlA	Cloranfenicol	(Zhang et al., 2019)
<i>floR</i>	Transportador efflux MFS de cloranfenicol / florfenicol FloR	Cloranfenicol	(Zhang et al., 2019)
<i>bla_{TEM-1}</i>	β -lactamasa de amplio espectro clase A TEM-1	β -Lactámicos	(Zhang et al., 2019)
<i>bla_{CYM-2}</i>	β -lactamasa clase C CMY-2	β -Lactámicos	(Zhang et al., 2019)
<i>bla_{PSE-1}</i>	β -lactamasa CARB-1 de clase A hidrolizante de carbenicilina de la familia PSE	β -Lactámicos	(Zhang et al., 2019)

Las proteínas Qnr son proteínas que pertenecen a la familia de pentapéptidos repetidos, llamada así porque sus miembros contienen un motivo recurrente de cinco aminoácidos en tándem [Ser, Thr, Ala o Val] [Asp o Asn] [Leu o Phe] [Ser, Thr o Arg] [Gly] que actúa uniéndose a la girasa y a la topoisomerasa IV protegiendo de la acción de las quinolonas (García et al., 2018).

El estimado anual de infecciones por *Salmonella* spp en los humanos supera los 93,800,000, con 155,000 muertes a nivel mundial. En América Latina, Asia y África, la incidencia registrada al año de salmonelosis es de 200 a 500 casos por cada 100,000 habitantes. El contagio de *Salmonella* spp de persona a persona no es frecuente, por lo que los alimentos representan la fuente principal de exposición humana. El 95% de las infecciones por *Salmonella* están relacionadas con alimentos de origen animal. En los últimos años, algunos estudios reportan un aumento en la resistencia a antibióticos en cepas de *Salmonella* spp aisladas de alimentos (Jesús Balcázar, 2020).

Resistencia a antimicrobianos de *C. jejuni* y *C. coli*.

Campylobacter es un pequeño bacilo Gram negativo; no formador esporas; con forma de S o espiral (0.2 – 0.8 μ de ancho y 0.5 – 5 μ de largo); con flagelos polares aislados a uno o ambos extremos, lo que confiere una movilidad característica, como la de un sacacorchos; requieren condiciones de microaerofilia; pero algunas cepas pueden crecer también en aerobiosis y anaerobiosis; no fermentan ni oxidan los carbohidratos (Villagrán P. & Ruíz T., 2019).

Se les considera termofílicos por su temperatura de incubación que es de 42° a 43°C. Fue identificado como causa de abortos en el ganado a principios del siglo XX; décadas después se reportó como causa probable de enfermedad en personas. En 1973, el género *Campylobacter* fue designado, aunque hasta 1980 se consideró una causa de infección en humanos (Reyes-Gómez et al., 2021).

Campylobacter, principalmente *Campylobacter jejuni*, es una de las causas más comunes de infecciones bacterianas transmitidas por alimentos en todo el mundo. La campilobacteriosis es la zoonosis reportada con más frecuencia en la Unión Europea (UE) con 246,307 casos confirmados en 2016 y la mayoría de las infecciones (83.6%) fueron causadas por *C. jejuni* (EFSA & ECDC, 2017). “La principal vía de transmisión de *Campylobacter* a los seres humanos es la manipulación, preparación y consumo de alimentos contaminados, especialmente de origen avícola” (Tresse et al., 2017), *Campylobacter* está presente como organismo comensal en el tracto gastrointestinal (TGI) de las aves de corral (Yang et al., 2019) *C. jejuni* no causa enfermedades clínicas en las aves de corral, pero las canales de aves de corral, es decir, cadáveres para consumo, se han contaminado con frecuencia en el matadero debido a la alta prevalencia de estas bacterias en el tracto intestinal de los pollos; por lo tanto, los cadáveres de aves de corral pueden servir como fuente de estos microorganismos para los humanos (Wieczorek et al., 2018).

Las fluoroquinolonas (FQ) se introdujeron por primera vez a la terapia clínica y la producción animal en la década de 1980, y *Campylobacter* resistente a las fluoroquinolonas se informó inicialmente a fines de la década de 1980 en Europa y desde entonces, se ha reportado un drástico aumento en la incidencia de *Campylobacter* resistente a FQ en diferentes países del mundo (Tang, Sahin, et al., 2017).

Las FQ se utilizaron para el control de enfermedades respiratorias y no estaban destinadas al control de *Campylobacter* en aves de corral, dando como consecuencia que *Campylobacter* resistente a FQ se encuentre comúnmente en el tracto intestinal de las aves (Tang, Sahin, et al., 2017).

Antes de 1992 *C. jejuni* resistente a FQ rara vez se observaba en los EE. UU, mientras que de 1992 a 2001, *C. jejuni* de origen humano resistente a FQ aumentó de 1.3% a 40.5%. También se informó en otros países de una tendencia ascendente similar en la resistencia a FQ entre los aislados de *Campylobacter*. Por ejemplo, la resistencia de *Campylobacter*, que se encuentra en humanos, a la ciprofloxacina, aumentó de cero antes de 1991 al 84% en 1995 en Tailandia. Por otro lado, China mostró que las tasas de resistencia a la ciprofloxacina de *C. jejuni* clínico aumentaron del 50% al 93.1% entre 1994 y 2010. En 2016 se encontró que casi el 100% de los aislados de *C. jejuni* y *C. coli* de pollos y cerdos eran resistentes a las FQ (Tang, Fang, et al., 2017)

Según los datos de vigilancia del NARMS (Sistema Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos), la tasa de resistencia a la gentamicina en *Campylobacter* era estable y baja antes de 2007 en los EE. UU., especialmente en *C. jejuni*. Entre 2007 y 2011, la resistencia a la gentamicina aumentó drásticamente en *C. coli* de origen humano y de pollo, pasando del 0 al 12% en los aislados humanos y del 0.7 al 18% entre los aislados de pollo de venta al público. En China se reportó una tasa de resistencia a la gentamicina mucho más alta

en *Campylobacter*, especialmente para estas cepas aisladas de pollos y cerdos, y en algunos estudios la tasa de resistencia alcanzó más del 90% (Yao et al., 2017).

La resistencia a macrólidos es mucho menos frecuente en *Campylobacter*, a comparación con las FQ. Sin embargo, en el caso de las cepas de *Campylobacter* de origen animal de algunos países en desarrollo, en múltiples estudios se ha informado una alta prevalencia de resistencia a macrólidos, especialmente en *C. coli* de aves de corral y cerdos. Asimismo, han reportado que *C. coli* resistente a macrólidos es mucho más prevalente que *C. jejuni* resistente a macrólidos. Y. Tang, Sahin, et al., (2017) concluyen que la causa por la que la prevalencia de resistencia a macrólidos en *C. coli* sea mayor, es por un factor intrínseco.

Tailandia reveló que el 100% de *C. jejuni* y el 98.9% de los aislados de *C. coli* de las cadenas comerciales de producción de pollos de engorde eran MDR, respectivamente, entre los antimicrobianos a los que presentaban resistencia eran enrofloxacin, tetraciclina, trimetoprim con sulfametoxazol y doxiciclina. La mayoría de los aislados de *C. coli* eran resistentes a FQ, tetraciclina y trimetoprima (Thomrongsuwannakij et al., 2017). En China, del 41.9 al 97.6% de los aislados de pollo al por menor exhibieron MDR a tres o más clases de antimicrobianos (Ma et al., 2017).

Por lo general, los aislados de *C. coli* tiende a presentar más mecanismos de resistencia que los *C. jejuni* (B. Li et al., 2017; Ma et al., 2017). Aproximadamente el 30% de *C. jejuni* y 50% de *C. coli* aislados eran resistentes tanto a FQ como a tetraciclina, respectivamente, pero la tasa de MDR en *C. jejuni* y en *C. coli* solo representa 0.3 y 4.3%, respectivamente (Tang, Sahin, et al., 2017)

Se ha analizado la resistencia a los antibióticos de los pollos de engorde, se encontró que la resistencia al florfenicol de *C. jejuni* (79.8%) era mucho más alta que la de *C. coli* (6.4%) (B. Li et al., 2017), empero, un estudio más reciente sobre aislados de *Campylobacter* de ganado de corral de engorde en EUA reveló

que el 10% de los aislados de *C. coli* eran resistentes al florfenicol (Tang, Dai, et al., 2017), dando a entender la aparición de resistencia al florfenicol en *Campylobacter* bovino.

A continuación se presentan en la tabla 6 los genes y mutaciones relacionados con la resistencia a antimicrobianos encontrados en *Campylobacter*.

Tabla 6. Genes y mutaciones asociadas a la resistencia a antimicrobianos encontrados en *Campylobacter*

Mutación	Producto	Agente al que confiere resistencia	Referencia
Thr-86-Ile	Mutación en GyrA en la región determinante de la resistencia a las quinolonas	Quinolonas	(Y. Tang, Sahin, et al., 2017; Álvarez & Enrique, 2020)
Asp-90-Asn			
Thr-86-Lys			
Thr-86-Ala			
Thr-86-Val			
Asp-90-Tyr			
Ala-70-Thr			
A2074C	Mutaciones puntuales en el RNA 23S para protección ribosómica	Antimicrobianos dirigidos a ribosomas como tetracicilas	(Y. Tang, Sahin, et al., 2017)
A2074G			
A2074T			
A2075G			
Gen	Producto	Agente al que confiere resistencia	Referencia
<i>cmeA</i>	Bomba de eflujo CmeABC del tipo RND	Múltiples fármacos	(Nascimento et al., 2019)
<i>cmeB</i>			
<i>cmeC</i>			
<i>floR</i>	Transportador de cloranfenicol/florfenicol efflux MFS FloR	Cloranfenicol	(Y. Tang, Sahin, et al., 2017)
<i>cj0299</i>	β -lactamasa de clase D	β -Lactámicos	(Y. Tang, Sahin, et al., 2017)

oxa-61	β-lactamasa de clase D de la familia OXA-61 OXA-193	β-Lactámicos	(Y. Tang, Sahin, et al., 2017)
tetO	Proteína de protección ribosomal para protección de tetraciclina Tet(O)	Tetraciclina	(Y. Tang, Sahin, et al., 2017)
aacA4	Aminoglucósido 6'- N -acetyltransferasa	Aminoglucósidos	(Y. Tang, Sahin, et al., 2017)
aph(2'')-If	Aminoglicosido O-fosfotransferasa APH(2'')-If	Aminoglucósidos	(Y. Tang, Sahin, et al., 2017)
aac(6')-le/aph(2'')-If2	Aminoglucósido bifuncional N-acetyltransferasa AAC (6') - le2 / aminoglucósido O-fosfotransferasa APH (2') - If2	Aminoglucósidos	(Y. Tang, Sahin, et al., 2017)

Por último, se ha reportado que la resistencia a los antimicrobianos de *Campylobacter* está aumentando en dos importantes antimicrobianos, azitromicina (macrólido) y ciprofloxacina (fluoroquinolona), lo que resulta en aproximadamente 310.000 casos de infecciones potencialmente intratables, lo que lleva a 28 muertes en los Estados Unidos anualmente (Yang et al., 2019).

Resistencia a antimicrobianos de *Yersinia enterocolitica*.

Yersinia enterocolitica como miembro de la familia *Enterobacteriaceae* es un bacilo Gram negativo no formador esporas. Es una bacteria psicotrófica capaz de sobrevivir a la temperatura del refrigerador. *Y. enterocolitica* es un patógeno entérico que causa enteritis aguda asociada con fiebre, diarrea sanguinolenta e inflamación de los ganglios linfáticos que suelen conducir a laparotomía innecesaria a pseudoapendicitis en humanos (Sirghani et al., 2018).

Van Loghem propone la creación del Género *Yersinia* en 1894, esto en honor a E. Yersin quien fue el primero en aislar *Bacillus pestis* (ahora denominada *Yersinia pestis*) y en sus comienzos, el género *Yersinia* fue descrito como, una bacteria Gram negativa, cocobacilar, e integrada como parte de la familia *Pasteurellaceae* (Ortíz Tapia & Burgos Vinueza, 2019).

Yersinia pseudotuberculosis y *Yersinia pestis* fueron las primeras especies de importancia veterinaria declarada, al causar enfermedades epizooticas especialmente en roedores. En 1953 varios brotes asociados a *Y. pseudotuberculosis* se reportaron en Estados Unidos y en 1954, utilizando análisis computarizado, se determinó relaciones cercanas a las enterobacterias, lo que le permitió integrarse a la familia *Enterobacteriaceae*. Además, patógenos denominados por entonces como “aislados tipo *Yersinia*” fueron encontrados en personas, confirmando su importancia en medicina humana (Ortíz Tapia & Burgos Vinueza, 2019).

El nombre de *Yersinia x* se usó para unir *Y. pseudotuberculosis* y *Y. pestis*, aunque existían aislados no identificados de origen entérico, que tuvieron similitud. En 1964, Frederiksen propone el nombre de *Yersinia enterocolitica* para todos los aislados, sin embargo, habían diferencias en la prueba bioquímica del indol, que no quedaba clara para el nuevo género (Ortíz Tapia & Burgos Vinueza, 2019).

Actualmente *Y. enterocolitica* se distribuye ampliamente en la naturaleza y los animales; los alimentos; el suelo; el agua y el medio ambiente están habitualmente contaminados debido a que puede sobrevivir durante un largo período este organismo. Se sabe que la infección se produce después del consumo de carne de cerdo. De hecho, el patógeno a menudo se aísla de las amígdalas; los intestinos; o las heces de los cerdos. También, *Y. enterocolitica* se ha aislado con frecuencia de aves de corral y alimentos listos para el consumo; y verduras mal cocidas (Sirghani et al., 2018; Modesto et al., 2021).

Y. enterocolitica es una especie heterogénea que se puede dividir en dos subespecies:

-*Y. enterocolitica* subsp. *enterocolitica*

-*Y. enterocolitica* subsp. *palaerctica*.

Esta se ha caracterizado tradicionalmente por biotipificación basada en reacciones bioquímicas y serotipificación. Hay seis biotipos de *Y. enterocolitica* reconocidos 1A, 1B, 2, 3, 4 y 5. *Y. enterocolitica* subsp. *enterocolitica* es biotipo 1B y se considera muy virulenta. *Y. enterocolitica* subsp. *palaerctica* consta de los biotipos 1A, 2, 3, 4 y 5. Los biotipos 2, 3, 4 y 5 se consideran patógenos, siendo los biotipos 2, 3 y 4 las causas más comunes de yersiniosis gastrointestinal humana a nivel mundial. El biotipo 1A es avirulento, comunmente; sin embargo, algunas cepas del biotipo 1A pueden ser causa de síntomas gastrointestinales e infecciones extraintestinales esporádicas (Sirghani et al., 2018; Modesto et al., 2021).

La presencia de una isla de alta patogenicidad (HPI) que codifica el sistema sideróforo de *Yersinia bactina* determina la alta patogenicidad de la infección por cepas de biotipo 1B en el modelo de ratón, mientras que los biotipos 2-5 constituyen linajes patógenos de baja a moderada (Modesto et al., 2021).

La patogenicidad de *Y. enterocolitica* a menudo se asocia con genes de virulencia cromosómica que comprenden el locus de adhesión e invasión (*ail*), Invasin (*inv*), factor de *Yersinia mucoide* (*myf*), elemento sensible al huésped (*hreP*) y toxina estable de *Yersinia* (*yst*) (Modesto et al., 2021).

Hay más de 70 serotipos de *Y. enterocolitica* basados en diferencias en los antígenos de superficie. Se sabe que sólo 11 serotipos causan yersiniosis. Los serotipos asociados con mayor frecuencia a enfermedades humanas son O3; O8; O9 y O5,27 el cuál el O3 es el serotipo más comúnmente identificado en todo el mundo (Modesto et al., 2021) (Sirghani et al., 2018).

La mayoría de las cepas de *Yersinia enterocolitica* se mantienen sensibles a un gran número de antimicrobianos, entre los que se encuentran cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenémicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. La tasa de resistencia a cotrimoxazol es inferior al 2%, y en el caso de las tetraciclinas no supera el 1% (González-Torralba et al., 2018).

Es importante mencionar que en 2004 el 23% de cepas del serotipo O:3 eran resistentes a ácido nalidíxico, y se asocia a la suma de mutaciones en *gyrA* y la expresión de bombas de efflux. En el periodo de 2009-2015 se observó un incremento en la resistencia a ácido nalidíxico, del 13.5% en el período 2009-2011 al 32% en 2012-2015. Por otro lado, la sensibilidad disminuida a ciprofloxacino, se asociaba a una mutación en *gyrA*; todas las cepas eran sensibles a ciprofloxacino según los puntos de 2018 (González-Torralba et al., 2018).

Los mayoristas de la Unión Europea están obligados a tomar muestras de vegetales listos para el consumo para *Escherichia*, *Listeria* y *Salmonella*, pero *Yersinia* permanece continuamente ausente de las pruebas de rutina y su vigilancia de la RAM se produce solo a través de informes *ad hoc* raros (Karlsson et al., 2021).

Un estudio realizado en Suecia por la Agencia Sueca de Salud Pública citado por Karlsson et al., (2021) mostró que *Yersinia enterocolitica* es resistente a cloranfenicol; estreptomycin; sulfametoxazol; ampicilina y eritromicina debido a la adquisición de un transposón llamado Tn 2670. Por otro lado, este mismo estudio encontró un plásmido llamado pYE-tet que dentro de este contiene el gen *tetB* confiriendo también la resistencia a tetraciclinas.

En la tabla 7 se muestran los genes encontrados en *Y. enterocolitica* asociados a la resistencia a antimicrobianos reportados en la literatura.

Tabla 7. Genes asociados a la resistencia a antimicrobianos encontrados en *Y. enterocolitica*.

Genes	Producto	Agente al que confiere resistencia	Referencia
<i>rosA</i>	Expresión de la bomba efflux MFS similar a KefC de <i>E. coli</i>	Péptidos antimicrobianos catiónicos como la polimixina B	(Auda et al., 2020)
<i>rosB</i>			
<i>aadA1</i>	ANT (3'') - aminoglucósido de la familia de la nucleotidiltransferasa AadA1	Aminoglucósidos	(Karlsson et al., 2021)
<i>sul1</i>	Dihidropteroato sintasa resistente a las sulfonamidas Sul1	Sulfonamidas	(Karlsson et al., 2021)
<i>caA1</i>	Acetiltransferasa de cloranfenicol 1	Cloranfenicol	(Karlsson et al., 2021)
<i>tetB</i>	Transportador MFS de salida de tetraciclina Tet (B)	Tetraciclina	(Karlsson et al., 2021)
<i>blaA</i>	Clase A β -lactamasa BlaA	β -Lactámicos	(Karlsson et al., 2021)
<i>vatF</i>	Estreptogramina A O-acetiltransferasa Vat (F)	Estreptogramina	(Karlsson et al., 2021)

Resistencia a antimicrobianos de especies de *Vibrio*.

Vibrio spp. son bacilos Gram negativos ligeramente curvados, altamente móviles, anaerobios facultativos que prosperan en ambientes marinos y estuarinos y en entornos de acuicultura en todo el mundo. Son halotolerantes y alcalófilos. Hay 12 especies de *Vibrio* patógenas para los seres humanos, de las cuales ocho pueden estar asociadas con infecciones del tracto gastrointestinal transmitidas por los alimentos. *V. cholerae* y *V. parahaemolyticus* se encuentran entre los patógenos transmitidos por los alimentos o el agua que se estudian con frecuencia, y hay informes ocasionales de infecciones causadas por *V. alginolyticus* y *V. fluvialis* que se consideran patógenos emergentes. Estas especies de *Vibrio* representan una proporción significativa de las infecciones humanas causadas por el consumo de mariscos crudos o poco cocidos (De Silva et al., 2019).

“Entre los diversos *Vibrio* spp., *V. vulnificus*, *V. parahaemolyticus* y *V. harveyi* representan los patógenos de peces más frecuentes que causan pérdidas económicas sustanciales en las prácticas de acuicultura marina o estuarina” (Sony et al., 2021).

El cólera es causado por *Vibrio cholerae*, fue identificada por Filippo Pacini en 1854 pero no fue del todo reconocido hasta que Robert Koch lo redescubrió en 1883. El cólera es transmitido por agua contaminada de aguas residuales sin tratar. Este patógeno ha causado 7 pandemias a lo largo de la historia del hombre y la primera pandemia moderna (brote mundial) comenzó en 1817 en la India con una mortalidad de aproximadamente 38 por cada 10.000 personas (Coleman, 2018).

El serogrupo O1 *Vibrio cholerae* se ha clasificado en 2 biotipos: clásico y El Tor. Las primeras 6 pandemias fueron ocasionadas por cepas del biotipo clásico, mientras que las cepas El Tor son responsables de la séptima pandemia actual, que inició en 1961 (Lee et al., 2020). Ambos biotipos difieren principalmente en las capacidades hemolíticas, reacciones de aglutinación con eritrocitos y fenotipos de resistencia a la polimixina B presentes en las cepas El Tor (Bhandari et al., 2021).

“Desde la aparición de las cepas de biotipo El Tor, no se han detectado cepas de biotipo clásico entre los aislados clínicos” (Lee et al., 2020).

Las cepas de *V. cholerae* se clasifican en serotipos como O1 (clásica- El Tor) y O139 (Bengala), además de los serogrupos O1 / O139, se denomina colectivamente serogrupos de *V. cholerae* no O1 / O139. *V. cholerae* no O1 / O139 se encuentran en el medio ambiente, especialmente en el agua y los mariscos. Pueden causar gastroenteritis leve, diarrea similar al cólera, sepsis u otras infecciones extraintestinales, pero no causa brotes de cólera. En la última década, las *V. cholerae* no O1 / O139 fueron ignoradas debido a su grado de infección no tan grave como el de *V. cholerae* O1 / O139 (X. Li et al., 2019).

V. vulnificus fue reportado por primera vez en 1976 en los Estados Unidos, donde, a diferencia de otras especies del género *Vibrio*, causaba infecciones extraintestinales en humanos y tenía características bioquímicas que se distinguían de las de otras especies. En 1979, se informó que la infección por *V. vulnificus* conducía a una sepsis primaria o una infección de la herida, lo que lleva al nombre del patógeno (vulni = herida, ficus = hacer) debido a que causa un tipo distinto de lesiones cutáneas (Kang et al., 2020).

V. vulnificus parece haber existido antes de la década de 1970, considerando que se puede encontrar donde quiera que se cumplan sus condiciones de supervivencia. Los casos presuntamente infectados por *V. vulnificus* también se describieron en la antigüedad en los registros de Hipócrates y en el libro “El principio de la cirugía”, publicado en 1801 (Kang et al., 2020).

