























Artículo Original/ Original Article

[10.18004/mem.iics/1812-9528/2023.e21122313](https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2023.e21122313)

Mecanismos plasmídicos de resistencia a quinolonas, betalactámicos y colistina en *Salmonella enterica*. Paraguay 2020-2021

*Flavia Ortiz^{1,10} , Natalie Weiler¹ , Mercedes Álvarez¹ , Verónica Orrego¹ , Jazmín Martínez¹ , Nancy Melgarejo² , Mariel Brítez² , Sofía Busignani² , Mario Martínez² , Felicita Dure³ , Esteban Riera⁴ , David A. Bernis⁵ , Liz Acosta⁶ , Carolina Rojas⁷ , Rossana Hamuy⁸ , Mirna Agüero⁹ , Mirtha Casco¹⁰ , Ruth Duarte¹¹ , Mirna Gauto¹² , Karina Abreu¹³ , Antonio Villalba¹⁴ , Marta González¹⁵ 

¹Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Laboratorio Central de Salud Pública. Dpto. Bacteriología, Sección Enteropatógenos Asunción, Paraguay

²Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Laboratorio Central de Salud Pública. Dpto. Bacteriología, Sección Antimicrobianos. Asunción, Paraguay

³Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Laboratorio Central de Salud Pública. Dpto. Estadística. Asunción, Paraguay

⁴Laboratorio Riera. Asunción, Paraguay

⁵Servicio Nacional de Calidad y Salud Animal (SENACSA). San Lorenzo, Paraguay

⁶Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital Nacional de Itauguá. Paraguay

⁷Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto de Medicina Tropical. Asunción, Paraguay

⁸Centro Médico La Costa. Asunción, Paraguay

⁹Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital General Pediátrico "Niños de Acosta Ñu". San Lorenzo, Paraguay

¹⁰Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas. San Lorenzo, Paraguay

¹¹Instituto de Previsión Social – Hospital Central. Asunción, Paraguay

¹²Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital Regional de Ciudad del Este. Paraguay

¹³Laboratorio Meyer-Lab. Asunción, Paraguay

¹⁴Laboratorio Analiza. Asunción, Paraguay

¹⁵Centro Médico Bautista. Asunción, Paraguay

Cómo referenciar este artículo/ How to reference this article:

Ortiz F, Weiler N, Álvarez M, Orrego V, Martínez J, Melgarejo N, et al. Mecanismos plasmídicos de resistencia a quinolonas, betalactámicos y colistina en *Salmonella enterica*. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2023; 21(1): e21122313.

Editor Responsable: Florencia del Puerto . Universidad Nacional de Asunción, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, San Lorenzo Paraguay. Email: colepuerto@hotmail.com

RESUMEN

Las bacterias son capaces de desarrollar mecanismos de resistencia a los antimicrobianos, aquellos adquiridos y transmisibles son los más significativos debido al potencial de diseminación. La aparición de *Salmonella enterica* con resistencia a C3^aG, quinolonas y a colistina representa una amenaza progresiva. El objetivo fue determinar la resistencia a los antimicrobianos y la presencia de los mecanismos de resistencia plasmídicos a quinolonas, β -lactámicos y colistina en aislados de *Salmonella* provenientes de la vigilancia integrada de enteropatógenos. Fueron estudiadas 501 cepas de *Salmonella* spp. colectadas entre los años 2020 y 2021, por la red de enteropatógenos del Laboratorio Central de Salud Pública. Se investigó la resistencia a las C3^aG, quinolonas y colistina, en aislamientos de humanos, alimentos, animales de consumo y ambiente. Las cepas estudiadas exhibieron resistencia a tetraciclina (32,5%), ácido nalidíxico (29%), ampicilina

Fecha de recepción: 14 de agosto de 2023. Fecha de aceptación: 15 de setiembre de 2023.