En 1979, se informó por primera vez en Jeollanam-do, Corea, la infección por *V. vulnificus*. En ese momento, los medios de comunicación informaron acerca de una enfermedad cutánea maligna desconocida en las zonas rurales de Jeollanam-do. El gobierno de Corea envió un equipo de investigación epidemiológica que declaró que la enfermedad era "una dermatitis necrótica maligna no infecciosa, muy probablemente causada por una herida deteriorada por una picadura de insecto de mosquito o sanguijuela". Posteriormente, el Dr. Jung-Soon Koo y el Dr. Yoon-Sup

Jeong informaron de una infección causada por *V. vulnificus* por primera vez en 1982 y en 1983, el Dr. Yeong Pyo Kim y el Dr. Seok Don Park notificaron que la llamada "enfermedad desconocida de la piel" producida en 1979 fue causada por Infección por *V. vulnificus* (Kang et al., 2020).

En 1984 y 1985, Corea informó a sus habitantes de una enfermedad con sintomatología grave como gangrena y ampollas hemorrágicas. Cuando se identificó que la transmisión era por mariscos contaminados, se creó el pánico socioeconómico donde los pescadores y piscicultores se vieron mayormente afectados por la recesión debida a la drástica disminución en el número de clientes (Kang et al., 2020).

En 1995 surgió la primera pandemia en la historia de *Vibrio parahaemolyticus*. Diez años después de su aparición en el sudeste asiático, esta cepa pandémica provocó uno de los peores brotes de diarrea del mundo en Chile, con más de 10.000 casos clínicos (SEGOB et al., 2018).

“Actualmente se clasifica en serotipos basados en la combinación de antígenos somático O y capsular K” (Del Burgo Rabadán & Arias Rodríguez, 2020).

La historia de la cepa pandémica comenzó cuando una nueva cepa de *V. parahaemolyticus* con serovar O3:K6 se observó abundantemente en Calcuta, India, en 1966. De enero de 1994 a agosto de 1996 se analizaron 134 aislamientos y se encontró que la mayoría de los aislamientos obtenidos después de febrero de 1996 tenían un patrón *tdh* + (gen de hemolisina directa termoestable), *trh* - (gen de hemolisina relacionado termoestable), ureasa + y serovar O3: K6 (SEGOB et al., 2018).

En los años 1997, 1998 y 1999 se observaron porcentajes de resistencia que oscilaban entre el 10% y 19%, para ampicilina, tetraciclina y cotrimoxazol, actualmente Ampicilina es el antimicrobiano al que más resistencia se presenta (47%), seguido del Cloranfenicol (19%) y Tetraciclina (16%), mientras que Sulfametoxazol + Trimetoprim presentaba alta sensibilidad (95%), en la actualidad

(2021) *Vibrio* presenta una resistencia del (99.4%) (Bhandari et al., 2021; Cruz Infante et al., 2021).

En la tabla 8 se encuentran los genes asociados a resistencia a antimicrobianos encontrados en *Vibrio spp.* reportados en la literatura.

Tabla 8. Genes asociados a resistencia a antimicrobianos encontradas en especies pertenecientes al género *Vibrio*.

Especie	Genes	Producto	Agente al que confiere resistencia	Referencia
<i>Vibrio harveyi</i>	<i>tet34</i>	Proteína Tet que contiene el dominio de fosforribosiltransferasa resistente a la oxitetraciclina	Oxitetraciclina	(Deng et al., 2019)
	<i>tolC</i>	Proteína del canal de la membrana externa TolC, esta induce la salida de los fármacos.	Aminoglucósidos, gliciliciclina, macrólidos, acriflavina y β -Lactámicos	(Deng et al., 2019)
	<i>dfrA26</i>	Dihidrofolato reductas resistente a la trimetoprim DfrA26	Trimetoprim	(Deng et al., 2019)
	<i>pbp1A</i>	Proteína de unión a penicilina 1a resistente a betalactámicos	β -Lactámicos	(Deng et al., 2019)
	<i>pbp1B</i>	Proteína de unión a penicilina 1b resistente a betalactámicos	β -Lactámicos	(Deng et al., 2019)
	<i>norM</i>	Transportador MATE efflux acoplado a sodio NorM	tigeciclina, estreptomina, kanamicina, ciprofloxacina, norfloxacina	(Deng et al., 2019)
	<i>emrD</i>	Transportador MFS de salida de múltiples fármacos EmrD	Aminoglucósidos	(Deng et al., 2019)
	<i>catB5</i>	Tipo B-5 cloranfenicol O-acetiltransferasa Catb5	Cloranfenicol	(Deng et al., 2019)
	<i>qnrA</i>	Proteína de repetición de pentapéptidos de resistencia a quinolonas QnrA 1	Quinolonas	(Deng et al., 2019)
	<i>tetM</i>	Proteína de protección ribosomal resistente a tetraciclina Tet (M)	Tetraciclinas	(Deng et al., 2019)

	<i>tetB</i>	Transportador MFS de salida de tetraciclina Tet (B).	Tetraciclinas	(Deng et al., 2019)
	<i>qnrS</i>	Proteína de repetición de pentapéptido de resistencia a quinolonas QnrS	Quinolonas	(Deng et al., 2019)
	<i>dfrA17</i>	Dihidrofolato reductasa resistente a la trimetoprim DrA17	Trimetoprim	(Deng et al., 2019)
	<i>sul2</i>	Dihidropteroato sintasa Sul2 resistente a las sulfonamidas	Sulfonamidas	(Deng et al., 2019)
Vibrio parahemolíticus	<i>tetE</i>	Transportador MFS de salida de tetraciclina Tet (E)	Tetraciclinas	(Sony et al., 2021)
	<i>tetB</i>	Transportador MFS de salida de tetraciclina Tet (B)	Tetraciclinas	(Sony et al., 2021)
	<i>tetS</i>	Proteína de protección ribosómica resistente a tetraciclina Tet (s)	Tetraciclinas	(Sony et al., 2021)
Vibrio vulnificus	<i>qnrS</i>	Proteína de repetición de pentapéptidos de resistencia a quinolonas QnrS	Quinolonas	(Sony et al., 2021)
Vibrio cholerae	<i>dfrA6</i>	Dihidrofolato reductasa resistente a la trimetoprim DrA6	Trimetoprim	(Daichi Morita et al., 2020)
	<i>sul1</i>	Dihidropteroato sintasa sul1 resistente a las sulfonamidas	Sulfonamidas	(Daichi Morita et al., 2020)
	<i>sul2</i>	Dihidropteroato sintasa sul2 resistente a las sulfonamidas	Sulfonamidas	(Daichi Morita et al., 2020)
	<i>tetA</i>	Transportador MFS de salida de tetraciclina Tet (A)	Tetraciclinas	(Daichi Morita et al., 2020)
	<i>floR</i>	Transportador MFS de salida de cloranfenicol / florfenicol FloR	Cloranfenicol	(Daichi Morita et al., 2020)
	<i>mphA</i>	Mph (A) familia macrolido 2'-fosfotransferasa	Macrólidos	(Daichi Morita et al., 2020)
	<i>dfrA15</i>	Dihidrofolato reductasa resistente a la trimetoprim DfrA15	Trimetoprim	(Daichi Morita et al., 2020)

Resistencia a antimicrobianos de especies de *Shigella*.

Shigella son bacilos Gram negativos, inmóviles, no formadores de esporas, no encapsulados, anaeróbico facultativo (Cheney, 2020a). El género *Shigella* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*, tribu *Escherichia* (Duarte et al., 2021a).

No decarboxilan lisina ni fermentan lactosa dentro de las 48 horas. Se requieren métodos de enriquecimiento especiales para una detección exitosa de *Shigella* en alimentos, ya que esta bacteria puede hallarse presente en bajo número o en un estado fisiológico debilitado. El género está dividido en cuatro serogrupos: A o *Shigella dysenteriae*, incluye 15 serotipos; B o *Shigella flexneri*, incluye 8 serotipos, C o *Shigella boydii* con 20 serotipos; y D o *Shigella sonnei*, que contiene un único serotipo, que se puede presentar de dos formas, la forma I (lisa) y la forma II (rugosa) (Anselmo et al., 2020).

Otras *Shigella* spp. que fueron nombrados en la primera mitad del siglo XX se han trasladado a otros géneros (por ejemplo, *Shigella galinarum* ahora es *Salmonella galinarum*), o se han incluido en una de las cuatro especies reconocidas, por ejemplo, *S. ambigua* ahora es *S. dysenteriae* tipo II (Cheney, 2020a).

Shigella que causa disentería bacilar (shigelosis) en humanos y otros primates. Esta fue descrita en los papiros de Ebers 2000 años antes de nuestra era (a.n.e) por Hipócrates, Padre de la Medicina, en el siglo V a.n.e. *Shigella* recibió su nombre de Kiyoshi Shiga, un médico y bacteriólogo japonés, que aisló por primera vez *S. dysenteriae* en 1896. En la década de 1890 fue reconocida como agente etiológico de la disentería bacilar y fue adoptada como género en la década de 1950, con cuatro especies reconocidas: *Shigella dysenteriae* (*S. dysenteriae*), *Shigella flexneri* (*S. flexneri*), descrita por Flexner en 1900, *Shigella sonnei* (*S. sonnei*), descrita por Sonne en 1915 y *Shigella boydii* (*S. boydii*), descrita por Boyd en 1938. En la actualidad se reconoce a la shigelosis por la presencia de espasmos abdominales, diarrea, fiebre y heces sanguinolentas (Cheney, 2020; Duarte et al., 2021).

La transmisión de *Shigella spp.* puede ocurrir indistintamente por consumo de alimentos crudos o procesados de cualquier origen. Por lo general, la transmisión de patógenos a los alimentos RTE (Alimentos listos para consumir) se considera como el principal factor de contaminación de los alimentos. Un número de alimentos crudos o no cocidos han sido vinculados a brotes de shigelosis incluyendo lechuga, perejil, ensalada de legumbres, bocadillos fritos, ensalada de papas, ensalada de tofú, ensalada de huevos, hamburguesas, tomates y ostras (Duarte et al., 2021a).

Las ensaladas RTE, contienen hortalizas que son troceadas, aumentando la superficie específica de contacto entre los nutrientes y agua con la microbiota presente. Este alimento generalmente se expende en envases de material plástico cubiertos con un film plástico que, da como resultado, una cámara húmeda que proporciona las condiciones óptimas de multiplicación microbiana, aún bajo refrigeración debido a que dicha microbiota de acompañamiento mayoritariamente se caracteriza por ser psicrófila (Saima et al., 2018).

Sabiendo la información anterior Saima et al., (2018) analizó 50 ensaladas y detectó que en 16 muestras (32%) habitaba *Shigella* siendo *S. flexneri* la que prevaleció. Este compara sus resultados con los obtenidos por otros investigadores quienes coincidieron con la misma especie en India, Egipto, Irán, Bangladesh, Pakistán, China, Indonesia y Vietnam.

Las infecciones por *Shigella spp* casi siempre están limitadas al tubo digestivo; la invasión de la circulación sanguínea es poco frecuente. *Shigella* es muy transmisible, la dosis infecciosa es del orden de 10^3 microorganismos.

Se han observado brotes de infección producida por cepas resistentes a azitromicina y a cefalosporinas de tercera generación.

Baca Carlos y colaboradores, en 2013, Perú, no encontraron resistencia de *Shigella* al ciprofloxacino, al ácido nalidíxico y al aztreonam discrepando con Duarte

y colaboradores en algunos resultados como la resistencia para ácido nalidíxico que fueron altos (84%), pero coincide en el caso de ciprofloxacino (Duarte et al., 2021a).

Merino Luis y colaboradores, realizaron un estudio en el nordeste argentino acerca de la resistencia a antimicrobianos de *Shigella spp* entre 1998 y 2002. Este estudio mostró que el 37.9% de las cepas aisladas de *shigella* eran resistentes a ampicilina, así como a tetraciclina (6.9%); Trimetoprim/sulfametoxazol (59.2%); Cloranfenicol (6.9%); Cefalotina (6.9%); Gentamicina (6.8%); Furazolidona (6.8%); Fosmomicina (5.8%); Colistina (3.4%); ácido nalidíxico (3.4%); Neomicina (1.9%) y ciprofloxacina (0.0%).

Por otra parte, (Terry et al., 2018) realizó un estudio para analizar la resistencia a antimicrobianos más reciente y obtuvo que había una resistencia de ampicilina (72.1%), Trimetoprim (80.0%); Tetraciclinas (48.1%); Cloranfenicol (33.7%); y el 57.7% de las cepas mostró una susceptibilidad reducida a ciprofloxacino.

Estos resultados de diferentes años, al compararse, muestran evolución de la resistencia a algunos antimicrobianos en las especies de *Shigella*. Los siguientes porcentajes corresponden a la confrontación de resultados; 34.2%, 41.2%, 26.8% para Ampicilina, Tetraciclinas y Cloranfenicol, respectivamente. Si bien ambos estudios utilizan Trimetoprim, Merino, lo usa en una combinación de antimicrobianos, de manera que no se puede comparar, debido a no ser la misma fórmula analizada pero si se puede suponer un incremento por la adquisición de genes de resistencia a trimetoprim que más adelante se exponen.

Estos porcentajes resultan ser muy altos en virtud a una probable adquisición de genes de resistencia a antimicrobianos.

Mutaciones correspondientes a las especies de *Shigella*, mostradas en la tabla 9.

Tabla 9. Genes asociadas a la resistencia a antimicrobianos encontrados en especies pertenecientes al género *Shigella*.

Genes	Producto	Agente al que confiere resistencia	Referencia
<i>strA</i>	Estreptomicina adenililtransferasa <i>StrA</i>	Estreptomicina	(Terry et al., 2018)
<i>strB</i>	Estreptomicina adenililtransferasa <i>StrB</i>	Estreptomicina	
<i>aadA1b</i>	ANT (3 ") - la familia de aminoglucósidos nucleotidiltransferasa <i>AadA1b</i>	Aminoglucósidos	
<i>aadA5</i>	ANT (3 ") - la familia de aminoglucósidos nucleotidiltransferasa <i>AadA5</i>	Aminoglucósidos	
<i>blaTEM-1</i>	β -lactamasa de espectro extendido clase A <i>TEM-1</i>	β -Lactámicos	
<i>blaTEM-117</i>	β -lactamasa de espectro extendido clase A <i>TEM-117</i>	β -Lactámicos	
<i>blaTEM-191</i>	Clase A β -lactamasa <i>TEM-191</i>	β -Lactámicos	
<i>blaOXA-1</i>	Oxacilina-hidrolizante clase D beta-lactamasa <i>OXA-1</i>	β -Lactámicos	
<i>blaOxa-4</i>	β -lactamasa de clase D que hidroliza oxacilina de la familia <i>OXA-4</i>	β -Lactámicos	
<i>blaOXA-33</i>	β -lactamasa de espectro extendido de clase D hidrolizante de oxacilina de la familia <i>OXA-10 OXA-35</i>	β -Lactámicos	
<i>blaOA-129</i>	β -lactamasa de clase D de la familia <i>OXA-5 OXA-129</i>	β -Lactámicos	
<i>blaCTX-M-15</i>	Clase A de β -lactamasa de espectro extendido <i>CTX-M-15</i>	β -Lactámicos	
<i>blaCMY-4</i>	Clase C β -lactamasa <i>CMY-4</i>	β -Lactámicos	
<i>sul1</i>	Dihidropteroato sintasa resistente a las sulfonamidas <i>Sul1</i>	Sulfonamidas	
<i>sul2</i>	Dihidropteroato sintasa resistente a las sulfonamidas <i>Sul2</i>	Sulfonamidas	
<i>dfrA1</i>	Dihidrofolato reductasa resistente a trimetoprima <i>DfrA1</i>	Trimetoprim	
<i>dfrA7</i>	Dihidrofolato reductasa resistente a la trimetoprima <i>DfrA7</i>	Trimetoprim	
<i>dfrA21</i>	Dihidrofolato reductasa resistente a la trimetoprima <i>DfrA21</i>	Trimetoprim	

<i>dfrA14</i>	Dihidrofolato reductasa resistente a la trimetoprima <i>DfrA14</i>	Trimetoprim	
<i>dfrA17</i>	Dihidrofolato reductasa resistente a la trimetoprim <i>DrA17</i>	Trimetoprim	
<i>catA1</i>	Tipo A-1 cloranfenicol O-acetiltransferasa <i>CatA1</i>	Cloranfenicol	
<i>qnrS</i>	Proteína de repetición de pentapéptidos de resistencia a quinolonas QnrS1	Quinolonas	
<i>tetA</i>	Transportador MFS de salida de tetraciclina Tet (A)	Tetraciclinas	
Mutación	Producto	Agente al que confiere resistencia	Referencia
S83L	Mutación en GyrA en la zona determinante de resistencia a quinolonas	Quinolonas	(Terry et al., 2018)
D87Y			
D87G			
S83A			

Resistencia a antimicrobianos de especies de *Listeria*.

Listeria spp. son bacilos Gram positivos, anaerobios facultativos, no formador de esporas, con bajo contenido de G + C y móviles a 10-25°C. Se han identificado veintiún especies del género entre ellas: *L. innocua*; *L. welshimeri*; *L. seeligeri*; *L. rocourtii*; *L. marthii*; *L. grayi*; *L. flesichmannii*; *L. weihenstephanensis*; *L. ivanovii* y *L. monocytogenes*. Entre estas especies, *Listeria monocytogenes* se ha conocido como el principal agente causante de la listeriosis en humanos y otros mamíferos desde la década de 1920, por otro lado, *L. ivanovii* es un patógeno animal y rara vez infecta a los seres humanos. *L. monocytogenes* fue aislada el año 1926 como microorganismo responsable de la mononucleosis en conejos y cerdos de Guinea y se le puso ese nombre en honor a Joseph Lister.

Se ha demostrado que las especies de *Listeria spp.* pueden ser aisladas de diferentes ambientes, incluyendo vegetación, suelo, agua y animales. La tasa general de la listeriosis en humanos es baja, pero puede ser letal para grupos de alto riesgo como mujeres embarazadas; recién nacidos; personas de edad avanzada; personas con enfermedades subyacentes graves como inmunosupresión, trasplantes de órganos y pacientes sometidos a tratamiento para el cáncer, o SIDA (Nuñez Montero et al., 2019; Sanlibaba et al., 2020).

Es difícil controlar la contaminación por *L. monocytogenes* ya que puede crecer a temperatura de refrigeración, bajos niveles de oxígeno, alta concentración de sal (20% p / v), valores amplios de pH (rango de 4.3 a 9.6), bajo contenido de agua y condiciones hipóxicas (Sanlibaba et al., 2020)

Este patógeno también puede sobrevivir en alimentos envasados al vacío y atmósferas modificadas. *L. monocytogenes* se encuentra en el medio ambiente como suelo, heces de algunos animales y en agua no tratada. Por lo tanto, puede contaminar fácilmente los alimentos de origen animal como vegetal (Sanlibaba et al., 2020).

L. monocytogenes se encuentra comúnmente en entornos de procesamiento de alimentos; en alimentos RTE; leche y productos lácteos; carne y sus productos; verduras crudas sin lavar; productos del mar y productos avícolas. La carne cruda, puede contaminarse con *L. monocytogenes* ya sea ambientalmente; durante el envío o en el almacenamiento prolongado, especialmente a una temperatura de almacenado mayor a 4°C. Además, la manipulación de carnes crudas en el comercio minorista también transmite *L. monocytogenes* a carnes crudas principalmente a través del corte, pesaje y envasado. *L. monocytogenes* es motivo de especial preocupación porque los alimentos procesados se contaminan fácilmente con alimentos crudos en el entorno de procesamiento o en los hogares (Sanlibaba et al., 2020).

La listeriosis presenta una distribución a nivel mundial y se le atribuyen a sus características; se han reportado brotes epidemiológicos en Estados Unidos, y en la Unión Europea en donde se reportaron brotes en 23 países a finales del siglo XX. Entre los años 2015 y 2016, Estados Unidos y Canadá reportaron brotes de *L. monocytogenes* originados por el consumo de vegetales y alimentos frescos (Cáceres et al., 2017a).

En 1996, Rota informó acerca de la resistencia a los antimicrobianos de *Listeria* aislado de queso y carne de cerdo. Posteriormente, diferentes estudios de distintos lugares demostraron la prevalencia de resistencia a antibióticos en *Listeria spp.* reportando cifras desde el 0.6% hasta 59% dependiendo de las fuentes de las que se aislaron. Recientemente, Byren et al. (2016) demostró que el 50% de *Listeria spp.* aislados de vegetales, eran resistentes a penicilina G y la tetraciclina. Además, Abdollahzadeh en 2016, encontró altos niveles de resistencia de *L. monocytogenes* a ampicilina, cefotaxima y penicilina entre los aislados clínicos y de mariscos, mostraron que el porcentaje de resistencia a cefotaxima fue del 100% (Shamloo et al., 2019a).

La diversidad de los orígenes de *Listeria monocytogenes* resistente a antimicrobianos desde su descubrimiento se puede resumir en la tabla 10.

Tabla 10. Frecuencia de resistencia a antibióticos entre *Listeria monocytogenes* aislada de alimentos y entornos de producción de alimentos (Shamloo et al., 2019b).

Antibióticos	Fuentes aisladas de	Referencias	Año
Amikacina	Alimentos a base de lácteos	Njagi y col.	2009
Ampicilina	Carnes al por menor		2001
	Cepas de tipo <i>Listeria monocytogenes</i>		2004
	Entorno de la granja lechera		2005
	Productos de carne	Yucel y col.	2005
	Alimentos a base de lácteos		2009
	Carne de pavo	Aras y col.	2015
	Entorno de mercado de pescado al aire libre		2015
Bacitracina	Bisonte	Li y col.	2007
Cefotaxima	Queso, salchicha de cerdo		1996
	Bisonte		2007
Cefoxitina	Queso, salchicha de cerdo		1996
Ceftazidima	Entorno de mercado de pescado al aire libre		2015
Ceftriaxona	Planta procesadora		2008
	Cueros, cadáveres de bovinos		Wieczorek y col.

Cefalosporina C	Entorno de la granja lechera		2005
Cefalotina	Col, medio ambiente	Prazak y col.	2002
	Productos de carne	Yucel y col.	2005
	Carne de pavo	Aras y col.	2015
	Entorno de mercado de pescado al aire libre		2015
Cloranfenicol	Salchicha de puerco	Aras y col.	1996
	Queso, salchicha de cerdo		1996
	Entorno de la granja lechera		2005
	Productos de carne	Yücel y col.	2005
	Carne de ave	Miranda y col.	2008
	Alimentos a base de lácteos		2009
Ciproflaxina	Repollo	Prazak y col.	2002
	Productos alimenticios y entorno de procesamiento		2009
	Carne de ave	Alonso-Hernando et al.	2012
Clindamicina	Salchicha de puerco		1996
	Repollo, agua, medio ambiente	Prazak y col.	2002
	Canales de aves de corral	Antunes y col.	2002
	Canales de aves de corral	Antunes y col.	2002
	Repollo, agua	Prazak y col.	2002
	Aislamientos clínicos	Safdar y Armstrong	2003
	Carne de ave	Miranda y col.	2008

	Carne de ave	Miranda y col.	2008
	Alimentos a base de lácteos	Miranda y col.	2009
	Superficie (planta de procesamiento de carne de res)	Granier y col.	2011
	Lodos, lodos activados	Granier y col.	2011
	Cueros, cadáveres de bovinos	Wieczorek y col.	2012
	Carne de pavo	Aras y col.	2015
	Entorno de mercado de pescado al aire libre		2015
Florfenicol	Entorno de la granja lechera	Aras y col.	2005
Fosfomicina	Bisonte	Li y col.	2007
Gentamicina	Ambiente	Prazak y col.	2002
	Alimentos a base de lácteos		2009
	Carne de ave	Alonso-Hernando	2012
	Cueros, cadáveres de bovinos	Wieczorek	2012
	carne de pavo	Aras y col.	2015
Kanamicina	Productos de carne	Yucel y col.	2005

Linezolid	Productos alimenticios y entorno de procesamiento	Conter y col.	2009
Linomicina	Bisonte	Li y col.	2007
Meticilina	Carne de pavo	Aras y col.	2015
Ácido nalidíxico	Productos de carne	Yucel y col.	2005
Nitrofurantoína	Repollo, agua	Prazak y col.	2002
Oxacilina	Repollo, agua, medio ambiente,	Prazak y col.	2002
	Bisonte	Li y col.	2007
	Alimentos a base de lácteos	Li y col.	2007
	Cueros, cadáveres de bovinos	Wieczorek y col.	2012
Penicilina	Repollo, agua, medio ambiente	Prazak y col.	2002
	Entorno de la granja lechera	Prazak y col.	2005
	Alimentos a base de lácteos	Harakeh y col.	2009
	Entorno de mercado de pescado al aire libre		2015
	Listo para comer verduras		2015

Rifampicina	Entorno de la granja lechera	Harakeh y col.	2005
	Ambiente	Conter y col.	2009
	Productos alimenticios y procesamiento	Conter y col.	2009
	Carne de ave	Alonso-Hernando	2012
Rifampicina	Repollo, agua	Prazak y col.	2002
	Entorno de la granja lechera	Prazak y col.	2005
Estreptomicina	Repollo, agua	Prazak y col.	2002
	Canales de aves de corral	Antunes y col.	2002
	Entorno de la granja lechera		2005
	Entorno de mercado de pescado al aire libre		2015
Tetraciclina	Salchicha de puerco	Antunes y col.	1996
	Alimentos de venta al público		2001
	Col, medio ambiente	Prazak y col.	2002
	Entorno de la granja lechera		2005
	Orígenes humanos y alimentarios	Bertrand y col.	2005
	Productos alimenticios y entorno de procesamiento	Conter y col.	2009
	Alimentos a base de lácteos		2009
	Carnes crudas y alimentos de venta al público	Pesavento y col.	2010

	Carrillera de cerdo, superficie (plantas de procesamiento de carne)	Granier y col.	2011
	Pollo crudo y pollo RTE		2011
	Cueros, cadáveres de bovinos	Wieczorek y col.	2012
	Patos	Adzitey et al.	2013
	Entorno de mercado de pescado al aire libre		2015
Tobramicina	Salchicha de puerco	Adzitey et al.	1996
	Col, medio ambiente	Prazak y col.	2002
Trimetoprim-sulfametoxazol	Repollo, agua	Prazak y col.	2002
	Entorno de la granja lechera		2005
	Productos de carne	Yucel y col.	2005
	Alimentos a base de lácteos		2009
	Carne de ave	Miranda y col.	2009
	Entorno de mercado de pescado al aire libre		2015
Vancomicina	Alimentos a base de lácteos	Miranda y col.	2009
	Productos alimenticios y procesamiento	Conter y col.	2009
	Carnes crudas y alimentos de venta al público	Pesavento y col.	2010
	Ambiente		2010
	Entorno de mercado de pescado al aire libre		2015

La diversidad de alimentos y procesos de fabricación de alimentos donde se han reportado *Listeria monocytogenes*, comprueba la fácil contaminación de este patógeno en los alimentos.

Cáceres et al., (2017b) analizó los perfiles de sensibilidad de *Listeria spp.* y *Listeria monocytogenes* dando resultados, ubicados en la tabla 11, de alta sensibilidad a antimicrobianos por lo que son resultados completamente opuestos a los mencionados por (Shamloo et al., 2019a).

Tabla 11. Perfil de sensibilidad de *Listeria monocytogenes* y *Listeria spp.* a los antibióticos probados por la técnica de difusión en discos (Cáceres et al., 2017b).

ANTIBIÓTICO	($\mu\text{g/ml}$)			CEPAS SENSIBLES (%)	
	R	I	S	<i>L. MONOCYTOGENES</i>	<i>LISTERIA SPP.</i>
Ampicilina	--	--	≤ 2	100	100
Ciprofloxacina	≥ 4	2	≤ 1	86	100
Clindamicina	≥ 4	1-2	$\leq 0,5$	0	0
Eritomicina	≥ 8	1-4	$\leq 0,5$	80	100
Gentamicina	≥ 4	2	≤ 1	90	97
Trimetoprim-sulfametoxazol	≥ 4	0,6-3,9	$\leq 0,5$	87	83
Penicilina	--	--	≤ 2	100	100
Tetraciclina	≥ 16	8	≤ 4	90	100
Vancomicina	≥ 4	2	≤ 1	100	100

R: resistencia; I: intermedio; S: sensibilidad

(Baquero et al., 2020) menciona que *L. monocytogenes* es un organismo que mantiene la susceptibilidad a los antimicrobianos utilizados en las infecciones causadas por esta. Además, menciona que los patógenos humanos de los últimos 50 años, *Brucella melitensis*, *Francisella tularensis*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis* y *Mycoplasma pneumonia* han mantenido un perfil de susceptibilidad antimicrobiano esencialmente estable, lo que hace posible el tratamiento en ausencia de pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos. Sin embargo, muchos de estos patógenos están muy restringidos por el huésped, con frecuencia tienen un estilo de vida

intracelular y, a excepción de *Legionella* y *Francisella*, son raras en el medio ambiente. *L. monocytogenes* está muy extendida en la naturaleza y esta presencia podría facilitar la adquisición externa de genes de resistencia; sin embargo, esto no ha ocurrido, a lo que el autor sugiere algún impedimento ecológico o genético frena el proceso. De igual manera, menciona que muchas otras publicaciones, en su mayoría originadas en el campo de la microbiología de los alimentos en países de ingresos medianos bajos, informan tasas inesperadamente altas de resistencia a los antibióticos en *L. monocytogenes*, son difíciles de juzgar y deben tratarse con precaución. A lo que recomienda repetir la prueba (Baquero et al., 2020; Yan et al., 2019; Olaimat et al., 2018).

Se ha informado que *L. monocytogenes* utilizó la conjugación como estrategia principal para adquirir resistencia a los antimicrobianos. Los *enterococos* y *estreptococos* representan los principales reservorios de genes de resistencia para *L. monocytogenes* (Olaimat et al., 2018). Se ha descrito la adquisición del trasposón Tn6188 que codifica para QacH.

Los Genes asociados a la resistencia a antimicrobianos reportados en *Listeria monocytogenes* se encuentran en la tabla 12.

Tabla 12. Genes asociados a la resistencia a antimicrobianos encontrados en *L. monocytogenes*.

Genes	Producto	Agente al que confiere resistencia	Referencia
<i>qacH</i>	Transportador SMR de salida de compuesto de amonio cuaternario de la familia Qac-pB8	Compuestos de amonio cuaternario	(Olaimat et al., 2018)
<i>tetS</i>	Proteína de protección ribosómica resistente a tetraciclina Tet (s)	Tetraciclinas	(Olaimat et al., 2018)
<i>tetM</i>	Proteína de protección ribosomal resistente a tetraciclina Tet (M)	Tetraciclinas	(Olaimat et al., 2018)
<i>tetL</i>	Transportador MFS de salida de tetraciclina Tet (L)	Tetraciclinas	(Olaimat et al., 2018)

<i>floR</i>	Transportador MFS de salida de cloranfenicol / florfenicol FloR	Cloranfenicol	(Olaïmat et al., 2018)
<i>penA</i>	Beta-lactamasa de clase A de la familia PenA	β -Lactámicos	(Olaïmat et al., 2018)
<i>strA</i>	Estreptomicina adenililtransferasa StrA	Estreptomicina	(Olaïmat et al., 2018)
<i>tetA</i>	Transportador MFS de salida de tetraciclina Tet (A)	Tetraciclinas	(Olaïmat et al., 2018)
<i>sul1</i>	Dihidropteroato sintasa resistente a las sulfonamidas Sul1	Sulfonamidas	(Olaïmat et al., 2018)
<i>ermB</i>	RNAr 23S (adenina (2058) -N (6)) - metiltransferasa Erm (B)	Aminoglucósidos	(Olaïmat et al., 2018)
<i>dfrD</i>	Dihidrofolato reductasa resistente a trimetoprim DfrD	Trimetoprim	(Olaïmat et al., 2018)
<i>mecC</i>	Peptidoglicano transpeptidasa resistente a betalactámicos de la familia PBP2a MecC	β -Lactámicos	(Olaïmat et al., 2018)
<i>fosX</i>	Glutación transferasa de resistencia a fosfomicina de la familia FosG / FosC	Fosfomicina	(Olaïmat et al., 2018)

Resistencia a antimicrobianos en Enterococos.

Los Enterococos son bacterias ácido-lácticas; cocos Gram positivos; no esporulados; catalasa negativos; anaerobios aerotolerantes; su temperatura óptima de crecimiento son 37°C; son células esféricas y ovoides con un tamaño de entre 0.6-2.0 μm de ancho y 0.6-2.5 μm de largo que se agrupan en parejas o en cadenas cortas; que se pueden comportar como patógenas, comensales, o incluso como simbióticas en el tracto gastrointestinal, pero son microorganismos ubicuos en muchos ambientes (Núñez Martínez & Conchello M., 2020).

Muchas de las cepas de *Enterococcus spp* son empleadas para producción de alimentos por su capacidad para producir diversos tipos de sustancias con acción antimicrobiana como ácido láctico, peróxido de hidrógeno y bacteriocinas, en algunos casos denominadas enterocinas, al ser generadas por los enterococos.

La producción de bacteriocinas es aplicable en la conservación de una amplia variedad de productos alimenticios y actualmente está siendo valorado su carácter probiótico y como una alternativa de lucha frente a la resistencia antimicrobiana emergente. Cabe destacar que, estos microorganismos son utilizados como indicadores de contaminación fecal para la evaluación de los estándares higiénicos en la cadena alimentaria, especialmente en agua (Núñez Martínez & Conchello M., 2020).

El término "entérocoque" fue utilizado en 1899 por Thiercelin, cuando describió la capacidad de volverse patógenas de las bacterias comensales intestinales. Las similitudes morfológicas y bioquímicas de los enterococos se les consideraron parte del género *Streptococcus* y se clasificaron como estreptococos del grupo D hasta mediados de la década de 1980. Se identificaron cuatro ramas separadas de estreptococos; los estreptococos piógenos; los estreptococos viridans; los estreptococos lácticos y el enterococo. El término "enterococo" fue utilizado para

denotar la posición para los cocos Gram-positivos aislados del intestino / heces en lugar de un grupo monofilético. Kalina, en 1970, basada en sus características, propuso que los llamados estreptococos entéricos deberían colocarse en un género propio, el *Enterococcus*. Fue hasta 1984 la propuesta formal del género *Enterococcus*, y apareció como un género correctamente reconocido separado de los estreptococos en una adición editorial a la edición de 1986 de *Bergey's Manual de Bacteriología Sistemática* (García Solache & Rice, 2019).

Entre 1960 y 1970, Mundt y colaboradores exploraron una variedad de ambientes y encontraron a los enterococos en el tracto gastrointestinal y en las muestras de las heces de un 71.3% de mamíferos, un 85% de reptiles, un 31.8% de pájaros y un 53% de insectos. Este patrón generalizado de colonización sugiere que desde al menos el período Devónico temprano hace 412 millones de años (tiempo del último antepasado común de mamíferos, reptiles, aves e insectos), los enterococos han sido miembros de microbiomas intestinales, lo que probablemente los coloca entre los primeros miembros de la microbiota del tracto gastrointestinal (Núñez Martínez & Conchello M., 2020).

El género *Enterococcus* tiene hasta la fecha 58 especies descritas con publicaciones válidas y las especies más frecuentes en el intestino humano son *E. faecalis* y *E. faecium*. La proporción de éstas varía dependiendo de la región geográfica, lo que hace suponer la influencia de la dieta y de otros factores ambientales en la presencia de tales microorganismos en el intestino. En el ámbito hospitalario la presencia de brotes de *E. faecalis* representa entre 60% y 90% de los aislamientos clínicos de enterococos. Mientras que *E. faecium* es la segunda especie aislada con mayor frecuencia, representando el 5% al 16% de los aislamientos clínicos. Durante las últimas dos décadas, la segunda ola ha comenzado con *E. faecium*, que es mucho más resistente a la vancomicina (VRE, enterococos resistentes a vancomicina), ampicilina (ARE, enterococos resistentes a ampicilina) y altos niveles de aminoglucósidos (HLAR, por sus siglas en inglés) que *E. faecalis* (Marcos Martín, 2020; García Solache & Rice, 2019).

E. faecium y *E. faecalis* un genoma notablemente plástico permite que estas dos especies adquieran fácilmente resistencia a otros antimicrobianos, como la resistencia a los aminoglucósidos de alto nivel, la resistencia a la ampicilina de alto nivel y la resistencia a la vancomicina, ya sea por mutación o por transferencia horizontal de elementos genéticos que confieren determinantes de resistencia (García Solache & Rice, 2019).

En la figura 15, se describe la cronología de eventos relevantes en la historia de los enterococos como patógenos humanos (rectángulos azules), aparición de resistencia a antibióticos (rectángulos verdes) y debut clínico antibiótico (rectángulos rojos). La línea de tiempo comienza con la descripción formal de enterococos putativos. La línea de tiempo continúa a 1964 con la primera descripción de la transferencia de resistencia al cloranfenicol, solo 15 años después de su introducción clínica. Lo mismo pasó con los aminoglucósidos y glicopéptidos. A finales de la década de 1980, la prevalencia de *E. faecium* resistente a la vancomicina ha ido en aumento, al igual que el porcentaje general de HAI enterocócicas. La resistencia a los antibióticos introducidos más recientemente, linezolid y daptomicina, surgió rápidamente después de su introducción clínica, pero la mayoría de los enterococos siguen siendo susceptibles (García Solache & Rice, 2019).

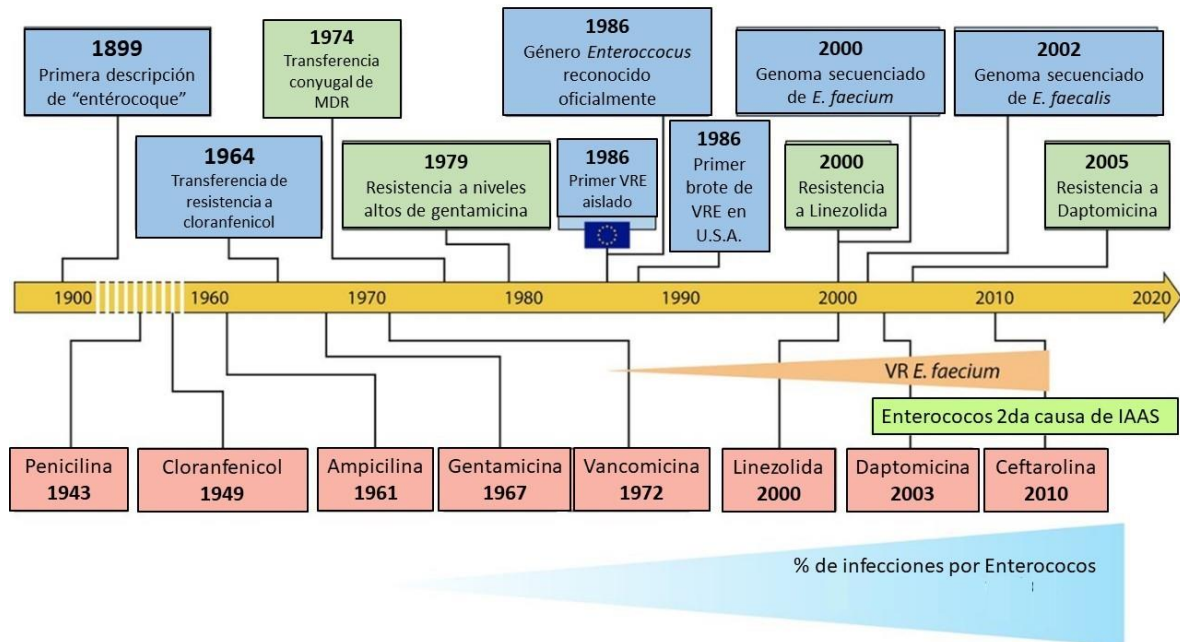


Figura 15. Línea temporal de Enterococcus (García-Solache & Rice, 2019).

Genes que confieren resistencia a antimicrobianos encontrados en Enterococcus, presentados en la tabla 13.

Tabla 13. Genes asociados a resistencia a antimicrobianos encontrados en Enterococcus.

Genes	Producto	Agente al que confiere resistencia	Referencia
vanA	D-alanina - (R) -lactato ligasa VanA	Vancomicina	(Núñez Martínez & Conchello M., 2020)
vanB	D-alanina - (R) -lactato ligasa VanB		(Núñez Martínez & Conchello M., 2020)
vanD	D-alanina - (R) -lactato ligasa VanD		(Núñez Martínez & Conchello M., 2020)
vanE	D-alanina - D-serina ligasa VanE		(Núñez Martínez & Conchello M., 2020)

vanG	D-alanina - D-serina ligasa VanG		(Núñez Martínez & Conchello M., 2020)
vanL	D-alanina - D-serina ligasa VanL		(Núñez Martínez & Conchello M., 2020)
vanM	D-alanina - (R) -lactato ligasa VanM		(Núñez Martínez & Conchello M., 2020)
vanN	D-alanina - D-serina ligasa VanN		(Núñez Martínez & Conchello M., 2020)
ermA	rRNA 23S (adenina (2058) -N (6)) - metiltransferasa Erm (A)	Aminoglucósidos	(Núñez Martínez & Conchello M., 2020)
ermA	rRNA 23S (adenina (2058) -N (6)) - metiltransferasa Erm (B)	Aminoglucósidos	(Núñez Martínez & Conchello M., 2020; García Solache & Rice, 2019)
msrC	Proteína de protección ribosómica tipo ABC-F Msr (C)	Antimicrobianos dirigidos a inhibir la síntesis de proteínas como las tetraciclinas	(Núñez Martínez & Conchello M., 2020)
tetL	Transportador MFS de salida de tetraciclina Tet (L)	Tetraciclinas	(Núñez Martínez & Conchello M., 2020; García Solache & Rice, 2019)
tetM	Proteína de protección ribosomal resistente a tetraciclina Tet (M)	Antimicrobianos dirigidos a inhibir la síntesis de proteínas como las tetraciclinas	(Núñez Martínez & Conchello M., 2020; García Solache & Rice, 2019)
tetO	Proteína de protección ribosomal resistente a tetraciclina Tet (O)	antimicrobianos dirigidos a inhibir la síntesis de proteínas como las tetraciclinas	(Núñez Martínez & Conchello M., 2020)
aac(6')-le-aph(2'')	AAC bifuncional (6') - familia aminoglucósido N-acetiltransferasa / APH (2' ') familia aminoglucósido O-fosfotransferasa	Aminoglucósidos	(Amini et al., 2018)

<i>pbp4</i>	D-alanil-D-alanina carboxipeptidasa	β -Lactámicos	(García Solache & Rice, 2019)
<i>cat</i>	acetiltransferasa de cloranfenicol 1	Cloranfenicol	(García Solache & Rice, 2019)
<i>lsa</i>	Proteína de protección ribosómica tipo ABC-F Lsa (A)	Antimicrobianos dirigidos a inhibir la síntesis de proteínas como las tetraciclinas	(García Solache & Rice, 2019)
<i>parC</i>	Mutación en DNA topoisomerasa IV subunidad A ParC	Quinolonas	(García Solache & Rice, 2019)
<i>cfr</i>	23S rRNA (adenine(2503)-C(8))-metiltransferasa Cfr	Oxazolidinonas	(García Solache & Rice, 2019)
<i>ant6</i>	Aminoglucósido nucleotidiltransferasa ANT (6) -Ia	Estreptomina	(García Solache & Rice, 2019)

Resistencia a antimicrobianos de *C. difficile*.

Clostridium difficile (*C. difficile*) es un bacilo anaerobio Gram positivo, formador de esporas, se distribuye ampliamente en el tracto intestinal de humanos, animales y en el medio ambiente. A finales del siglo XX, la incidencia de infección por *Clostridium difficile* (ICD) aumentó notablemente. Actualmente, la ICD se ha convertido en una de las infecciones nosocomiales más importantes, que afecta a todas las salas del hospital (Czepiel et al., 2019; Álvarez-Hernández et al., 2018).

No se ha demostrado que la infección por *Clostridium difficile* en humanos se transmita directamente de los animales, los alimentos o el medio ambiente. Sin embargo, diferentes autores han encontrado que *Clostridium difficile* se encuentra en muchos de alimentos, incluyendo carne, leche cruda, verduras y mariscos, apoyando la teoría de que los alimentos contaminados con esporas podrían estar contribuyendo a la exposición y transmisión de *Clostridium difficile* (Pal & Bulcha, 2021). Incluso en Turquía, se encuentra por debajo del 2% en carne (Ersöz & Coşansu, 2018).

Los primeros estudios anatomopatológicos de colitis pseudomembranosa CPM fueron realizados por Finney, quien en 1893 reportó cambios pseudomembranosos en el tracto intestinal de un paciente de 22 años de edad postoperado.

En 1935, Hall y O'Toole aislaron un nuevo microorganismo en las heces de recién nacidos; se le consideró como parte de la microbiota normal y se le otorgó el nombre de *Bacillus difficilis*. En 1974, se notificó que el 21% de los pacientes tratados con aureomicina, cloranfenicol o clindamicina desarrollaban diarrea, tres años después, identificaron que la colitis inducida por antibióticos era ocasionada por *C. difficile*. En 1977, debido a la dificultad que implicaba lograr su aislamiento, cuyo crecimiento es relativamente lento en comparación a la mayoría de otros miembros del género *Clostridium*, lo renombraron *Clostridium difficile*. Por último, en 1978 se

demonstró que también era el agente causal de la colitis pseudomembranosa (CPM) (Czepiel et al., 2019; Álvarez-Hernández et al., 2018).