***Autor correspondiente:** Flavia Helena Ortiz Arce. Laboratorio Central de Salud Pública. Asunción, Paraguay. Teléfono: +595 981 232923

Email: flavia.arce@gmail.com



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una [Licencia Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

(13,2%), nitrofurantoína (11,6%), C3^aG (7,2%), cotrimoxazol (5,8%), ciprofloxacina (2,2%). El 18% (90/501) presentaron resistencia transferible por plásmidos, fueron detectados 111 genes (71 cepas con un gen, 17 cepas dos genes y 2 cepas tres genes diferentes). Qnr B: 41,1% (37/90), mcr-1: 38,9% (35/90), CMY: 23,3% (21/90), CTX-M: 16,7% (15/90) y Qnr S: 3,3% (3/90). Heidelberg fue el serovar predominante en muestras de pollo y el mayor portador de genes de resistencia de tipo CMY y mcr-1. La detección de genes en alimentos y animales de consumo, que pueden transmitirse fácilmente al ser humano es motivo de alerta y resalta la importancia de continuar fortaleciendo la vigilancia multisectorial y multidisciplinaria.

Palabras clave: *Salmonella*, resistencia, antimicrobianos, plasmídica.

Plasmid mechanisms of resistance to quinolones, beta-lactams and colistin in *Salmonella enterica*. Paraguay 2020-2021

ABSTRACT

Bacteria can develop antimicrobial resistance mechanisms, those acquired and transmissible being the most significant due to the potential for dissemination. The emergence of *Salmonella enterica* with resistance to third-generation cephalosporins, quinolones, and colistin represents a progressive threat. The objective was to determine antimicrobial resistance and the presence of plasmid resistance mechanisms to quinolones, β -lactams, and colistin in *Salmonella* isolates from integrated surveillance of enteropathogens. Five hundred and one strains of *Salmonella* spp. collected between 2020 and 2021 were studied by the enteropathogen network of the Laboratorio Central de Salud Pública (Central Public Health Laboratory). Research was conducted on the resistance to third-generation cephalosporins, quinolones, and colistin, isolated from humans, foodstuffs, animals for consumption, and the environment. The strains studied exhibited resistance to tetracycline (32.5%), nalidixic acid (29%), ampicillin (13.2%), nitrofurantoin (11.6%), third-generation cephalosporins (7.2%), cotrimoxazole (5.8%), and ciprofloxacin (2.2%). Eighteen percent (90/501) presented plasmid-transferable resistance, 111 genes were detected (71 strains with one gene, 17 strains with two genes, and 2 strains with three different genes). Qnr B: 41.1% (37/90), mcr-1: 38.9% (35/90), CMY: 23.3% (21/90), CTX-M: 16.7% (15/90), and Qnr S: 3.3% (3/90). Heidelberg was the predominant serovar in chicken samples and the largest carrier of CMY and mcr-1 resistance genes. The detection of genes in foodstuffs and animals for consumption, which can be easily transmitted to humans, is a cause for alarm and highlights the importance of continuing to strengthen multisectorial and multidisciplinary surveillance.

Keywords: *Salmonella*, resistance, antimicrobials, plasmid.

INTRODUCCIÓN

Las bacterias son capaces de desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o más antimicrobianos; aquellos adquiridos y transmisibles son los más significativos debido a su potencial de diseminación, consisten fundamentalmente en la producción de enzimas inactivadoras o en la aparición de modificaciones que impiden la llegada de la droga a su sitio de acción⁽¹⁾.

Salmonella enterica es un patógeno zoonótico transmitido por alimentos de gran repercusión en el mundo con creciente aparición y diseminación de variantes resistentes a los antimicrobianos. Las quinolonas son junto a los β -lactámicos los de mayor uso, y el nivel de resistencia a los mismos ha aumentado considerablemente en los últimos años en todo el mundo⁽²⁾. La aparición de cepas de *Salmonella* resistentes a las cefalosporinas de tercera generación (C3^aG), quinolonas y a colistina es motivo de alarma y representa una amenaza clínica progresiva, ya que las primeras son tratamiento de elección de salmonelosis y especialmente para las infecciones invasivas por *Salmonella* no tifoidea⁽³⁾.

La resistencia a las C3^aG se ha atribuido principalmente a la gran diseminación de plásmidos portadores de genes que codifican β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y β -lactamasas del tipo AmpC⁽⁴⁾. Las β -lactamasas de espectro extendido hidrolizan penicilina, cefalosporinas de 1^a, 2^a, 3^a y 4^a G, y monobactam; aunque existe una gran variedad de éstas enzimas, actualmente CTX-M es la más frecuente en la mayor parte del mundo; con diferencias en la prevalencia de sus variantes en los distintos países⁽⁵⁾; siendo CTX-M-2 y CTX-M-15 las de mayor diseminación a nivel regional y mundial⁽⁶⁻¹⁰⁾.