Actualmente, *C. difficile* se clasifica según su ribotipo. El ribotipado se basa en la amplificación mediante PCR del espacio intergénico situado entre los genes 16S y 23S, que constituyen el operón que codifica para el RNA ribosomal. Estos genes son multicopia en *C. difficile* y su disposición, número y tamaño dentro del cromosoma varía de unas cepas a otras. El diseño de iniciadores complementarios de los extremos 16S y 23S permite amplificar distintos fragmentos que, dan lugar a un patrón de bandas específico para cada ribotipo. Se han descrito más de 500 ribotipos diferentes (Álvarez González & García Seral, 2017).

“Estadísticas basadas en 30 publicados entre 2012 y 2015 de estudios de susceptibilidad antimicrobiana de *C. difficile*, revelan que los aislados clínicos tienen resistencia a clindamicina (8.3% a 100%), cefalosporinas (51%), eritromicina (13% a 100%) y fluoroquinolonas (47%)” (Peng et al., 2017).

La resistencia a las cefalosporinas de segunda generación (cefotetán y cefoxitina) y fluoroquinolonas (ciprofloxacina) es muy común (79% y 99% de las cepas analizadas, respectivamente); por otro lado un porcentaje de *C. difficile* muestra resistencia a cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona y cefotaxima; 38%) y fluoroquinolonas de amplio espectro (moxifloxacina y gatifloxacina; 34%) (Peng et al., 2017).

Peng et al., (2017) menciona que múltiples estudios sobre la resistencia a los antimicrobianos de los aislados de *C. difficile* de diferentes lugares del mundo en los últimos 15 años han demostrado que las tasas de resistencia a la moxifloxacina a aumentado del 2% al 87% y la resistencia a clindamicina osciló entre el 15% y el 97%. Se reportó que el 98% de las cepas del ribotipo 027 eran resistentes a la moxifloxacina y las cepas de *C. difficile* del ribotipo 078 (otro genotipo hipervirulento) aisladas de humanos y lechones en los Países Bajos con *C. difficile* activa mostraron resistencia a ciprofloxacina, eritromicina, imipenem y moxifloxacina.

“Las tasas de los aislados clínicos *C. difficile* resistentes al metronidazol fueron del 0.11%; 13.3%; y 18% en Europa de 2011 a 2012, en los Estados Unidos (Texas) en 2007 a 2011, y en Israel en 2014, respectivamente” (Peng et al., 2017).

Las mutaciones asociadas a la resistencia a antimicrobianos reportadas en *C. difficile* se muestran en la tabla

Tabla 14. Genes y mutaciones asociadas a resistencia a antimicrobianos encontradas en *C. difficile*.

Genes	Producto	Agente al que confiere resistencia	Referencia
<i>erm</i>	rRNA 23S (adenina (2058) -N (6)) - metiltransferasa Erm (B). Inmerso debido a los transposones <i>Tn5398</i> , <i>Tn6194</i> y <i>Tn6215</i>	Aminoglucósidos	(Peng et al., 2017)
<i>cfr</i>	23S rRNA (adenina (2503) -C (8)) - metiltransferasa Cfr. Inmerso debido al transposón <i>Tn916</i>	Cloranfenicol	
<i>tetM</i>	Proteína de protección ribosomal resistente a tetraciclina Tet (M)	Tetraciclina	
<i>tet44</i>	Proteína de protección ribosomal resistente a la tetraciclina Tet (44)	Tetraciclina	
<i>tetW</i>	Proteína de protección ribosómica resistente a tetraciclina Tet (W)	Tetraciclina	
<i>catP</i>	Tipo A-11 cloranfenicol O-acetiltransferasa CatP	Cloranfenicol	
Mutación	Producto	Agente al que confiere resistencia	Referencia
D432N	Mutaciones en RpoB	Fidaxomicina y rifampicinas	(Peng et al., 2017)
M16H			
S116L			
A374V			
S449P			
T82I	Mutaciones en GyrA	Quinolonas	
T82V			
D71V			

A118T			
V43D			
D81N			
A384D			
D426N	Mutaciones en GyrB	Quinolonas	
D426V			
R447K			
E466V			
R377G			
T82I/S366A	Mutaciones en GyrA/GyrB	Quinolonas	
P1008L	Mutaciones en MurG	Vancomicina	

La infección por *Clostridium difficile* conduce a aproximadamente 453,000 casos y 29,000 muertes al año en los Estados Unidos, según lo informado por CDC en 2015 y se ha convertido en la infección asociada a la atención médica más común en los Estados Unidos y la infección intestinal intrahospitalaria más frecuente en Europa y en todo el mundo. La prevalencia de brotes de *C. difficile* causados por el ribotipo 027 desde principios de la década de 2000 ha dado lugar a una mayor morbilidad y mortalidad, junto con un aumento de los costos médicos en todo el mundo (Peng et al., 2017).

Resistencia a antimicrobianos de *Staphylococcus aureus*.

Son microorganismos Gram positivos esféricos, aproximadamente de 1 µm de diámetro que tienden a agruparse en forma de racimos de uvas. Sus colonias presentan generalmente una coloración amarillenta o dorada; Son anaerobios facultativos, inmóviles y no formador de esporas; tolera altas concentraciones de sal (~10%); pueden crecer a temperaturas entre 18 °C y 40 °C. Las pruebas de identificación bioquímica típicas incluyen catalasa positiva (todas las especies de *Staphylococcus* patógenas), coagulasa positiva (para distinguir *Staphylococcus aureus* de otras especies de *Staphylococcus*), sensibles a la novobiocina (para distinguir de *Staphylococcus saprophyticus*) y positivo a la fermentación de manitol (para distinguirlo de *Staphylococcus epidermidis*) (Benitez Maca & Uribe García, 2018).

Staphylococcus aureus, al ser una bacteria que forma parte de la microbiota de la piel de algunos humanos puede ser transmitida fácilmente a los alimentos listos para comer. Un estudio en Perú demostró que la frecuencia de *Staphylococcus aureus* se encontraba en el 55% de las muestras de carne seleccionadas de un mercado, entre estas muestras había carne porcina, avícola y bovina. Este estudio reportó valores mayores a 100 unidades formadoras de colonias (UFC). En consiguiente se les consideró no aptas para su consumo humano. Por su fisiología, puede sobrevivir hasta en altas concentraciones de glucosa por lo que también se puede encontrar en cremas pasteleras (Gongora-Chávez, 2018; González-Quevedo Revuelta, 2019).

En 1880 Alexander Ogdson propone el nombre de *Staphylococcus aureus* basado en sus características fenotípicas macro y microscópicas. Proviene del griego *staphylé* = “en racimo de uvas” y *aureus* = “dorado”. En 1928, Alexander Fleming descubrió accidentalmente en sus colonias olvidadas de *Staphylococcus*

aureus que un hongo inhibía el crecimiento del *Staphylococcus*. La molécula de *Penicillium notatum* ha sido purificada y se llama penicilina (Benitez Maca & Uribe García, 2018a; Guzmán-Terán, 2019).

Con el descubrimiento de la penicilina en y su posterior uso en infecciones estafilocócicas a partir de 1940, se esperó tener bajo control estas enfermedades; sin embargo, no pasó mucho tiempo antes de que aparecieran las primeras cepas resistentes; posteriormente, en 1944 se desarrolla la estreptomicina y más tarde la cefalosporina, con lo que se inicia una búsqueda activa de antibióticos nuevos y más útiles, pero su uso no controlado originó el desarrollo de microorganismos resistentes y para la década de los años 60 ya se reportaban cepas de *S. aureus* multirresistentes a penicilina, estreptomicina, tetraciclina, cloranfenicol y eritromicina, lo que propició el desarrollo de penicilinas semisintéticas como la meticilina, sin embargo para 1961 se describieron las primeras cepas de *S. aureus* con resistencia a meticilina (SARM) en el Reino Unido, en 1981 las primeras cepas de SARM aparecen en España y para 1997 en Japón, se describen las primeras cepas de *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (VISA), posteriormente en el 2002 se describen las primeras cepas de SARM con resistencia de alto nivel a vancomicina (Benitez Maca & Uribe García, 2018).

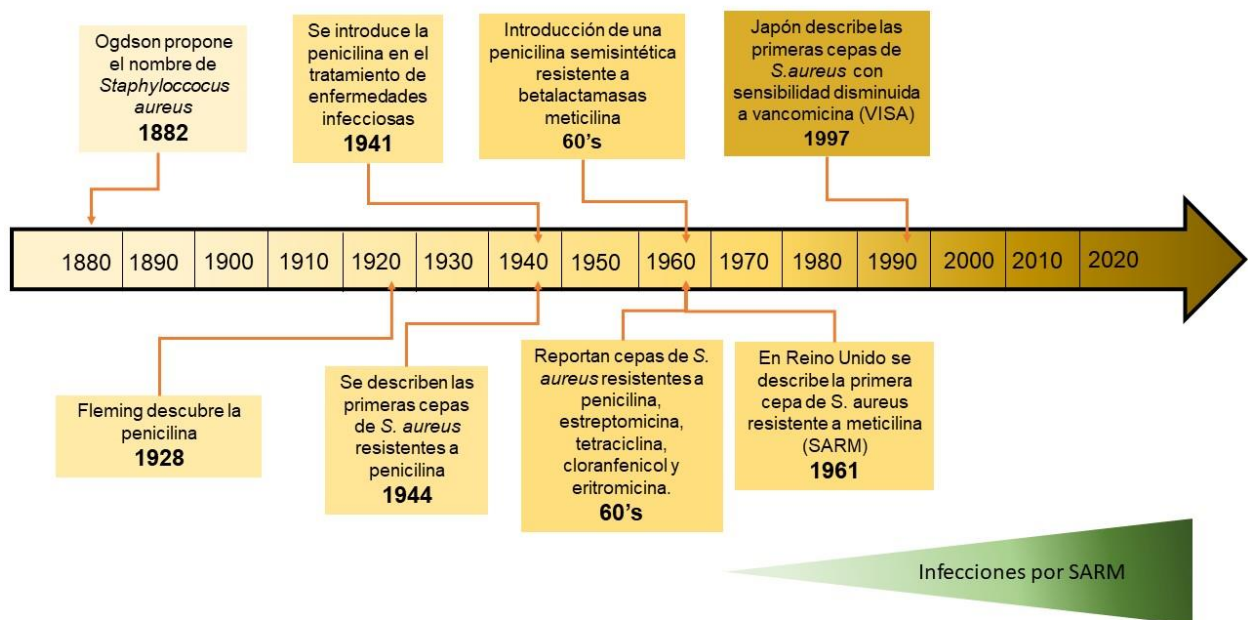


Figura 16. Línea del tiempo de *S. aureus* (Benitez Maca & Uribe García, 2018b).

Las cepas de *Staphylococcus* spp. que poseen el gen *mecA* se denominan *Staphylococcus* metilino-resistentes (SMR). El gen *mecA* es parte de un elemento genético móvil denominado “casete cromosómico estafilocócico” (SCC *mec*), el cual puede transmitirse horizontalmente entre poblaciones de *Staphylococcus* spp (Jiménez Velásquez et al., 2020). Por otra parte, Griffith et al., (2018) muestra que F17L, S18L y T51M son mutaciones que conducen a la resistencia a las sulfonamidas mientras aumentan la susceptibilidad a trimetoprim. Las mutaciones secundarias E208K y KE257_dup restauran la susceptibilidad a la trimetoprima más cerca de los niveles de tipo salvaje mientras aumentan aún más la resistencia a las sulfonamidas.

F17L, S18L y T51M emergen como mutaciones primarias; F17L ocurre con la frecuencia más alta, y se observaron S18L y T51M en menos del 1% de las secuencias estudiadas como variantes únicas. E208K y KE257_dup (una duplicación / inserción de Lys-Glu en la posición 257) se clasificaron como mutaciones secundarias. E208K se encuentra

tanto con F17L como con T51M, y KE257_dup solo se encuentra con F17L (Griffith et al., 2018a).

Las mutaciones asociadas a resistencia a antimicrobianos de *Staphylococcus aureus* se encuentran en la tabla 15.

Tabla 15. Genes y mutaciones asociadas a resistencia a antimicrobianos reportados en *S. aureus*.

Genes	Producto	Agente al que confiere resistencia	Referencia
blaZ	β -Lactamasa de clase A hidrolizante de penicilina BlaZ	β -Lactámicos	(Jiménez Velásquez et al., 2020)
mecA	Peptidoglicano transpeptidasa MecA resistente a betalactámicos de la familia PBP2a	β -Lactámicos	
aac(6')/aph(2')	AAC bifuncional (6') - familia aminoglucósido N-acetiltransferasa / APH (2') familia aminoglucósido O-fosfotransferasa	Aminoglucósidos	
aph(3')-IIIa	Aminoglucósido O-fosfotransferasa APH (3') – IIIa	Aminoglucósidos	
ant(4')-Ia	Aminoglucósido nucleotidiltransferasa ANT (4') – Ia	Aminoglucósidos	
tetM	Proteína de protección ribosomal resistente a tetraciclina Tet (M)	Tetraciclinas	
tetK	Transportador MFS de salida de tetraciclina Tet (K)	Tetraciclinas	
ermA	rRNA 23S (adenina (2058) -N (6)) - metiltransferasa Erm (A)	Aminoglucósidos	
ermB	rRNA 23S (adenine(2058)-N(6))-methyltransferase Erm(B)	Aminoglucósidos	
ermC	rRNA 23S (adenina (2058) -N (6)) - metiltransferasa Erm (C)	Aminoglucósidos	
Mutación	Producto	Agente al que confiere resistencia	Referencia
F17L	Mutaciones en el gen folP que codifica para DPHS	Sulfonamidas	
S18L			

T51M			(Griffith et al., 2018)
E208K			
KE257_dup			
E208K/T51M			
E208K/F17L			
F17L/KE257_dup			

Capítulo 6.

Métodos de detección de resistencia a antimicrobianos.

Existen varios métodos para identificar bacterias resistentes basándose en su fenotipo y su genotipo. La resistencia fenotípica consiste en exponer a una célula en condiciones de estrés a un antimicrobiano y observar su respuesta ante este. La resistencia genotípica consiste en analizar sus respectivos genes de resistencia. En el siguiente capítulo, se abordarán algunas de las técnicas más utilizadas actualmente.

Métodos fenotípicos

Los métodos tradicionales se basan principalmente en el cultivo de microorganismos en condiciones específicas. La existencia de microorganismos viables no cultivables, o el largo tiempo de incubación, son obstáculo para algunas investigaciones y principalmente diagnósticos. “Se basan en las características morfológicas y bioquímicas de las colonias, lo que permite contar fácilmente las bacterias cultivables presentes en el medio” (Galhano et al., 2021).

Consiste en el cultivo de una muestra presente en un entorno de interés en un medio no selectivo. Posteriormente, los medios selectivos favorecen la permanencia de las bacterias de interés e inhiben a los microorganismos contaminantes. Por tanto, los análisis fenotípicos, como las técnicas de microscopía; la caracterización enzimática; y las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos tal como la CMI en caldo o agar, difusión en disco se realizan con el objetivo de caracterizar el linaje (Galhano et al., 2021).

Las desventajas más notoria es el tiempo requerido para el cultivo, así como la incapacidad de detectar algunas especies microbianas si están presentes en una cantidad insuficiente. Además, las bacterias viables pero no cultivables son una dificultad debido a que tienen la característica de mantener su actividad metabólica, pero no pueden aislarse en medios de cultivo habituales debido a algún

estrés como la temperatura, sustratos u oxígeno en concentraciones inadecuadas para su crecimiento (Galhano et al., 2021). Lo anterior se muestra en la figura 17.



Figura 17. Métodos de identificación bacteriana basados en las características fenotípicas (Ferone et al., 2020).

La determinación de la CMI es la técnica más utilizada para identificar la susceptibilidad a los antimicrobianos y tiene como finalidad cuantificar la concentración mínima de antimicrobiano que inhibe el aparente crecimiento de bacterias cuando se realiza en agar o caldo. Se inocula generalmente con 0.5 en el estándar de MacFarland el agar o caldo que tiene una concentración antimicrobiana diluida. Posterior al período de incubación, se observa si hay crecimiento microbiano. Es una técnica semicuantitativa, que puede no determinar un valor de CMI exacto, pero es un método práctico y fácil de realizar, a bajo costo, ideal para bacterias de crecimiento rápido, tiene algunas limitaciones, por ejemplo, el uso de antimicrobianos que no se difunden bien en el agar, y la interpretación difícil para los microorganismos exigentes y anaeróbicos (Galhano et al., 2021).

Otro método para la identificación de resistencia a antimicrobianos es mediante la prueba Kirby-Bauer que consiste en la siembra del microorganismo en cuestión en un medio de cultivo con discos que contengan los antimicrobianos de interés.

Capítulo 6. Métodos de detección de resistencia a antimicrobianos

Después del tiempo de incubación se mide el diámetro del halo de inhibición (Zona de inhibición como se muestra en la figura 18) que se forma alrededor del disco y se comparan los resultados con tablas de datos de susceptibilidad para determinación de la resistencia a antimicrobianos.

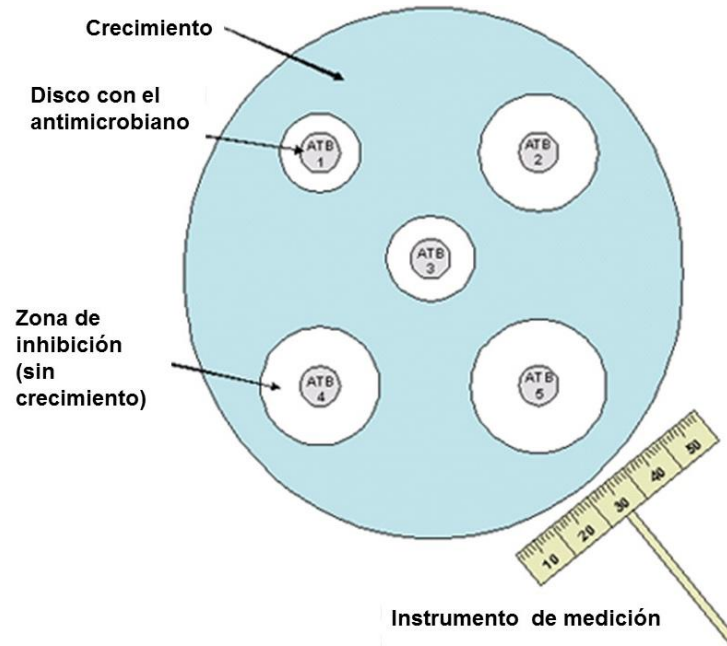


Figura 18. Método Kirby-Bauer. Imagen recuperada de <https://n9.cl/c9n0u>

Métodos moleculares

Los métodos de amplificación del DNA son más rápidos que los métodos fenotípicos tradicionales, se basan en la detección de genes de resistencia específicos, lo que no siempre se correlaciona con el fenotipo, debido a la regulación de transcripción de estos genes. Además, los métodos moleculares están disponibles solo para unas pocas resistencias a los antibióticos y los nuevos mecanismos de resistencia pueden escapar a la atención (Galhano et al., 2021).

PCR

Es un método in vitro que amplifica exponencialmente de secuencias específicas de DNA o RNA, es muy utilizada debido a su alta especificidad, la posibilidad de amplificación de genes de microorganismos existentes que no son cultivables y / o están muertos, y por lo tanto no pueden ser identificados por métodos tradicionales o bien pueden ser un complemento de los hallazgos obtenidos mediante técnicas tradicionales (Rohde et al., 2017). La figura 19 muestra el funcionamiento de la PCR.

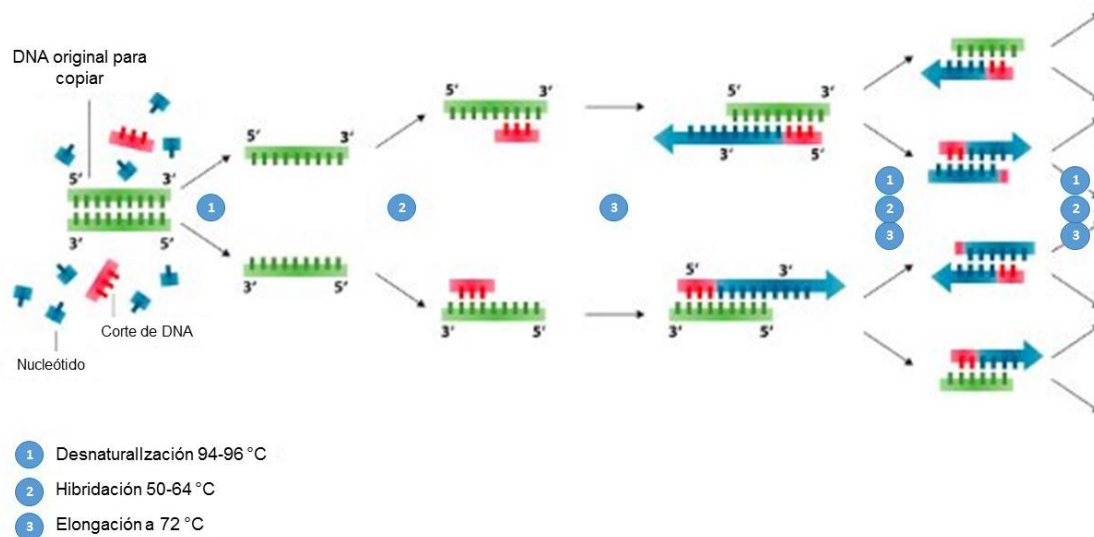


Figura 19. Descripción de pasos de PCR. Imagen recuperada de <https://n9.cl/okbdq>

PCR multiplex

Este método, utiliza varios cebadores en la mezcla de solución para que sea posible identificar y diferenciar más de un tipo de microorganismo en una sola ejecución. Se puede analizar hasta nueve dianas de DNA diferentes, lo que es una excelente opción para la investigación de bacterias ABF (animal-based foods, es decir, alimentos de origen animal) debido a la capacidad de detectar muchos microorganismos al mismo tiempo. La PCR puede ser adecuada para detectar la presencia de mutaciones puntuales asociadas con genes de RAM de amplio espectro si uno o ambos cebadores están diseñados para aparearse en sitios de variación de secuencia. Lamentablemente, los estudios han demostrado que las matrices alimentarias, como la carne molida de res y el pollo, pueden inhibir los ensayos de PCR debido a su composición, pero una forma de evitar tales limitaciones sería mediante un procesamiento eficaz de la muestra, así como purificando y / o concentrando el patógeno de interés antes de la amplificación del ácido nucleico (Galhano et al., 2021). La figura 20, es una representación gráfica de la PCR multiplex.

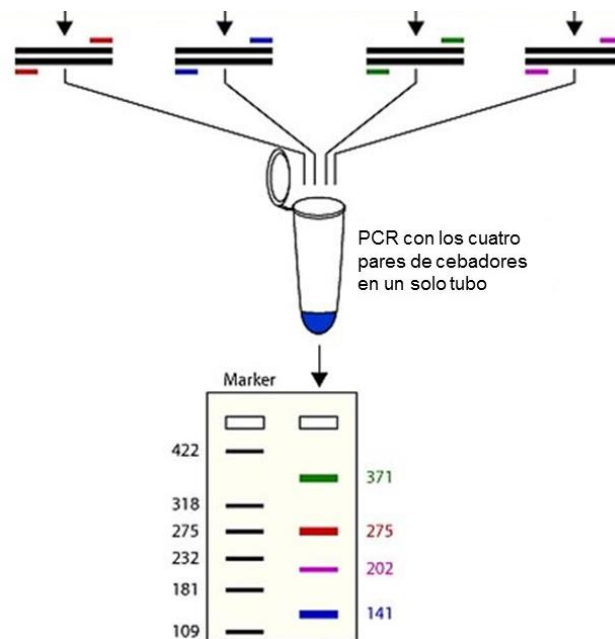


Figura 20. PCR multiplex. Imagen recuperada <https://n9.cl/mfg2i>

RT-PCR

La RT-PCR, se transcribe la molécula de RNA a una molécula de DNA complementaria (cDNA). Después de este procedimiento, la amplificación se realiza mediante PCR estándar. Es un método de alta especificidad, sensibilidad y fiabilidad (Rodríguez et al., 2018; Galhano et al., 2021).

Bantawa et al., (2019) menciona que la molécula de cDNA formada en la RT-PCR tiene mayor nivel de pureza en comparación el DNA extraído directamente del organismo de interés. Esto se debe a que el DNA estándar contiene impurezas como proteínas que no se encuentran en una molécula de cDNA. La desventaja de este método es la alta inestabilidad de la molécula de RNA, dificultando el procesamiento de muestras lo que requiere personal calificado y preparado, provocando que el análisis sea extenso y más costoso. Sin embargo, la mayoría de los estudios suelen utilizar la técnica para detectar contaminación por bacterias y virus, así como toxinas producidas por bacterias en la cadena de producción alimentaria, y obtienen resultados interesantes. Figura 21 utilizada para representar la RT-PCR.

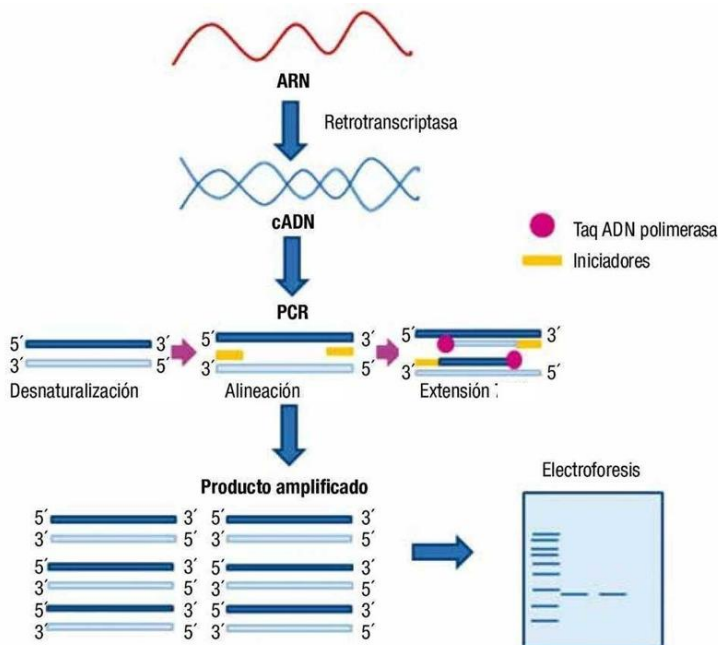


Figura 21. RT-PCR (Ramírez-Pacheco et al., 2013).

PCR combinada con polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción: PCR-RFLP

La PCR-RFLP utiliza fragmentos de DNA amplificado y posteriormente digerido con enzimas de restricción. Las enzimas de restricción reconocen secuencias de nucleótidos específicas, que pueden ser leídas por RFLP para confirmar la secuencia diana que en este caso serían genes o mutaciones que codifican RAM. Es una técnica que requiere varios pasos, necesita un largo tiempo requerido para obtener resultados y tiene un alto costo de algunas enzimas de restricción. Sin embargo, RFLP ha demostrado ser eficaz para la identificación de genes de resistencia, objetivo que no se ha logrado con otras técnicas moleculares similares como RAPD (DNA polimórfico amplificado al azar) o electroforesis en gel de campo pulsado (Hung & Weng, 2017; Galhano et al., 2021). En la figura 22, se muestra una figura que representa a la técnica PCR-RFLP.

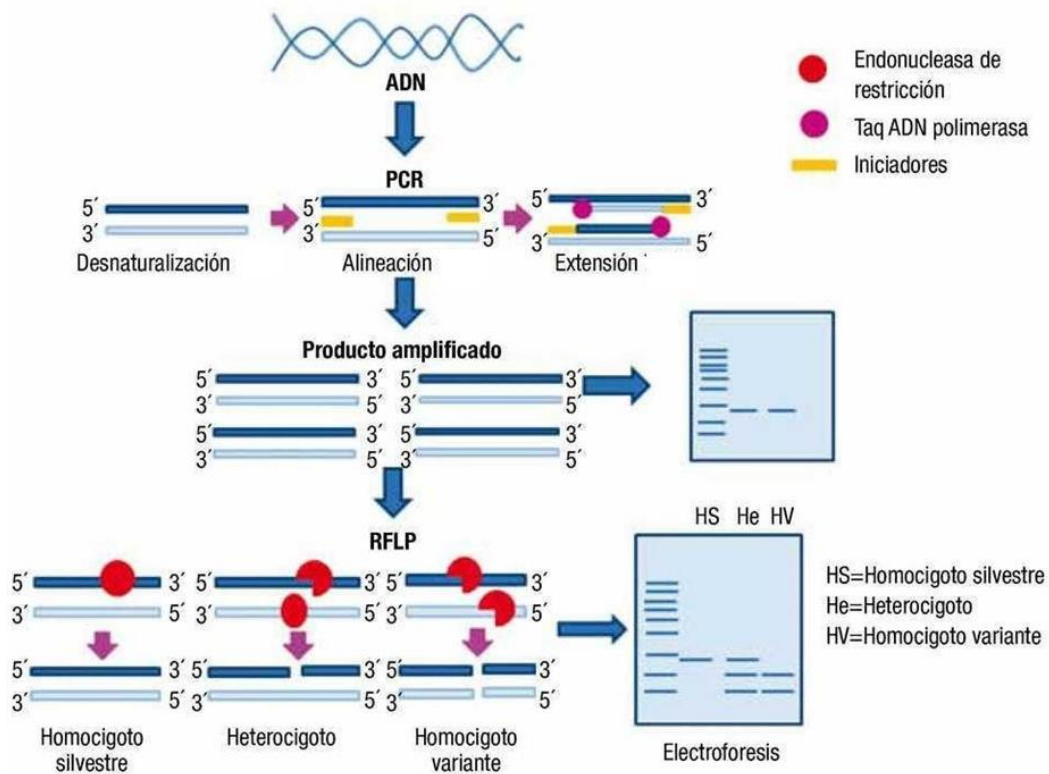


Figura 22. PCR combinada con polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción: PCR-RFLP (Ramírez-Pacheco et al., 2013).

qPCR

En qPCR, o PCR en tiempo real como se muestra en la figura 23, detecta y cuantifica la porción amplificada de DNA durante todo el proceso de amplificación. Utiliza sondas fluorescentes en cebadores específicos que emiten señales detectables permitiendo la monitorización en tiempo real de la amplificación. En comparación con la técnica de PCR convencional, la qPCR tiene un tiempo de reacción más corto y es posible determinar el número relativo y absoluto de microorganismos en la muestra (Galhano et al., 2021).

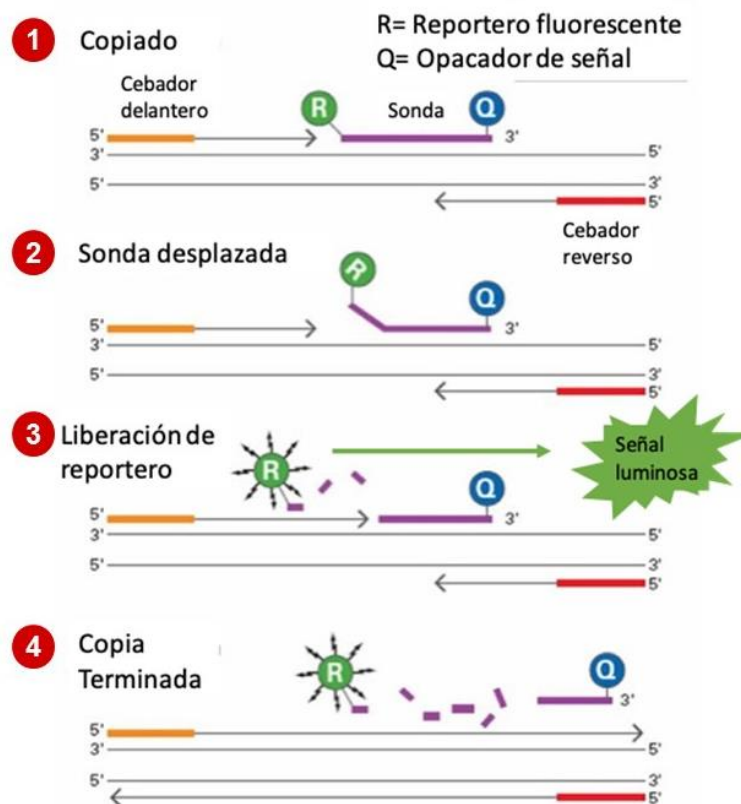


Figura 23. qPCR con secuencias Taqman. Imagen recuperada de: <https://n9.cl/efty1>. 1. Las sondas taqman son secuencias complementarias y se aparean con una región de DNA específica, estas están compuestas por un Quencher (Opacador de señal) y un Fluoróforo (Reportero fluorescente). 2. El fluoróforo será desplazado cuando la zona en la que se apareó sea replicada por la polimerasa que además tiene función de exonucleasa. 3. La sonda es degradada liberando al fluoróforo y al quencher por lo que el reportero emite la señal captada por un equipo. 4. La copia es terminada y los resultados son interpretados por un equipo.

A veces, solo la presencia de un gen de resistencia no es suficiente para un resultado clínico de la RAM. Por ejemplo, si la presencia de genes de β -lactamasa en algunas bacterias aisladas clínicamente no se correlaciona bien con el efecto del tratamiento con penicilina, es posible que la presencia del gen de resistencia no determine el fracaso del tratamiento porque el nivel de expresión génica puede ser demasiado bajo. En este contexto, el uso de RT-qPCR es fundamental para cuantificar el nivel de expresión de genes RAM (Galhano et al., 2021; Kumar et al., 2020).

WGS, secuenciación del genoma completo.

El DNA de WGS (por sus siglas en inglés Whole Genome Sequencing) extraído de las muestras se ensambla mediante programas basados en un gráfico, se forman conjuntos a partir de pequeñas lecturas de secuenciación que se denominan contigs. La búsqueda de genes de resistencia se realiza principalmente mediante métodos que consideran la similitud de los contigs con los genes contenidos en las bases de datos de referencia (Boolchandani et al., 2019).

Desde la reciente mejora en la relación costo-beneficio de las tecnologías de secuenciación, la secuenciación del genoma completo (WGS) se ha vuelto fácilmente accesible y una herramienta eficaz en la resistencia a los antibióticos, una de las principales amenazas para la atención médica moderna. Es importante considerar que incluso el mejor o más adecuado software de bioinformática y tecnologías de secuenciación no pueden evitar huecos en el genoma durante el ensamblaje que oscurecen la verdadera presencia de los genes de resistencia en el genoma ensamblado final (Galhano et al., 2021).

Metagenómica

Esta, se ha utilizado para detectar y caracterizar patógenos transmitidos por los alimentos y su resistencia genotípica realizando la secuenciación del material genético de toda la comunidad (Rodrigues et al., 2018). La secuenciación metagenómica evalúa las relaciones ecológicas de los microorganismos y sus cambios durante el procesamiento de productos animales. Además, es posible

caracterizar la microbiota natural de los animales por lo que ayuda a ampliar el conocimiento sobre los microorganismos estudiados, así como la dinámica de sus genes y posibles resistomas. Además de descubrir nuevos genes y nuevos microorganismos, incluidos los que no son cultivables (Ferrario et al., 2017).

Además, debido a que la metagenómica es una técnica molecular de enfoque abierto, tiene algunas limitaciones como la posibilidad de no proporcionar una secuenciación profunda del genoma de una especie, especialmente si las muestras provienen de comunidades complejas como las que se encuentran en los suelos (Galhano et al., 2021).

MALDI-TOF MS

MALDI-TOF (por sus siglas del inglés Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight) se utiliza ampliamente en la práctica de laboratorio de rutina debido a su rápida identificación de patógenos, especialmente bacterias y hongos, así como por sus beneficios económicos. Tiene como desventaja el costo de la plataforma (Vrioni et al., 2018).

Este método se basa en el análisis de proteínas abundantes, principalmente ribosomales, en el rango de masa de 2000 a 20 000 Daltons estas proteínas se ionizan en moléculas cargadas, ya sea mediante la adición o pérdida de uno o más de un protón, para medir la relación masa / carga (m / z). Una solución absorbente de energía llamada "matriz" se mezcla con la muestra para su análisis. Cuando la matriz cristaliza al secarse, la muestra atrapada dentro de ella también co-cristaliza. Luego, un rayo láser ioniza la muestra, generando iones protonados individualmente. A continuación, estos iones se aceleran a un potencial fijo y se separan entre sí en función de su relación m / z , que se mide determinando el tiempo necesario para que cada ion recorra la longitud del tubo de vuelo (tiempo de vuelo, TOF). Con base en la información de TOF, se genera un espectro de masas característico llamado "Huella dactilar de masa de péptidos" (PMF). Este PMF, con picos específicos

de géneros y especies exclusivos de tipos individuales de microorganismos, se compara luego con una base de datos. El PMF de los aislados microbianos desconocidos se compara con los de los aislados microbianos conocidos contenidos en la base de datos y, por lo tanto, el organismo desconocido se identifica a nivel de familia, género y especie (Vrioni et al., 2018).

MALDI-TOF, acelera significativamente la detección de resistencia en comparación con los métodos para pruebas comunes de susceptibilidad a antimicrobianos utilizando hasta ahora cuatro metodologías diferentes:

1. Análisis del espectro de masas MALDI-TOF de un microorganismo dado para detectar un “patrón de pico de resistencia” característico. Consiste en comparar e identificar las diferencias de los aislados susceptibles y resistentes, utilizando la metodología clásica de tipificación de cepas (Vrioni et al., 2018);

2. Análisis de la hidrólisis de β -lactámicos inducida por bacterias (Ensayo selectivo de biotipificación MALDI de ensayo de resistencia a antibióticos-beta-lactamasa, ensayo MBT-STAR-BL). Este ensayo es específico para el análisis de resistencia a β -lactámicos y consiste en detectar los cambios de masa posteriores a un período de incubación (Vrioni et al., 2018);

3. Detección de aminoácidos marcados con isótopos estables (no radiactivos), que se han incorporado a proteínas bacterianas recién sintetizadas (ensayo MALDI Biotyper-Resistance con ensayo de isótopos estables, ensayo MBT-RESIST). En presencia del antimicrobiano la bacteria utiliza los aminoácidos para sintetizar las proteínas que le confieren resistencia y se usan para determinar si una cepa es susceptible o resistente (Vrioni et al., 2018);

4. Análisis del crecimiento bacteriano en presencia y ausencia de antibióticos utilizando un estándar interno (MALDI Biotyper-Antibiotic Susceptibility Test Rapid Assay, MBT-ASTRA). Las bacterias se incuban durante un tiempo determinado en presencia del antimicrobiano de interés, posteriormente las bacterias son lisadas

para obtener un espectro que después será comparado con un espectro estándar. Los resultados son que si el pico es bajo, la bacteria es sensible. Si el pico es alto, la bacteria es resistente (Vrioni et al., 2018).

“La primera de las metodologías anteriores se caracteriza como MALDI-TOF equivalente a análisis genotípicos. El resto, los más recientes, es decir, el número 2, 3, y 4 se definen como MALDI-TOF equivalente a las pruebas convencionales de resistencia bioquímica” (Vrioni et al., 2018).

El uso de microarrays ha sido reemplazado en los últimos años por técnicas de secuenciación de nueva generación (Galhano et al., 2021).

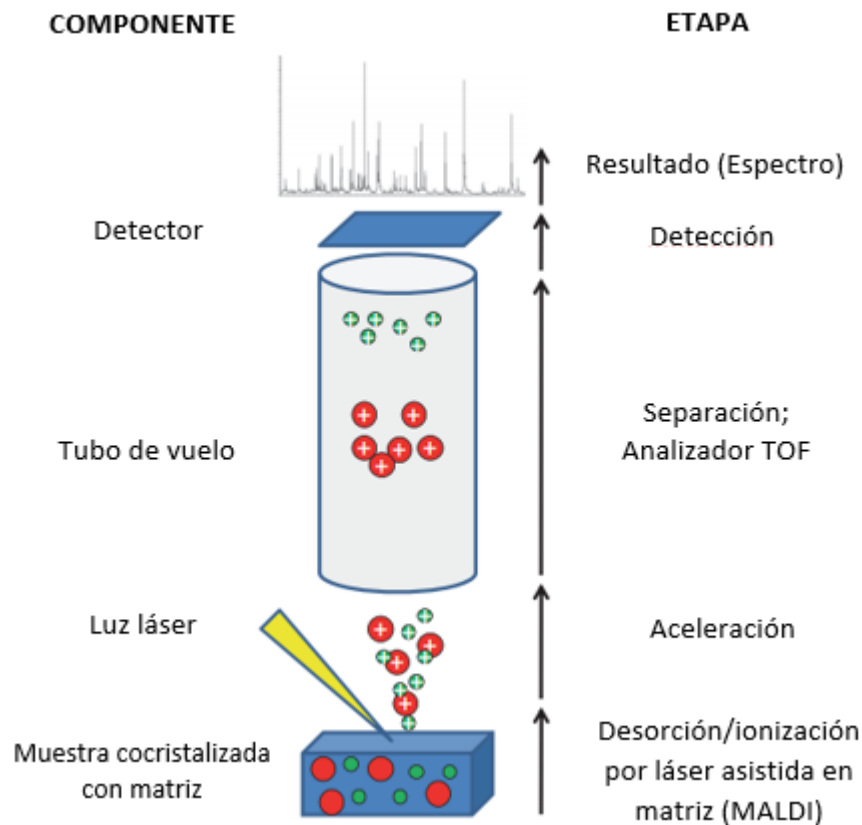


Figura 24. MALDI-TOF. Imagen recuperada de <https://n9.cl/s713c>. La muestra después de ser cocrystalizada en la matriz, es irradiada con luz láser para que pase al estado gaseoso (Desorción) mientras que las moléculas de la matriz transfieren cargas al analito (Ionización), posteriormente las moléculas de la matriz son separadas (Desolvatación); seguidamente la muestra pasa al tubo de vuelo donde las moléculas de menor tamaño avanzan con mayor velocidad, para finalmente pasar por el detector. El resultado es mostrado como un espectro.

Next generation sequence (NGS)

“La secuenciación de nueva generación (*Next Generation Sequencing* [NGS]) es una tecnología diseñada para secuenciar gran cantidad de segmentos de DNA de forma masiva y en paralelo, en menor cantidad de tiempo y a un menor costo por base” (Rubio et al., 2020).

Sanger ha sido la prueba estándar para la detección de variantes en el DNA desde 1997. Estas nuevas técnicas parten del principio de esta. Hay dos conceptos que son fundamentales para entender el proceso y los resultados de las pruebas basadas en tecnologías NGS: cobertura y profundidad mostradas en la figura 25 (Rubio et al., 2020).

La cobertura se refiere al porcentaje de bases del genoma de referencia que están siendo secuenciadas una cantidad determinada de veces. Por otro lado, la profundidad representa el número promedio de veces que cada base en el genoma es secuenciada en los fragmentos de DNA (Rubio et al., 2020).

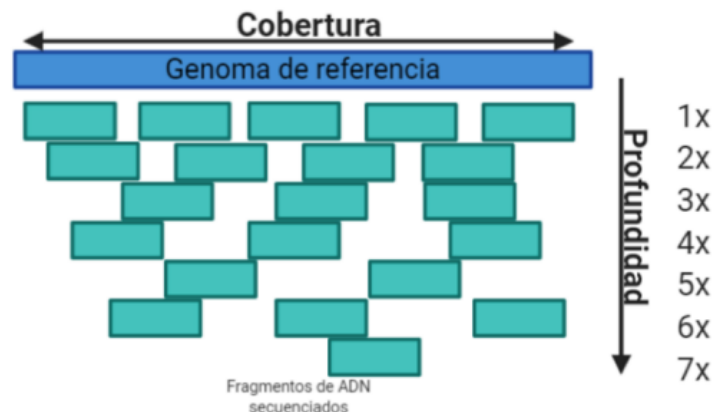


Figura 25. Cobertura y profundidad (Rubio, Pacheco-Orozco, Milena Gómez, & Perdomo, 2020).

Todos tienen una metodología semejante que se puede resumir en cinco pasos:

- 1) segmentación del DNA en varios fragmentos;
- 2) marcaje del DNA por medio de primers o adaptadores que indican el punto de partida para la replicación;

- 3) amplificación de los fragmentos de DNA marcados con adaptadores por métodos basados en PCR;
- 4) secuenciación o lectura de los fragmentos de DNA;
- 5) reconstrucción de la secuencia completa por medio de secuencias de referencia y exportación a ficheros de almacenamiento de datos (Rubio, Pacheco-Orozco, Milena Gómez, Perdomo, et al., 2020).

Secuenciador Illumina

La secuenciación por medio de Illumina se caracteriza por la amplificación de los fragmentos de DNA con el método de PCR en puente para la generación del clúster (colonias del mismo fragmento); y la detección de bases en la secuenciación con etiquetas fluorescentes (Rubio et al., 2020).

Este proceso se logra mediante el método de amplificación en puente (figura 26).

Generación de hebras mediante PCR en puente.

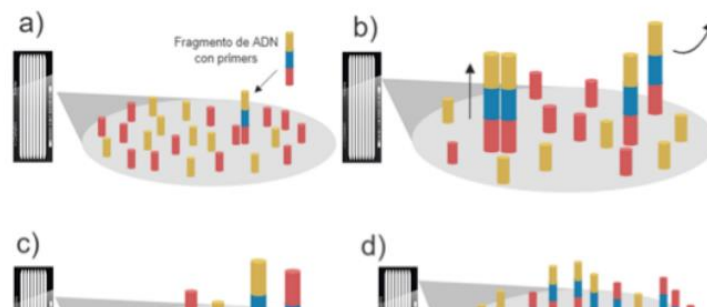


Figura 26. Generación de hebras de DNA mediante puente. a) El fragmento de DNA se ancla a la celda de flujo por medio de la unión de sus adaptadores a los oligonucleótidos complementarios. b) La polimerasa genera una hebra reversa complementaria y la hebra original. d) El proceso se repite masivamente (Rubio et al., 2020).