A su vez β -lactamasas tipo AmpC, hidrolizan cefalosporinas de 1^a, 2^a, 3^a G, y con muy poca eficacia a las de 4^a G^(5,11). La producción de AmpC en algunas especies bacterianas puede ser constitutiva o inducible; en el caso de *Salmonella* spp., puede ser adquirida a través de un plásmido y el gen *bla*CMY-2 fue encontrado en cepas, principalmente asociadas a aves de corral⁽¹²⁻¹⁴⁾. Además es posible la presencia simultánea de diferentes mecanismos de resistencia a β -lactámicos, (BLEE/AmpC/pérdida de porinas)^(5,15), lo que podría dificultar la interpretación fenotípica y se debe recurrir a los métodos moleculares.

En cuanto a las quinolonas se ha venido observando en enterobacteriales el paulatino incremento de la resistencia a esta familia de antimicrobianos⁽¹⁶⁾. Una de ellas, la ciprofloxacina, es utilizada en el tratamiento de enfermedades infecciosas, principalmente en diarreas graves, como así también es de uso frecuente en el ámbito veterinario⁽¹⁷⁾, hechos que han favorecido el aumento de su resistencia en diferentes patógenos.

Entre los principales mecanismos adquiridos de resistencia, se destacan los PMQR (plasmid-mediated mechanisms of resistance to quinolones), que involucran proteínas citoplasmáticas conocidas como *qnr* (quinolone resistance) las que confieren protección a las topoisomerasas (ADN-girasa y topoisomerasa IV) dificultando la unión a quinolonas; y a la enzima inactivante acetiltransferasa *aac* (6')-Ib-cr^(18,19).

Se han descrito varios tipos de *qnr* (*qnrA*, *qnrS*, *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrVC* y *qnrE*) cada uno con sus variantes alélicas; estas proteínas suelen estar asociadas con BLEE, AmpC, carbapenemasas y son transportadas en los mismos plásmidos conjugativos que confieren multiresistencia⁽²⁰⁾.

La colistina es otro antimicrobiano que requiere vigilancia, debido a su uso en el sector ganadero como promotor de crecimiento en animales de consumo⁽²¹⁾. Su reintroducción en esquemas de tratamiento se debe a las infecciones humanas causadas por bacterias gramnegativas multiresistentes productoras de carbapenemasas y a la falta de disponibilidad de nuevos medicamentos; sin embargo, su uso está restringido debido a su nefrotoxicidad⁽²²⁾. Uno de los determinantes de resistencia a la colistina está mediado por el gen *mcr* (mobile colistin resistance), cuya transferencia es plasmídica, este gen se ha diseminado rápidamente en diferentes géneros de bacterias gramnegativas en todo el mundo, afectando el medio ambiente, los alimentos, los animales y los seres humanos^(23,24).

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo fue determinar la resistencia a los antimicrobianos y caracterizar genes de resistencia plasmídicos a quinolonas, β -lactámicos y colistina en aislados de *Salmonella* provenientes de la Vigilancia Integrada de Enteropatógenos entre los años 2020 y 2021.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fueron estudiadas 501 cepas de *Salmonella* spp. como parte de la vigilancia de patógenos entéricos y resistencia a los antimicrobianos, colectadas entre los años 2020 y 2021 por los Laboratorios de la Red de Enteropatógenos del Laboratorio Central de Salud Pública.

Se investigó principalmente la resistencia a las C3^aG, a quinolonas y a colistina en aislamientos recuperados de humanos, alimentos, animales de consumo, y ambiente.

La identificación de los aislados se llevó a cabo por metodología de bioquímica convencional. La serovariedad se determinó con antisueros somáticos y flagelares

utilizando el esquema de Kauffmann-Le Minor⁽²⁵⁾ y por métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa PCR⁽²⁶⁾.