Los fragmentos de DNA se colocan sobre una superficie sólida de vidrio separada por carriles. Cada carril está completamente recubierto por oligonucleótidos complementarios a los adaptadores de cada fragmento que se va a secuenciar, por lo que permiten que cada fragmento se pueda anclar

a la celda de flujo (Rubio, Pacheco-Orozco, Milena Gómez, Perdomo, et al., 2020).

Al finalizar, se retiran todas las hebras reversas y quedan únicamente las hebras idénticas a las originales. En la placa se introducen nucleótidos modificados con etiquetas fluorescentes específicas para cada tipo. Para una secuenciación tipo Sanger (Rubio, Pacheco-Orozco, Milena Gómez, Perdomo, et al., 2020).

Secuenciador Ion Torrent de Thermo Fisher.

La secuenciación en Ion Torrent se lleva a cabo en un chip semiconductor, y se diferencia de Illumina en la amplificación de los fragmentos de DNA que se realiza utilizando la técnica de PCR de emulsión además en la detección de las bases utilizando un ion semiconductor (Rubio, Pacheco-Orozco, Milena Gómez, Perdomo, et al., 2020).

“Los fragmentos de DNA se depositan en micromicelas ubicadas en una emulsión de aceite en agua, donde, además, se deposita una microesfera que está recubierta de adaptadores complementarios a los adaptadores del fragmento, y una polimerasa que iniciará la PCR” (Rubio, Pacheco-Orozco, Milena Gómez, Perdomo, et al., 2020). Tal como se muestra en la figura 27.

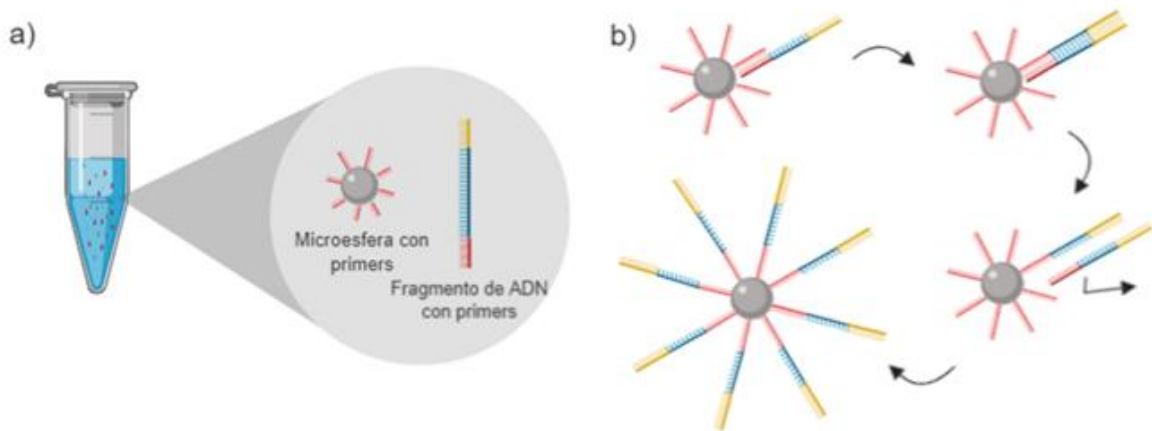


Figura 27. Generación de hebras mediante PCR en emulsión. a) Los fragmentos de DNA están en la emulsión junto con las microesferas recubiertas con adaptadores. b) El fragmento de DNA hibrida con los

adaptadores de la microesfera para ser amplificado (*Rubio, Pacheco-Orozco, Milena Gómez, Perdomo, et al., 2020*).

El nucleótido se liga a la hebra que se va a secuenciar mediante un enlace covalente liberando un ion de hidrógeno cargado positivamente provocando un cambio en el pH de la solución del pocillo que a su vez genera una corriente eléctrica. El sensor llamado ISFET (Ion-Sensitive FieldEffect Transistor) mide este cambio de voltaje. Para la identificación del tipo de nucleótido agregado, se inserta solo un tipo de base en el pocillo y el sensor ISFET detectará o no el voltaje dependiendo de la complementariedad de la base. Si esta no es complementaria, se agrega otro nucleótido hasta que se detecte voltaje. En caso de que haya homopolímeros (dos o más nucleótidos iguales que se repiten), el pH disminuirá en mayor proporción y la diferencia de voltaje aumentará proporcionalmente al número de bases añadidas (*Rubio, Pacheco-Orozco, Milena Gómez, Perdomo, et al., 2020*).

Estas técnicas se pueden utilizar para la identificación de mutaciones o genes que generen RAM.

Capítulo 7.

Estrategias nacionales e internacionales para el monitoreo y vigilancia de los microorganismos resistentes a antimicrobianos de origen alimentario.

México, en el año del 2018, publicó en el Diario Oficial de la Federación un acuerdo ÚNICO en el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos, que es una respuesta a lo establecido en reunión de 2016 de la OMS cuyo tema fue la resistencia a antimicrobianos (SEGOB et al., 2018).

Es importante conocer que, uno de los primeros términos que se busca dar a conocer es el concepto “One Health”.

En las últimas décadas, la investigación en salud humana y animal se ha enfrentado a un escenario cada vez más complejo asociado al cambio global que desafía los paradigmas a los que clásicamente se habían enfrentado ambas disciplinas. Estos problemas son concomitantes con el cambio climático; el aumento de la población mundial y la urbanización; la intensificación de la producción pecuaria y agrícola; la alteración de los ecosistemas y la globalización del comercio y el tránsito humano. En este marco, la disponibilidad de recursos naturales, particularmente del agua, se ha tornado crítica. Ante esta situación, en los últimos años se ha consolidado la necesidad de adoptar un enfoque interdisciplinario y multisectorial en el manejo de la salud de los seres humanos, los animales y los ecosistemas. A nivel internacional se ha coincidido en denominar “Una Salud” (“One Health”) a esta nueva manera de enfrentar los desafíos que plantea en la actualidad la promoción de la Salud a nivel global desde una perspectiva sistémica y multidisciplinaria (Zunino & Zunino, 2018).

El enfoque basado en “Una Salud” abre una nueva perspectiva para mejorar los resultados en la promoción de la Salud Pública. Esta nueva estrategia deberá basarse en la integración de conocimientos hasta ahora profundamente compartimentados, incluyendo particularmente disciplinas como las ciencias ambientales, la economía e incluso la política (Zunino & Zunino, 2018).

La Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos propone 5 objetivos que se ponen a continuación además de las propuestas que México plantea como abordará los objetivos planteados por la OMS.

Objetivo 1. Mejorar la concientización y la comprensión con respecto a la RAM, a través de la comunicación efectiva, la educación y la capacitación.

Propuestas de México:

- Incrementar el conocimiento de la población general sobre la RAM y el uso adecuado de los antimicrobianos con el fin de alcanzar un incremento en la concientización de la población en un 20% para el 2018.
 - Esto se llevará a cabo estableciendo un programa de comunicación educativa basado en evidencia científica; Estimando el conocimiento acerca de la RAM; Difundiendo información de manera permanente sobre la RAM; Desarrollando una página de internet intersectorial sobre la RAM dirigida a toda la población.
 - Impulsando la inclusión del tema de la resistencia a los antimicrobianos y su uso racional en los programas de estudio, materiales didácticos y actividades escolares; Desarrollando contenidos pedagógicos y materiales didácticos adecuados a los diferentes niveles y modalidades de enseñanza.
- Incrementar el conocimiento de los profesionales de la salud (humana y animal) sobre la RAM y el uso adecuado de los antimicrobianos.
 - Promoviendo la inclusión de los temas de la RAM y uso de antimicrobianos en los programas de estudio de los distintos profesionales de la salud (humana y animal); Impulsando la actualización y capacitación de instituciones formadoras; Estimando el nivel de conocimiento de la RAM; Revisando programas de estudio.
 - Generando e impartiendo cursos de capacitación continua para los profesionales de salud humana y animal; Implementando cursos en línea; Ofreciendo capacitación continua en temas relacionados con la

RAM a profesionales de las ciencias biológicas, así como de la salud humana y animal.

- Coordinando con la industria farmacéutica y agroalimentaria acciones de difusión para crear conciencia sobre la RAM; Promoviendo campañas de información en conjunto con la industria farmacéutica y agroalimentaria; Impulsando la colaboración de la industria con la concientización de la RAM; Concientizando a la industria alimentaria a mejorar las prácticas de higiene y disminuir el uso de antimicrobianos durante la cadena de producción de alimentos.

Objetivo 2. Reforzar los conocimientos y la evidencia de la RAM a través de la vigilancia y la investigación, tanto en salud humana como en salud animal (incluyendo vigilancia epidemiológica, sanitaria y del uso de antimicrobianos)

Propuestas de México:

- Establecer los mecanismos de coordinación intersectorial para la vigilancia de la RAM en la salud humana, incluyendo el ámbito comunitario, hospitalario y sanitario, así como en la salud animal y en el medio ambiente con el fin de reducir un 30% la morbilidad relacionada con la RAM.
 - Estableciendo los mecanismos de coordinación intersectorial consolidando el grupo de trabajo multisectorial para combatir la RAM.
 - Definiendo los mecanismos para el intercambio de la información requerida para integrar la vigilancia de la RAM; Conformando un diagnóstico basal de la RAM a nivel nacional; estableciendo mecanismos para el intercambio de la información y gestionando los recursos necesarios para el desarrollo de una plataforma informática específica para la RAM.
- Implementar y, en su caso, fortalecer los programas de vigilancia epidemiológica en salud humana y animal, así como la vigilancia sanitaria y ambiental de la RAM.
 - Definiendo los criterios para la vigilancia epidemiológica en salud humana y animal de la RAM a nivel nacional; Estableciendo los catálogos de microorganismos de interés para la vigilancia epidemiológica de la RAM; Identificando la población animal considerada como prioritaria de análisis de expresión de RAM; Impulsando un programa de vigilancia epidemiológica en salud animal.

- Fortaleciendo el monitoreo y vigilancia sanitaria de RAM en bacterias en agua para uso y consumo humano, uso agrícola y reúso del agua residual; Reforzando, armonizando y garantizando la capacidad analítica operativa para realizar acciones de monitoreo en la cadena alimenticia y de ambiente; monitoreando la concentración de antimicrobianos en cuerpos de agua y suelos en puntos estratégicos.
- Fortaleciendo el monitoreo y vigilancia sanitaria de la RAM en bacterias en alimentos a lo largo de la cadena alimenticia incluyendo la producción primaria y la acuicultura; reforzando la capacidad analítica de realizar acciones de monitoreo y vigilancia; Obteniendo muestras de animales en producción destinados para consumo humano para la identificación de RAM.
- Establecer sistemas de vigilancia rutinarios para monitorear el consumo de antimicrobianos en ambientes hospitalarios, comunitarios, así como en animales.
 - Estableciendo sistemas de vigilancia rutinarios de medición de consumo y de uso racional de antimicrobianos en hospitales de segundo y tercer nivel, siguiendo métodos de medición estándar; capacitando personal responsable de farmacia hospitalaria; realizando mediciones de consumo de antibióticos diario; Estableciendo sistemas rutinarios para la recolección y análisis del uso racional de antimicrobianos.
 - Evaluando el uso de antimicrobianos en unidades de producción animal y su posible relación con la transmisión de la RAM; Integrando información sobre la producción y uso de antimicrobianos en animales.
 - Estableciendo sistemas rutinarios de medición de consumo y de calidad en la utilización de antimicrobianos en animales; Generando una base de datos sobre la importación de sales puras y materia prima

utilizada para la fabricación de antimicrobianos; cuantificando el uso de antimicrobianos en animales de forma estandarizada.

- Desarrollar y fortalecer la capacidad analítica para realizar la vigilancia y el monitoreo de la RAM en salud humana, animal y el medio ambiente.
 - Designando laboratorios de referencia para la vigilancia de la RAM en salud humana, animal, sanitaria y el medio ambiente; Utilizando la capacidad diagnóstica de los laboratorios de referencia que permita la identificación de microorganismos con expresión de RAM.
 - Creando un sistema de alerta temprana para bacterias panresistentes; Estableciendo los criterios y mecanismos para emitir la alerta temprana para bacterias panresistentes.
 - Creando un biobanco nacional para microorganismos panresistentes; Definiendo los criterios de transferencia y resguardo de material biológico en salud humana y en salud animal; Estableciendo los lineamientos para el funcionamiento del biobanco.
 - Recabando, analizando e integrando información sobre los antimicrobianos de uso común para humanos y animales; Determinando los antimicrobianos de uso común en la salud humana y la salud animal que representen un riesgo para la expresión de la RAM en microorganismos.
- Promover la investigación básica, operativa y económica sobre la RAM y el uso de antimicrobianos.
 - Promoviendo a la RAM como un tema prioritario en las agendas de investigación de las diversas instituciones públicas, privadas y sociales en México; Estableciendo mecanismos de comunicación y difusión en las instituciones públicas, privadas y sociales sobre la importancia de la investigación de la RAM.
 - Realizando recomendaciones a las agencias de financiamientos nacionales e internacionales públicas y privadas para destinar

recursos a las investigaciones en materia de RAM y de prevención de enfermedades infecciosas.

- Identificando prioridades de investigación operativa orientada al uso responsable de agentes antimicrobianos y a las mejores prácticas en lo relativo a prevención de infecciones en la salud humana y animal; Integrando un grupo de expertos para identificar las áreas de oportunidad en la generación de conocimiento acerca de la RAM; Estableciendo con el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) mecanismos de colaboración que faciliten el financiamiento de proyectos de investigación operativa sobre la RAM.

Objetivo 3. Reducir la incidencia de las infecciones, a través de las medidas preventivas, de higiene y sanitarias efectivas, tanto en salud humana como en salud animal.

Propuesta de México.

- Fortalecer los programas comunitarios de prevención y control de enfermedades infecciosas en salud humana y animal.
 - Impulsando el aumento a la cobertura de vacunación en humanos; Promoviendo esquemas completos de vacunación; Mejorando la accesibilidad de los pacientes a las vacunas aumentando los sitios y horarios de vacunación.
 - Aumentando la promoción del uso de medidas zoonitarias en las Unidades de Producción Pecuaria, acuícola y pesquera; Promoviendo el uso de métodos alternativos para la prevención y control de infecciones.
 - Promoviendo las buenas prácticas en unidades de producción primaria de origen pecuario, acuícola y pesquero; Difundiendo el contenido y uso de los manuales de buenas prácticas de producción; Fomentando la certificación de buenas prácticas en la producción primaria; Identificando incentivos que impulsen la certificación en buenas prácticas de producción.
 - Fortaleciendo la coordinación para la prevención de enfermedades zoonóticas. Elaborando, difundiendo e instrumentando acciones intersectoriales de prevención y control de enfermedades zoonóticas bajo el enfoque "Una Salud", considerando los mecanismos de supervisión de su cumplimiento.
- Promover los programas de mejora en la elaboración de alimentos para consumo humano y animal.
 - Promoviendo las buenas prácticas de higiene y manufactura de alimentos para consumo humano y animal; Fomentando los

programas de buenas prácticas pecuarias y sistemas de reducción de riesgo de contaminación en la elaboración de alimentos; Promoviendo las buenas prácticas de higiene en animales domésticos con el fin de reducir las enfermedades zoonóticas producidas por dichas especies, para evitar la diseminación de las mismas entre los humanos.

- Fortalecer y promover la prevención y control de las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS).
 - Integrando e implementando un programa nacional de vigilancia epidemiológica, prevención y control de las IAAS; Impulsando el desarrollo e implementación del programa en instituciones públicas, privadas y sociales de salud; Gestionando los recursos necesarios para la implementación del programa de acuerdo a su nivel de aplicación.
 - Fortaleciendo la higiene de manos en establecimientos de salud públicos y privados de manera permanente; Gestionando la infraestructura y los insumos para la higiene de manos en los puntos de atención del paciente; Capacitando al personal de salud, visitantes y familiares, en la técnica de higiene de manos en los 5 momentos que establece la OMS.
 - Fortaleciendo la Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria; Gestionando la plantilla suficiente de personal para realizar las actividades de vigilancia y control de las infecciones asociadas a la atención de la salud (IAAS), de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2015.
 - Consolidando los Comités de Detección y Control de las IAAS; Verificando el cumplimiento de las acciones seguras para el control de las IAAS.
- Coordinar una Estrategia Nacional de Saneamiento Básico e Higiene en la Comunidad.

- Promoviendo las buenas prácticas de higiene en la comunidad; Fomentando la higiene de manos en manejadores de alimentos, escuelas en todos los niveles y población en general; Promoviendo la etiqueta respiratoria, así como el uso de cubre bocas en personas con enfermedades respiratorias.
- Instrumentando programas de saneamiento básico; Fomentando el manejo higiénico del agua, de los alimentos, de residuos, de excretas y el control de fauna nociva.
- Realizando el monitoreo sistemático y permanente de la calidad del agua; Generando datos de calidad del agua a través del monitoreo de cuerpos de agua nacionales; Fomentando el tratamiento adecuado de las guas residuales y su reúso; Fortaleciendo la vigilancia de la calidad del agua en sistemas de abastecimiento; Vigilando el cumplimiento de la calidad del agua como fuente de abastecimiento.

Objetivo 4. Utilizar de forma óptima los agentes antimicrobianos, tanto en la salud humana como en la salud animal, mediante el uso racional de los antimicrobianos.

Propuestas de México:

- Establecer políticas nacionales sobre el uso racional de antimicrobianos en salud humana y animal para alcanzar una reducción del 20% en el uso de dichos antimicrobianos.
 - Estableciendo un Comité Consultivo de Expertos que participe en el desarrollo de las políticas en materia de uso racional de antimicrobiano; Integrando el Comité Consultivo de Expertos tanto en los aspectos técnicos como de bioética, para la revisión de los temas prioritarios sobre el uso racional de antimicrobianos; Emitiendo las recomendaciones para la definición de políticas, así como el seguimiento de las mismas.
 - Promoviendo la actualización de las normas oficiales mexicanas de enfermedades infecciosas con un enfoque de uso racional de antimicrobianos para uso humano y animal; Fomentando que los comités consultivos nacionales de normalización verifiquen el enfoque del uso racional de antimicrobianos, y la actualización de microorganismos resistentes, así como las nuevas opciones de tratamiento.
 - Integrando y fortaleciendo en las guías clínicas el tema sobre el uso racional de antimicrobianos en instituciones públicas y privadas de salud vinculadas a los patrones de resistencia; Priorizando en el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, la actualización de las guías de práctica clínica (GPC) relacionadas con enfermedades infecciosas, con enfoque en el uso racional de antibióticos, tomando en cuenta la información sobre los patrones de resistencia; Definiendo

- antibióticos de importancia crítica y de uso hospitalario; Desarrollando y/o fortaleciendo las GPC para el uso racional de antimicrobianos para las principales patologías comunitarias; Desarrollando estrategias de implementación de las GPC de enfermedades infecciosas sobre el uso racional de antimicrobianos.
- Desarrollando de una política nacional sobre el uso racional de antimicrobianos en la práctica veterinaria y en la producción animal; Implementando manuales, guías e instrumentos que promuevan el uso racional de antimicrobianos en la práctica veterinaria y en la producción pecuaria, acuícola y pesquera; Desarrollando metodologías de monitoreo y evaluación de la implementación de manuales, guías e instrumentos sobre el uso racional de antimicrobianos.
 - Promoviendo programas sobre gestión de antibióticos en todos los hospitales públicos, privados y sociales de segundo y tercer nivel además documentando e intercambiando experiencias exitosas en la implementación de estos programas; Vinculando el funcionamiento de estos programas a los criterios para la certificación de hospitales por parte del Consejo de Salubridad General; e incentivando la participación de personal médico en estos programas.
 - Certificando y recertificando a los profesionales médicos a su capacitación sobre uso racional de antimicrobianos; Incluyendo la capacitación sobre el uso racional de antimicrobianos como criterio para la certificación y recertificación de médicos.
- Impulsando y fortaleciendo la regulación sobre la comercialización y selección de productos antimicrobianos y métodos diagnósticos para enfermedades infecciosas.
 - Fortaleciendo el marco regulatorio y su continua revisión con fines de actualización para el proceso de registro y comercialización de antimicrobianos; Revisando los procedimientos para la

aprobación y el registro sanitario de nuevos antibióticos de calidad, seguros y eficaces de tal forma que salvaguarden su uso en humanos y animales;

- Vinculando los criterios de selección e inclusión en el cuadro básico y catálogo de medicamentos y de métodos diagnóstico para enfermedades infecciosas con base en la evidencia científica y a las Guías de Uso; Estableciendo listados de antimicrobianos de importancia crítica para uso exclusivamente hospitalario, que no puedan prescribirse en el primer nivel de atención; Promoviendo acciones orientadas a propiciar el abasto y suministro suficiente de antimicrobianos de primera línea de elección en servicios de salud; Comunicando eficazmente con el Consejo de Salubridad General y el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud para mantener homologado el Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y las recomendaciones de las GPC.
- Impulsando la estrategia de vigilancia sanitaria de las disposiciones en materia de venta y dispensación de antibióticos para uso humano y animal; Verificando rigurosamente establecimientos que expenden antimicrobianos para uso humano; Fortaleciendo el programa de verificación de fabricación, importación, distribución y venta de antimicrobianos para uso animal.
- Impulsando políticas regulatorias para el manejo adecuado de residuos de antimicrobianos; Desarrollando instrumentos regulatorios en materia de residuos que refieran el adecuado manejo y disposición de residuos de antimicrobianos; Incentivando la participación de establecimientos, centros de salud, hospitales, industria farmacéutica en programas orientados al adecuado manejo de residuos de antimicrobianos.

Objetivo 5. Desarrollo de la evaluación económica del problema en el país con el fin de asegurar una inversión sostenible para abordar y combatir la RAM, incluyendo el desarrollo de nuevos medicamentos, herramientas diagnósticas, vacunas y otras intervenciones.

Propuestas de México:

- Elaborar un diagnóstico de los recursos económicos que utilizan actualmente las instituciones para realizar las actividades vinculadas a la implementación de la Estrategia contra la RAM
 - Identificando el presupuesto que se tiene asignado para la realización de las actividades o programas relacionados con la RAM; Revisando áreas de programación y presupuesto, la asignación de recursos de los programas presupuestarios autorizados, a fin de identificar las actividades vinculadas a la RAM; Estimando la proporción de recursos destinados a actividades vinculadas, con la RAM en los programas presupuestarios autorizados de las dependencias e instituciones involucradas; Consolidando la información presupuestaria por institución en una base de datos generalizada.
 - Identificando los recursos económicos que las instituciones actualmente utilizan que podrían orientarse a la implementación de la Estrategia y elaborar un diagnóstico sobre la relevancia que tiene para México dicha implementación; Proponiendo, en el marco de cada entidad, programas presupuestarios autorizados, las acciones y recursos en los anteproyectos de presupuesto de egresos que se envían a la Secretaría de Hacienda y Crédito Público para su implementación.

- Fortalecer la coordinación interinstitucional a fin de hacer uso eficiente de los recursos vinculados a la realización de actividades sobre resistencia a los antimicrobianos
 - Estableciendo un grupo de trabajo con expertos de las áreas involucradas que revisen los temas presupuestarios para el seguimiento de la Estrategia; Convocando semestralmente al Grupo de Trabajo sobre la ejecución de los recursos relacionados con la RAM y compartiendo informes semestrales sobre las actividades implementadas respecto a la asignación de recursos.
 - Promoviendo el desarrollo de nuevas moléculas, herramientas diagnósticas, vacunas y otras intervenciones, así como sobre los costos económicos y las intervenciones más costo-efectivas para combatir la RAM; Apoyando a las instituciones nacionales de investigación a que realicen estudios que favorezcan el desarrollo de nuevas moléculas, herramientas diagnósticas, vacunas y otras intervenciones, así como sobre los costos económicos y las intervenciones más costo-efectivas para combatir la RAM; Intercambiando experiencias e información con la industria farmacéutica para promover el desarrollo de nuevos medicamentos, herramientas diagnósticas, vacunas y otras intervenciones.
 - Promoviendo la colaboración de la industria en acciones para prevenir y controlar la resistencia a los antimicrobianos a fin de alentar el desarrollo de nuevos medicamentos, vacunas y otras intervenciones y concientizar a la industria sobre los impactos negativos en la competitividad por la falta de desarrollo de nuevos medicamentos para la RAM.; Promoviendo la colaboración de la industria farmacéutica para el desarrollo de nuevos productos o alternativas para prevenir la RAM.

- Promover la cooperación internacional para la implementación del contenido de la Estrategia Nacional
 - Incluyendo en los programas de cooperación con otros países y agencias cooperantes la RAM como una prioridad en el campo de la salud e intercambiar información con las áreas de cooperación en las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal y la Secretaría de Relaciones Exteriores, a través de la Agencia Mexicana de Cooperación Internacional para el Desarrollo para destacar la importancia del tema; Proponiendo esquemas de cooperación (SEGOB et al., 2018).

Capítulo 8.

El impacto en la industria alimentaria y las estrategias a seguir.

Las granjas y las industrias alimentarias dependen en gran medida del uso de biocidas como desinfectantes y otros agentes antimicrobianos y conservantes con propiedades antimicrobianas con el fin de proporcionar alimentos de alta calidad microbiológica y seguros para los consumidores. Además, otros antimicrobianos, como desinfectantes, utilizados para controlar o reducir la carga bacteriana en los hospitales y las industrias agroalimentarias se están volviendo menos efectivas debido a la menor susceptibilidad a ellos de los microorganismos objetivo (Onicuic et al., 2019).

En lo que respecta al sector alimentario, mantener los alimentos seguros para los consumidores depende en gran medida del uso de biocidas como desinfectantes y otros conservantes con propiedades antimicrobianas. En los últimos años, grandes esfuerzos de investigación se han centrado en identificar episodios de persistencia microbiana (colonización a largo plazo) en ambientes y equipos de procesamiento de alimentos y en comprender los mecanismos detrás de este fenómeno y desarrollar estrategias para evitarlo, lo que contribuiría a mitigar la transferencia de patógenos transmitidos por los alimentos durante actividades como cortar, lavar o limpiar (Onicuic et al., 2019).

La industria agroalimentaria, ha sido la más afectada por las bacterias resistentes a antimicrobianos. Desde la prohibición de los antimicrobianos como promotores del crecimiento en la Unión Europea en 2003, seguida por USA. Provocaron una disminución espectacular del consumo de antimicrobianos. Por ejemplo, se observó una disminución del 58.1% en el consumo de antimicrobianos en animales productores de alimentos entre 2009 y 2014 en los Países Bajos. En Francia, la exposición global a los antimicrobianos en la medicina veterinaria disminuyó en un 15.7% entre 2007 y 2013 (Carhuallanqui Pérez et al., 2020).

En Francia, en 2012 se inició un programa de “Plan Ecoantibio” que duró hasta 2017. Se trató de un programa de enfoque voluntario que fija un objetivo de reducción del 25% en el uso de antimicrobianos. Estuvo coordinado por el gobierno y enfatizó la administración de los agricultores (Carhuallanqui Pérez et al., 2020).

Por otro lado, la necesidad de nuevos desinfectantes y tratamientos para infecciones clínicas causadas por bacterias multirresistentes, ha llevado al estudio de extractos y aceites esenciales de plantas con el objetivo de utilizar antimicrobianos naturales y no químicos para garantizar la inocuidad de los alimentos, así como prevenir el crecimiento de patógenos y extender la vida útil del producto y con el fin de evitar que la industria alimentaria utilice sustancias químicas que están asociadas a la resistencia antimicrobiana y problemas tóxicos. Los investigadores han abordado la eficacia potencial de los antimicrobianos naturales, como el aceite esencial de orégano (0.5%) incorporado en las soluciones detergentes utilizadas para el lavado de manos y la limpieza de superficies en contacto con alimentos, como alternativas antimicrobianas útiles para reducir la supervivencia de patógenos (Carhuallanqui Pérez et al., 2020; Onicuic et al., 2019).

Un ejemplo es *S. aureus* que adquiere rápidamente resistencia antimicrobiana, como resistencia a la metilicina, que es un importante problema de salud pública. Esta bacteria puede colonizar las harinas, la piel y el pelo de animales y humanos. Por lo tanto, existe el riesgo de transmisión de cepas de *S. aureus* a humanos y animales productores de alimentos (Carhuallanqui Pérez et al., 2020).

Conclusiones y perspectivas

En este trabajo se desarrolló una investigación exhaustiva que presenta evidencia sobre la importancia que en la actualidad tienen los microorganismos resistentes a antimicrobianos transmitidos por productos cárnicos, además, de un enfoque a futuro sobre las posibles consecuencias de no disminuir la resistencia a antimicrobianos. Como se mencionó, los posibles escenarios a los que nos podemos enfrentar tendrán consecuencias en la economía mundial. México pertenece al grupo de países cuya disminución del PIB posiblemente sea más severa, principalmente a causa de la disminución de exportaciones, ya que México es un país con muchas exportaciones de productos alimenticios. Por lo tanto, es fundamental llevar a cabo fielmente la estrategia nacional de acción contra la resistencia a los antimicrobianos.

También se presentaron los mecanismos de resistencia involucrados y las causas que generan la resistencia, de ahí se desprende que para eliminar los factores que generan resistencia a los antimicrobianos por parte del paciente, los sistemas de vigilancia rutinarios para monitorear el consumo de antimicrobianos, además del sistema de dosis diarias definidas son los más importantes en el área intrahospitalaria. Por otra parte implementar más propaganda acerca de la RAM hará que los pacientes desde casa puedan ser concientes de la importancia del seguimiento de su tratamiento. De igual manera, vigilar la dispensación y ventas de antimicrobianos obligará a los pacientes a solicitarlos únicamente bajo receta médica; por lo tanto, el uso de antibióticos en humanos estará completamente regulado.

Para evitar el aumento de la resistencia a antimicrobianos en los productos cárnicos se debe vigilar la fabricación, importación, distribución, venta de antimicrobianos para uso animal y principalmente la administración de estos en los animales destinados a consumo.

De igual manera, este trabajo menciona las etapas de la cadena de suministro de productos cárnicos que se encuentran involucradas en la generación y propagación de microorganismos resistentes a antimicrobianos, en consecuencia, se destaca que la etapa con mayor influencia en la generación y propagación de

RAM es la crianza y matadero de los animales destinados a consumo. Se recomienda buscar primeramente a los microorganismos resistentes en estas etapas para prevenir el incremento de la RAM, sin descuidar las demás etapas debido a que estas bacterias se encuentran desde el matadero como *Campylobacter* hasta en alimentos RTE como *S. aureus*. Además de darle seguimiento a cada uno de los microorganismos antes citados, debido a que todos han presentado al menos un fenotipo de resistencia y evitar minimizar su importancia como en el caso de *Yersinia* que no es considerado en los informes habituales en la UE.

Hay que considerar que las buenas prácticas de producción también juegan un papel fundamental en la disminución de la RAM, debido a que mantener limpieza y orden en la preparación de alimentos, evita contaminaciones de diferentes microorganismos resistentes como STEC o *E. faecalis*.

Además en este trabajo se incluyen las metodologías empleadas para la identificación de los mecanismos de resistencia, concluyendo que los mejores métodos para el análisis de genes asociados a la resistencia a antimicrobianos son los de nueva generación, debido a se pueden secuenciar millones de moléculas de DNA de manera simultánea en poco tiempo además de que se pueden obtener una mayor cantidad de lecturas, tienen un porcentaje de error aproximado de 0.1%, lo que facilita en gran medida el estudio de la diversidad microbiana.

Por otra parte, a pesar de que el uso de antimicrobianos es benéfico para la mejora de la productividad, el riesgo asociado con sus residuos en los tejidos de los animales tratados o sus productos derivados constituye un peligro para la salud de los consumidores. Por eso, toma relevancia el objetivo del plan de acción que consiste en fomentar en las granjas acuícolas y pecuarias las buenas prácticas de producción así como las metodologías alternativas para la prevención y control de infecciones.

Para mejorar el plan de acción a este problema, se integró un grupo de expertos para identificar las áreas de oportunidad acerca de la RAM, en donde destacaron la falta de información para generar un modelo económico y principalmente la falta de infraestructura tecnológica para el análisis de la información generada con una visión integral, a través de metodologías rápidas y confiables. Por lo que es urgente, generar una metodología rápida; eficaz; confiable; accesible y de ser posible poco costosa para la identificación de microorganismos y sus resistencias a antimicrobianos. Probablemente, la mejor opción sería una técnica basada en la identificación de DNA para identificar los genes relacionados a la RAM para que con ello se de un tratamiento más adecuado.

Finalmente, los laboratorios de referencia para la vigilancia de la RAM en salud humana y animal mencionados en el plan de acción ya están en operación, sin embargo, la cantidad de estos no son suficientes para analizar todo lo relacionado a la resistencia a antimicrobianos, debido a que no solo se tienen que analizar los casos clínicos, si no también a los microorganismos en animales y productos derivados de estos para evitar su propagación.

BIBLIOGRAFÍA

Abrar, S., Ain, N. U., Liaqat, H., Hussain, S., Rasheed, F., & Riaz, S. (2019). Distribution of blaCTX–M, blaTEM, blaSHV and blaOXA genes in Extended-spectrum- β -lactamase-producing Clinical isolates: A three-year multi-center study from Lahore, Pakistan. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 8(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0536-0>

Abushaheen, M. A., Muzaheed, Fatani, A. J., Alosaimi, M., Mansy, W., George, M., Acharya, S., Rathod, S., Divakar, D. D., Jhugroo, C., Vellappally, S., Khan, A. A., Shaik, J., & Jhugroo, P. (2020). Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Disease-a-Month*, 66(6), 100971. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.100971>

Álvarez González, P., & García Seral, C. (2017). *Tipado molecular y análisis de episodios de recurrencia en la infección por Clostridium difficile* [Universidad de Zaragoza]. <https://zaguan.unizar.es/record/64130?ln=es>

Álvarez-Hernández, D. A., González-Chávez, A. M., González-Hermosillo-Cornejo, D., Franyuti-Kelly, G. A., Díaz-Girón-Gidi, A., & Vázquez-López, R. (2018). Perspectivas históricas y vigentes sobre la infección por Clostridium difficile. *Revista de Gastroenterología de México*, 83(1), 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.03.004>

Anselmo, R. J., Ojeda, P. A., Barrios, H. A., Anselmo, R. J., Ojeda, P. A., & Barrios, H. A. (2020). Detección y susceptibilidad antimicrobiana de Shigella spp. En ensaladas preparadas, listas para consumir. *Información tecnológica*, 31(1), 13-20. <https://doi.org/10.4067/S0718-07642020000100013>

Antonelli, A., D'Andrea, M. M., Brenciani, A., Galeotti, C. L., Morroni, G., Pollini, S., Varaldo, P. E., & Rossolini, G. M. (2018). Characterization of poxtA, a novel phenicol–oxazolidinone–tetracycline resistance gene from an MRSA of clinical origin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 73(7), 1763-1769. <https://doi.org/10.1093/jac/dky088>

Ayukekbong, J. A., Ntemgwa, M., & Atabe, A. N. (2017). The threat of antimicrobial resistance in developing countries: Causes and control strategies.

Antimicrobial Resistance & Infection Control, 6(1), 47.
<https://doi.org/10.1186/s13756-017-0208-x>

Banco Mundial. (2021). *Datos México*. Banco Mundial.
<https://datos.bancomundial.org/pais/mexico>

Bantawa, K., Sah, S. N., Subba Limbu, D., Subba, P., & Ghimire, A. (2019). Antibiotic resistance patterns of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* and *Vibrio* isolated from chicken, pork, buffalo and goat meat in eastern Nepal. *BMC Research Notes*, 12(1), 766. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4798-7>

Baquero, F., F. Lanza, V., Duval, M., & Coque, T. M. (2020). Ecogenetics of antibiotic resistance in *Listeria monocytogenes*. *Molecular Microbiology*, 113(3), 570-579. <https://doi.org/10.1111/mmi.14454>

Begum, J., Mir, N. A., Dev, K., & Khan, I. A. (2018). Dynamics of antibiotic resistance with special reference to Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections. *Journal of Applied Microbiology*, 125(5), 1228-1237. <https://doi.org/10.1111/jam.14034>

Benitez Maca, E., & Uribe García, A. (2018). *Adhesinas de Staphylococcus aureus* [Univeridad Nacional Autónoma de México]. <http://pbidi.unam.mx:8080/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat02029a&AN=tes.TES01000770230&lang=es&site=eds-live>

Betrán, A., Lavilla, M. J., Cebollada, R., Calderón, J. M., Torres, L., Betrán, A., Lavilla, M. J., Cebollada, R., Calderón, J. M., & Torres, L. (2020). Resistencia antibiótica de *Escherichia coli* en infecciones urinarias nosocomiales y adquiridas en la comunidad del Sector Sanitario de Huesca 2016-2018. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 13(3), 198-202.

Bhandari, M., Jennison, A. V., Rathnayake, I. U., & Huygens, F. (2021). Evolution, distribution and genetics of atypical *Vibrio cholerae* – A review. *Infection, Genetics and Evolution*, 89, 104726. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104726>

Boolchandani, M., D'Souza, A. W., & Dantas, G. (2019). Sequencing-based methods and resources to study antimicrobial resistance. *Nature Reviews Genetics*, 20(6), 356-370. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0108-4>

Cáceres, E. X. U., Becerra, A. M. A., & Bernal, C. P. J. (2017a). Determinación del perfil de susceptibilidad a antibióticos de *Listeria* sp. Aisladas de leche cruda de vaca en Tunja. *Revista Investigación en Salud Universidad de Boyacá*, 4(1), 38-52. <https://doi.org/10.24267/23897325.195>

Cáceres, E. X. U., Becerra, A. M. A., & Bernal, C. P. J. (2017b). Determinación del perfil de susceptibilidad a antibióticos de *Listeria* sp. Aisladas de leche cruda de vaca en Tunja. *Revista Investigación en Salud Universidad de Boyacá*, 4(1), 38-52. <https://doi.org/10.24267/23897325.195>

Calvo, J., & Martínez-Martínez, L. (2009). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(1), 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.11.001>

Castillo García, G. (2020, marzo 17). *De cada 10 medicinas a la venta, 6 son falsificadas.* La Jornada. <https://www.jornada.com.mx/2020/03/17/sociedad/032n1soc>

Cheney, R. W., Jr., Ph. D. (2020a). *Shigella.* En *Salem Press Encyclopedia of Health.* Salem Press. <http://pbidi.unam.mx:8080/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ers&AN=94417131&lang=es&site=eds-live>

Cheney, R. W., Jr., Ph. D. (2020b). *Shigella.* <https://eds-p-ebscohost-com.pbidi.unam.mx:2443/eds/detail/detail?vid=0&sid=418057db-d2a9-4528-b3bc-97f1b9c3764b%40redis&bdata=Jmxhbmc9ZXMmc2l0ZT1lZHMtbGl2ZQ%3d%3d#AN=94417131&db=ers>

CODEXALIMENTARIUS. (2011). *Resistencia a los antimicrobianos | CODEXALIMENTARIUS* FAO-WHO. <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/themes/antimicrobial-resistance/es/#c437070>

COFEPRIS, C. F. para la P. contra R. (2019, octubre 13). *Cofepris, académicos de la UNAM, la OPS/OMS y líderes de opinión hacen llamado sobre el uso de antimicrobianos.* gov.mx. <http://www.gob.mx/cofepris/es/articulos/cofepris-academicos-de-la-unam-la-ops-oms-y-lideres-de-opinion-hacen-llamado-sobre-el-uso-de-antimicrobianos?idiom=es>

Coleman, T. (2018). *Causality in the Time of Cholera: John Snow As a Prototype for Causal Inference* [University of Chicago]. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3262234

Consejo de Salubridad General. (2018, junio 5). *ESTRATEGIA NACIONAL DE ACCIÓN CONTRA LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS.* Diario Oficial de la Federación. http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5525043&fecha=05/06/2018&print=true

Cruz Infante, Y., Fernández Abreu, A., Bravo Fariñas, L., Nuñez, F. A., Águila Sánchez, A., Hernández Martínez, J. L., Longa, A., Ramírez Mejías, Z., Conesa Sánchez, B., Cordero Azcuy, A. M., Valdés Ramos, E. A., Cruz Infante, Y., Fernández Abreu, A., Bravo Fariñas, L., Nuñez, F. A., Águila Sánchez, A., Hernández Martínez, J. L., Longa, A., Ramírez Mejías, Z., ... Valdés Ramos, E. A. (2021). Resistencia antimicrobiana y factores de virulencia en aislados de *Vibrio cholerae* O1. Cuba, 2012-2015. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 73(1). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0375-07602021000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Czepiel, J., Drózdź, M., Pituch, H., Kuijper, E. J., Perucki, W., Mielimonka, A., Goldman, S., Wultańska, D., Garlicki, A., & Biesiada, G. (2019). *Clostridium difficile* infection: Review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38(7), 1211-1221. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03539-6>

De Silva, B., Hossain, S., & Dahanayake, P. S. (2019). *Vibrio* spp. From Yesso scallop (*Patinopecten yessoensis*) demonstrating virulence properties and antimicrobial resistance. *Journal of food safety*, 39. <https://doi.org/10.1111/jfs.12634>

Del Burgo Rabadán, M., & Arias Rodríguez, A. (2020). *Vibrio parahaemolyticus* en los productos marinos. *20*(4), 1945-1957.

Duarte, R. A., Sol, C. R. H. del, Delgado, Z. M., Gómez, D. G., Alemán, R. I. B., & Jáuregui, R. M. M. (2021a). Resistencia antimicrobiana de cepas de *Shigella* aisladas en el Hospital Pediátrico Universitario “José Luis Miranda”. *Acta Médica del Centro*, *15*(2), 270-279.

Duarte, R. A., Sol, C. R. H. del, Delgado, Z. M., Gómez, D. G., Alemán, R. I. B., & Jáuregui, R. M. M. (2021b). Resistencia antimicrobiana de cepas de *Shigella* aisladas en el Hospital Pediátrico Universitario “José Luis Miranda”. *Acta Médica del Centro*, *15*(2), 270-279.

EFSA, E. F. S. A., & ECDC, E. C. for D. P. and C. (2017, diciembre 12). *The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2016— 2017—EFSA Journal—Wiley Online Library*. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2017.5077>

Ersöz, Ş. Ş., & Coşansu, S. (2018). Prevalence of *Clostridium difficile* Isolated from Beef and Chicken Meat Products in Turkey. *Korean Journal for Food Science of Animal Resources*, *38*(4), 759-767. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2018.e14>

FAO. (2002). *El estado mundial de la pesca y la acuicultura*. FAO. <http://www.fao.org/3/y7300s/y7300s06a.htm>

FAO. (2011, junio 27). *PREVENCIÓN de la E. coli en los ALIMENTOS | CRISIS DE LA CADENA ALIMENTARIA | Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura*. <https://www.fao.org/food-chain-crisis/resources/news/detail/es/c/80952/>

Ferrario, C., Alessandri, G., Mancabelli, L., Gering, E., Mangifesta, M., Milani, C., Lugli, G. A., Viappiani, A., Duranti, S., Turrone, F., Ossiprandi, M. C., Hiyashi, R., Mackie, R., Sinderen, D. van, & Ventura, M. (2017). Untangling the cecal microbiota of feral chickens by culturomic and metagenomic analyses. *Environmental Microbiology*, *19*(11), 4771-4783. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13943>

Galhano, B. S. P., Ferrari, R. G., Panzenhagen, P., de Jesus, A. C. S., & Conte-Junior, C. A. (2021). Antimicrobial Resistance Gene Detection Methods for Bacteria in Animal-Based Foods: A Brief Review of Highlights and Advantages. *Microorganisms*, 9(5), 923. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050923>

García, J., Martínez, D., Caña, L., González, D., Rodríguez, L., Rodolfo, H., Donato, M. D., Guzmán, M., García, J., Martínez, D., Caña, L., González, D., Rodríguez, L., Rodolfo, H., Donato, M. D., & Guzmán, M. (2018). Genes qnr en Enterobacteriaceae aisladas en un hospital de Venezuela. *Revista chilena de infectología*, 35(2), 147-154. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000200147>

García Solache, M., & Rice, L. B. (2019). The Enterococcus: A Model of Adaptability to Its Environment. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(2). <https://doi.org/10.1128/CMR.00058-18>

Gatica Eguiguren, M. de los A., & Rojas, H. (2018). Gestión sanitaria y resistencia a los antimicrobianos en animales de producción. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 35, 118-125. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3571>

Gongora-Chávez, M. (2018). Frecuencia y factores de riesgo asociados a la contaminación por salmonella sp. Y staphylococcus aureus en las principales carnes comercializadas en los mercados de Huánuco – 2017. *Gaceta Científica*, 4(2), 58-63. <https://doi.org/10.46794/gacien.4.2.389>

González-Quevedo Revuelta, C. (2019). *Prevalencia de contaminación bacteriana en tres matrices de alimentos: Pastelería, comida preparada y productos cárnicos*. <https://digibuo.uniovi.es/dspace/handle/10651/55516>

González-Torralba, A., García-Esteban, C., & Alós, J.-I. (2018). Enteropatógenos y antibióticos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 36(1), 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.015>

Griffith, E. C., Wallace, M. J., Wu, Y., Kumar, G., Gajewski, S., Jackson, P., Phelps, G. A., Zheng, Z., Rock, C. O., Lee, R. E., & White, S. W. (2018a). The Structural and Functional Basis for Recurring Sulfa Drug Resistance Mutations in

Staphylococcus aureus Dihydropteroate Synthase. *Frontiers in Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01369>

Griffith, E. C., Wallace, M. J., Wu, Y., Kumar, G., Gajewski, S., Jackson, P., Phelps, G. A., Zheng, Z., Rock, C. O., Lee, R. E., & White, S. W. (2018b). The Structural and Functional Basis for Recurring Sulfa Drug Resistance Mutations in Staphylococcus aureus Dihydropteroate Synthase. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1369. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01369>

Guzmán-Terán, C. (2019). *Análisis de usos y resistencia a antibióticos en una UCI de Montería, Colombia*. 6.

Halat, D. H., Sarkis, D. K., & Moubareck, C. A. (2016). Chapter 5 - Carbapenem-Resistant, Gram-Negative Bacilli: The State of the Art. En K. Kon & M. Rai (Eds.), *Antibiotic Resistance* (pp. 93-119). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803642-6.00005-8>

HASSENA, A. B., SIALA, & GUERMAZI. (2019, febrero 15). *Occurrence and Phenotypic and Molecular Characterization of Antimicrobial Resistance of Salmonella Isolates from Food in Tunisia*. <http://eds.a.ebscohost.com.pbidi.unam.mx:8080/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=9&sid=89ca57a8-3dbd-4d1c-b8ff-d785fd315022%40sdc-v-sessmgr02>

Hung, J.-H., & Weng, Z. (2017). Analysis of Microarray and RNA-seq Expression Profiling Data. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2017(3), pdb.top093104. <https://doi.org/10.1101/pdb.top093104>

Jesús Balcázar, B. (2020). *Investigación de cepas de Salmonella spp a partir de muestras de pollo crudo en la Ciudad de Puebla e investigación de su resistencia a antibióticos*. <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/9899>

Jiménez Velásquez, S. del C., Torres Higuera, L. D., Parra Arango, J. L., Rodríguez Bautista, J. L., García Castro, F. E., & Patiño Burbano, R. E. (2020). Perfil de resistencia antimicrobiana en aislamientos de Staphylococcus spp. Obtenidos de leche bovina en Colombia. *Revista Argentina de Microbiología*, 52(2), 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2019.05.004>

Kang, S.-J., Jung, S.-I., & Peck, K. R. (2020). Historical and Clinical Perspective of *Vibrio vulnificus* Infections in Korea. *Infection & Chemotherapy*, *52*(2), 245-251. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.2.245>

Karlsson, P. A., Tano, E., Jernberg, C., Hickman, R. A., Guy, L., Järhult, J. D., & Wang, H. (2021). Molecular Characterization of Multidrug-Resistant *Yersinia enterocolitica* From Foodborne Outbreaks in Sweden. *Frontiers in Microbiology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.664665>

Kumar, H., Chen, B.-H., Kuca, K., Nepovimova, E., Kaushal, A., Nagraik, R., Bhatia, S. K., Dhanjal, D. S., Kumar, V., Kumar, A., Upadhyay, N. K., Verma, R., & Kumar, D. (2020). Understanding of Colistin Usage in Food Animals and Available Detection Techniques: A Review. *Animals*, *10*(10), 1892. <https://doi.org/10.3390/ani10101892>

Lee, D., Kim, E. J., Baek, Y., Lee, J., Yoon, Y., Nair, G. B., Yoon, S. S., & Kim, D. W. (2020). Alterations in glucose metabolism in *Vibrio cholerae* serogroup O1 El Tor biotype strains. *Scientific Reports*, *10*(1), 308. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57093-4>

Li, B., Ma, L., Li, Y., Jia, H., Wei, J., Shao, D., Liu, K., Shi, Y., Qiu, Y., & Ma, Z. (2017). Antimicrobial Resistance of *Campylobacter* Species Isolated from Broilers in Live Bird Markets in Shanghai, China. *Foodborne Pathogens and Disease*, *14*(2), 96-102. <https://doi.org/10.1089/fpd.2016.2186>

Li, X., Yang, H., Gao, X., Zhang, H., Chen, N., Miao, Z., Liu, X., & Zhang, X. (2019). The pathogenicity characterization of non-O1 *Vibrio cholerae* and its activation on immune system in freshwater shrimp *Macrobrachium nipponense*. *Fish & Shellfish Immunology*, *87*, 507-514. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2019.01.050>

Ma, H., Su, Y., Ma, L., Ma, L., Li, P., Du, X., Götz, G., Wang, S., & Lu, X. (2017). Prevalence and Characterization of *Campylobacter jejuni* Isolated from Retail Chicken in Tianjin, China. *Journal of Food Protection*, *80*(6), 1032-1040. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-16-561>

Marcos Martín, J. (2020). *Estudio de la sensibilidad antibiótica y detección de genes de resistencia en cepas de Enterococcus aislados de gallinas reproductoras*. <https://riunet.upv.es/handle/10251/157855>

Modesto, P., De Ciucis, C. G., Vencia, W., Pugliano, M. C., Mignone, W., Berio, E., Masotti, C., Ercolini, C., Serracca, L., Andreoli, T., Dellepiane, M., Adriano, D., Zoppi, S., Meloni, D., & Razzuoli, E. (2021). Evidence of Antimicrobial Resistance and Presence of Pathogenicity Genes in *Yersinia enterocolitica* Isolate from Wild Boars. *Pathogens*, 10(4), 398. <https://doi.org/10.3390/pathogens10040398>

Monterroso, M., Salvatierra R, G., Sedano S, A., & Calle E, S. (2019). Detección fenotípica de mecanismos de resistencia antimicrobiana de *Escherichia coli* aisladas de infecciones entéricas de porcinos provenientes de granjas de producción tecnificada. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 30(1), 455-464. <https://doi.org/10.15381/rivep.v30i1.15670>

Montoya Gómez, V., Ávila González, E., Universidad, N. A. de M., Universidad, N. A. de M., & Universidad, N. A. de M. (2019). *Estrategias nutricionales para reducir el uso de antibióticos promotores de crecimiento en dietas para pollos sobre respuesta productiva y salud intestinal*.

Muhammad, M. H., Idris, A. L., Fan, X., Guo, Y., Yu, Y., Jin, X., Qiu, J., Guan, X., & Huang, T. (2020). Beyond Risk: Bacterial Biofilms and Their Regulating Approaches. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00928>

N. Karthikeyan, S. N., P. Veeramani, R. N. B., & Sivaramakrishnan, S. (2017). Effect of Organic Acid Salts as an Alternative to Antibiotic Growth Promoters on the Production Performance of Commercial Broiler Chicken. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 6(9), 3470-3480. <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2017.609.426>

Nadell, C. D., Drescher, K., & Foster, K. R. (2016). Spatial structure, cooperation and competition in biofilms. *Nature Reviews Microbiology*, 14(9), 589-600. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.84>

Nagshetty, K., Shilpa, B. M., Patil, S. A., Shivannavar, C. T., & Manjula, N. G. (2021). An Overview of Extended Spectrum Beta Lactamases and Metallo Beta Lactamases. *Advances in Microbiology*, 11(01), 37. <https://doi.org/10.4236/aim.2021.111004>

NCBI. (2016). *XP_031003215.1: Tetracycline resistance protein from transposon*. NCBI. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/XP_031003215.1?report=graph

Núñez, M., & Eliécer, C. (2018). *Prevalencia De Salmonella Spp En Muestras De Leche Cruda De Empresas Ganaderas Doble Proposito Del Departamento De Córdoba-Colombia*. <https://repositorio.unicordoba.edu.co/handle/ucordoba/998>

Núñez Martínez, R., & Conchello M., M. P. (2020). *Importancia actual del Género Enterococcus spp. En los alimentos y metodologías para su caracterización molecular* [Trabajo Fin de Master, Universidad de Zaragoza, VET, 2020]. <https://zaguan.unizar.es/record/96275#>

Núñez Montero, K., Barbosa Fallas, L., Guillén Watson, R., Rivas Solano, O., & Peraza Moraga, J. (2019). Proyectos relacionados con diversidad, ecología, desplazamiento, virulencia y potencial biotecnológico de cepas de *Listeria* spp. Aisladas en Costa Rica a partir de muestras alimentarias, clínicas y ambientales. *104-113*, 32. <https://doi.org/10.18845/tm.v32i9.4637>

Okocha, R. C., Olatoye, I. O., & Adedeji, O. B. (2018). Food safety impacts of antimicrobial use and their residues in aquaculture. *Public Health Reviews*, 39(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s40985-018-0099-2>

Olaimat, A. N., Al-Holy, M. A., Shahbaz, H. M., Al-Nabulsi, A. A., Ghoush, M. H. A., Osaili, T. M., Ayyash, M. M., & Holley, R. A. (2018). Emergence of Antibiotic Resistance in *Listeria monocytogenes* Isolated from Food Products: A Comprehensive Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 17(5), 1277-1292. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12387>

OMS. (2020, octubre 13). *Resistencia a los antimicrobianos*. WHO. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>

OMS, WIPO, & WTO. (2017). *Simposio técnico OMC-OMPI-OMS sobre la resistencia a los antimicrobianos: Cómo promover la innovación, el acceso y un uso apropiado en materia de antibióticos*. <https://www.wipo.int/publications/es/details.jsp?id=4197>

Onicuic, E., Likotrafiti, E., Alvarez Molina, A., Prieto, M., López, M., & Alvarez Ordóñez, A. (2019). Food processing as a risk factor for antimicrobial resistance spread along the food chain. *Current Opinion in Food Science*, 30, 21-26. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.09.002>

Organización Mundial de Sanidad Animal [OIE]. (2021). Una sola salud. *OIE - Organización Mundial de Sanidad Animal*. <https://www.oie.int/es/que-hacemos/iniciativas-mundiales/una-sola-salud/>

Ortíz Tapia, D. S., & Burgos Vinueza, C. V. (2019). *Aislamiento y caracterización de Yersinia enterocolitica patogénica de cerdos en la empresa Pública Metropolitana de Rastro Quito*. <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/19789>

Oteo Iglesias, J. (2019). *Comprendiendo la resistencia a antibióticos*. <https://ebuah.uah.es/dspace/handle/10017/40234>

Pal, M., & Bulcha, M. (2021). Clostridium difficile as an Emerging Foodborne Pathogen of Public Health Significance. *Acta Scientific Microbiology*, 4, 46-49. <https://doi.org/10.31080/ASMI.2021.04.0834>

Peng, Z., Jin, D., Kim, H. B., Stratton, C. W., Wu, B., Tang, Y.-W., & Sun, X. (2017). Update on Antimicrobial Resistance in Clostridium difficile: Resistance Mechanisms and Antimicrobial Susceptibility Testing. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(7), 1998-2008. <https://doi.org/10.1128/JCM.02250-16>

Ramírez-Pacheco, A., Moreno-Guerrero, S. S., & Medina-Sanson, A. (2013). Herramientas moleculares y su utilidad en el cáncer pediátrico. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 12(3), 162-173.

Reyes-Gómez, U., Reyes-Hernández, K. L., Comas-García, A., Cuevas-López, L. L., Anzures-Gutiérrez, S. A., Hernández-Magaña, R., Vargas-Mosso, M. E.,

Guerrero-Becerra, M., Reyes-Hernández, M. U., Ramírez-Sandoval, M. P., Escobar-Rojas, V., Alcántara-Salinas, A., & Alonso-Pérez, C. (2021). Gastroenteritis by *Campylobacter* in children. Current Concepts. *Boletín Clínico Hospital Infantil del Estado de Sonora*, 36(2), 88-101.

Reygaert, W. C. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482-501. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>

Rico, C., & Anglada, R. (2017). *EL USO DE ANTIBIÓTICOS EN LA INDUSTRIA ALIMENTARIA Y SU CONTRIBUCIÓN AL DESARROLLO DE RESISTENCIAS. DETERMINANTES DE LA DISEMINACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA COLISTINA*. 22.

Rivera Rojas, D. J., & Toro Ibaceta, M. (2018). *Caracterización de Escherichia coli productora de toxina Shiga aislada desde carne molida en la ciudad de Santiago de Chile*. <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/151369>

Rodrigues, P. a., Ferrari, R. g., & Conte-Junior, C. a. (2018). Application of molecular tools to elucidate the microbiota of seafood. *Journal of Applied Microbiology*, 124(6), 1347-1365. <https://doi.org/10.1111/jam.13701>

Rodrigues, P. A., Ferrari, R. G., & Conte-Junior, C. A. (2018). Application of molecular tools to elucidate the microbiota of seafood. *Journal of Applied Microbiology*, 124(6), 1347-1365. <https://doi.org/10.1111/jam.13701>

Rohde, A., Hammerl, J., Boone, I., Jansen, W., Woudstra, S., Klein, G., Dieckmann, R., & Dahouk, S. (2017). Overview of validated alternative methods for the detection of foodborne bacterial pathogens. *Trends in Food Science & Technology*, 62, 113-118. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.02.006>

Rubab, M., & Oh, D.-H. (2020). Virulence Characteristics and Antibiotic Resistance Profiles of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Isolates from Diverse Sources. *Antibiotics*, 9(9), 587. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090587>

Rubio, S., Pacheco-Orozco, R. A., Milena Gómez, A., Perdomo, S., García-Robles, R., Rubio, S., Pacheco-Orozco, R. A., Milena Gómez, A., Perdomo, S., & García-Robles, R. (2020). Secuenciación de nueva generación (NGS) de ADN: Presente y futuro en la práctica clínica. *Universitas Medica*, 61(2), 49-63. <https://doi.org/10.11144/javeriana.umed61-2.sngs>

Saima, A. S., Rizwan, M., Mohammad Yousaf, Y. H., Naeem, M., Zahid, M., Pokryshko, O., Diaconescu, S., & Saifullah, S. (2018). 27. Isolation & identification of Shigella species from food and water samples of Quetta, Pakistan. *Pure and Applied Biology (PAB)*, 7(1), 227-235.

Saleh, N., Awada, S., Awwad, R., Jibai, S., Arfoul, C., Zaiter, L., Dib, W., & Salameh, P. (2015). Evaluation of antibiotic prescription in the Lebanese community: A pilot study. *Infection Ecology & Epidemiology*, 5(1), 27094. <https://doi.org/10.3402/iee.v5.27094>

Sánchez Osuna, M. (2020). Origen y evolución de los genes que confieren resistencia clínica a sulfamidas y a trimetoprim [Ph.D. Thesis, Universitat Autònoma de Barcelona]. En *TDX (Tesis Doctorals en Xarxa)*. <http://www.tdx.cat/handle/10803/671317>

Sanlibaba, P., Tezel, B. U., Cakmak, G. A., Keskin, R., & Akcellik, M. (2020). Occurrence of Listeria spp. And antibiotic resistance profiles of Listeria monocytogenes from raw meat at retail in Turkey. *Italian Journal of Food Science*, 32(1), 234-250. <https://doi.org/10.14674/IJFS-1617>

SEGOB, Consejo de Salubridad General, Comisión Consultiva Científica del Consejo de Salubridad General, & Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (2018). *Acuerdo por el que se declara la obligatoriedad de la Estrategia Nacional de Acción contra la Resistencia a los Antimicrobianos*. [Acuerdo ÚNICO]. SEGOB. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5525043&fecha=05/06/2018

Shamloo, E., Hosseini, H., Abdi Moghadam, Z., Halberg Larsen, M., Haslberger, A., & Alebouyeh, M. (2019a). Importance of Listeria monocytogenes in food safety:

A review of its prevalence, detection, and antibiotic resistance. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 20(4), 241-254.

Shamloo, E., Hosseini, H., Abdi Moghadam, Z., Halberg Larsen, M., Haslberger, A., & Alebouyeh, M. (2019b). Importance of *Listeria monocytogenes* in food safety: A review of its prevalence, detection, and antibiotic resistance. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 20(4), 241-254.

Siala, M., Barbana, A., Smaoui, S., Hachicha, S., Marouane, C., Kammoun, S., Gdoura, R., & Messadi-Akrout, F. (2017). Screening and Detecting *Salmonella* in Different Food Matrices in Southern Tunisia Using a Combined Enrichment/Real-Time PCR Method: Correlation with Conventional Culture Method. *Frontiers in Microbiology*, 8, 2416. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02416>

Sirghani, K., Zeinali, T., & Jamshidi, A. (2018). Detection of *Yersinia enterocolitica* in Retail Chicken Meat, Mashhad, Iran. *Journal of Pathogens*, 2018, e1286216. <https://doi.org/10.1155/2018/1286216>

Sony, M., Sumithra, T. G., Anusree, V. N., Amala, P. V., Reshma, K. J., Alex, S., & Sanil, N. K. (2021). Antimicrobial resistance and virulence characteristics of *Vibrio vulnificus*, *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio harveyi* from natural disease outbreaks of marine/estuarine fishes. *Aquaculture*, 539, 736608. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2021.736608>

Tang, Y., Dai, L., Sahin, O., Wu, Z., Liu, M., & Zhang, Q. (2017). Emergence of a plasmid-borne multidrug resistance gene *cfr(C)* in foodborne pathogen *Campylobacter*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72(6), 1581-1588. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx023>

Tang, Y., Fang, L., Xu, C., & Zhang, Q. (2017). Antibiotic resistance trends and mechanisms in the foodborne pathogen, *Campylobacter*. *Animal Health Research Reviews*, 18(2), 87-98. <https://doi.org/10.1017/S1466252317000135>

Tang, Y., Sahin, O., Pavlovic, N., LeJeune, J., Carlson, J., Wu, Z., Dai, L., & Zhang, Q. (2017, marzo 29). *Rising fluoroquinolone resistance in Campylobacter*

isolated from feedlot cattle in the United States.
<https://www.nature.com/articles/s41598-017-00584-z>

Terry, L. M., Barker, C. R., Day, M. R., Greig, D. R., Dallman, T. J., & Jenkins, C. (2018). (2018). Antimicrobial resistance profiles of *Shigella dysenteriae* isolated from travellers returning to the UK, 2004–2017. *Journal of Medical Microbiology*, *67*(8), 1022-1030. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000779>

Thomrongsuwannakij, T., Blackall, P. J., & Chansiripornchai, N. (2017). A Study on *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* through Commercial Broiler Production Chains in Thailand: Antimicrobial Resistance, the Characterization of DNA Gyrase Subunit A Mutation, and Genetic Diversity by Flagellin A Gene Restriction Fragment Length Polymorphism. *Avian Diseases*, *61*(2), 186-197. <https://doi.org/10.1637/11546-120116-Reg.1>

Tresse, O., Alvarez-Ordóñez, A., & Connerton, I. F. (2017). Editorial: About the Foodborne Pathogen *Campylobacter*. *Frontiers in Microbiology*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01908>

Turpo, C., & Luis, J. (2020). Estudio de resistencia bacteriana a los antibióticos de reserva de uso frecuente entre los años 2017 y 2018 en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Hoipólito Unanue de Tacna. *Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann*. <http://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/4037>

Velandia, D. P. L., Torres Caycedo, M. I., Castañeda Orduz, L. M., & Prada Quiroga, C. F. (2016). *Determinación de genes que codifican la resistencia de betalactamasas de espectro extendido en bacilos Gram negativos aislados de urocultivos*. *3*(2), 107-126. <https://doi.org/10.24267/23897325.182>

Villagrán P., C. L. V., & Ruíz T., A. C. (2019). Una mirada hacia el mundo bacteriano. *2019, Primera Ed.*, 355.

Vrioni, G., Tsiamis, C., Oikonomidis, G., Theodoridou, K., Kapsimali, V., & Tsakris, A. (2018). MALDI-TOF mass spectrometry technology for detecting biomarkers of antimicrobial resistance: Current achievements and future

perspectives. *Annals of Translational Medicine*, 6(12), 240. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.28>

Wagner, E. M., Pracser, N., Thalgueter, S., Fischel, K., Rammer, N., Pospíšilová, L., Alispahic, M., Wagner, M., & Rychli, K. (2020). Identification of biofilm hotspots in a meat processing environment: Detection of spoilage bacteria in multi-species biofilms. *International Journal of Food Microbiology*, 328, 108668. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108668>

Werth, B. J. (2020). *Antibióticos polipeptídicos: Bacitracina, colistina, polimixina B - Enfermedades infecciosas*. Manual MSD versión para profesionales. <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/antibi%C3%B3ticos-polipept%C3%ADicos-bacitracina-colistina-polimixina-b>

Wieczorek, K., Wołkowicz, T., & Osek, J. (2018). Antimicrobial Resistance and Virulence-Associated Traits of *Campylobacter jejuni* Isolated From Poultry Food Chain and Humans With Diarrhea. *Frontiers in Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01508>

World Integrated Trade Solution [WITS]. (2018). *Resumen del comercio México 2018*. <https://wits.worldbank.org/CountryProfile/es/Country/MEX/Year/2018/Summary>

Xu, Z., Wang, M., Zhou, C., Gu, G., Liang, J., Hou, X., Wang, M., & Wei, P. (2020). Prevalence and antimicrobial resistance of retail-meat-borne *Salmonella* in southern China during the years 2009–2016: The diversity of contamination and the resistance evolution of multidrug-resistant isolates. *International Journal of Food Microbiology*, 333, 108790. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108790>

Yan, S., Li, M., Luque-Sastre, L., Wang, W., Hu, Y., Peng, Z., Dong, Y., Gan, X., Nguyen, S., Anes, J., Bai, Y., Xu, J., Fanning, S., & Li, F. (2019). Susceptibility (re)-testing of a large collection of *Listeria monocytogenes* from foods in China from 2012 to 2015 and WGS characterization of resistant isolates. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 74(7), 1786-1794. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz126>

Yang, Y., Feye, K. M., Shi, Z., Pavlidis, H. O., Kogut, M., J. Ashworth, A., & Ricke, S. C. (2019). A Historical Review on Antibiotic Resistance of Foodborne Campylobacter. *Frontiers in Microbiology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01509>

Yao, H., Liu, D., Wang, Y., Zhang, Q., & Shen, Z. (2017). High Prevalence and Predominance of the aph(2")-I_f Gene Conferring Aminoglycoside Resistance in Campylobacter. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(5). <https://doi.org/10.1128/AAC.00112-17>

Zhang, C.-M., Xu, L.-M., Mou, X., Xu, H., Liu, J., Miao, Y.-H., Wang, X. C., & Li, X. (2019). Characterization and evolution of antibiotic resistance of Salmonella in municipal wastewater treatment plants. *Journal of Environmental Management*, 251, 109547. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.109547>

Zunino, P., & Zunino, P. (2018). Historia y perspectivas del enfoque “Una Salud”. *Veterinaria (Montevideo)*, 54(210), 46-51.