La susceptibilidad a los siguientes antimicrobianos: ampicilina (AMP), amoxicilina/ácido clavulánico (AMC), cefotaxima (CTX), ceftazidima (CAZ), ácido nalidíxico (NAL), tetraciclina (TET), ciprofloxacina (CIP), cloranfenicol (CHL), gentamicina (GEN), nitrofurantoína (NIT), cotrimoxazol (SXT) se evaluó por el método de Kirby Bauer siguiendo las pautas del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)⁽²⁷⁾.

Para la búsqueda de genes de resistencia plasmídica se utilizó el siguiente tamizaje fenotípico: presencia de resistencia o sensibilidad disminuida a NAL y CIP; resistencia a CTX y CAZ con y sin sinergia fenotípica visible para BLEE y AmpC (utilizando AMC - AFB: ácido fenilborónico - resistencia a FOX: Cefoxitina); y resistencia a colistina (COL) utilizando la técnica tamizaje de ASC (Colistina Agar Spot)⁽²⁸⁾.

Las cepas seleccionadas fueron sometidas a pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional para la caracterización molecular de los genes de resistencia plasmídicos: PMQR como qnr (A, B y S) y aa-6''-Ibr; genes de β -lactamasas (CTX-M, PER-2 y CMY); y el gen mcr-1 de resistencia a polimixinas⁽²⁹⁾.

Todos los datos obtenidos fueron recopilados de la base de datos del sistema de gestión laboratorial utilizado en el Laboratorio Central de Salud Pública. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa R versión 4.3.1, se calculó los intervalos al 95% según Newcombe⁽³⁰⁾.

RESULTADOS

De las 501 cepas de *Salmonella* spp. estudiadas, 167 fueron del año 2020 y 334 del año 2021. El origen de los aislamientos se distribuyó en: muestras clínicas de humanos (n = 312), muestras de alimentos (n = 89), animales de consumo (n = 98), y ambiente (n = 02). En las Tablas 1 y 2 se visualizan respectivamente el porcentaje de resistencia encontrado en los aislamientos de *Salmonella* a los grupos de antimicrobianos vigilados, y la resistencia sumada a la sensibilidad intermedia a quinolonas.

Tabla 1: Resistencia en *Salmonella enterica* – Vigilancia integrada – 2020-2021 – Paraguay.

ANTIBIOTICOS	Número de aislamientos resistentes (%) (IC 95%)												Total (n= 501)
	Humano			Alimento			Animal			Ambiente			
	2020 (n=98)	2021 (n=214)	Total (n= 312)	2020 (n=62)	2021 (n=27)	Total n= 89	2020 (n=6)	2021 (n=92)	Total n=98	2020 (n=1)	2021 (n=1)	Total n=2	
β-lactámicos													
Ampicilina (AMP)	21 (21,4) (14,5-30,5)	12 (5,6) (3,2-9,5)	33 (10,6) (7,6-14,5)	19 (30,6) (20,6-43)	3 (11,1) (3,9-28,1)	21 (23,6) (16-33,4)	0 (0) (0-39)	11 (12) (6,8-20,2)	11 (11,2) (6,4-19)	0 (0) (0-79,3)	0 (0) (0-79,3)	0 (0) (0-65,8)	66 (24) (10,5-16,4)
Amoxicilina/Ac. Clavulánico (AMC)	0 (0) (0-3,8)	2 (0,9) (0,3-3,3)	2 (0,6) (0,2-2,3)	9 (14,5) (7,8-25,3)	2 (7,4) (2,1-23,4)	11 (12,4) (7-20,8)	0 (0) (0-39)	9 (9,8) (5,2-17,6)	9 (9,2) (4,9-16,5)	0 (0) (0-79,3)	0 (0) (0-79,3)	0 (0) (0-65,8)	22 (4,4) (2,9-6,6)
Cefalosporinas (C 3° G)	3 (3,1) (1-8,6)	4 (1,9) (0,7-4,7)	7 (2,2) (1,1-4,6)	17 (27,4) (17,9-39,6)	2 (7,4) (2,1-23,4)	19 (21,3) (14,1-31)	0 (0) (0-39)	11 (12) (6,8-20,2)	11 (11,2) (6,4-19)	0 (0) (0-79,3)	0 (0) (0-79,3)	0 (0) (0-65,8)	36 (7,2) (5,2-9,8)
Quinolonas													
Ac. Nalidixico (NAL)	7 (7,1) (3,5-14)	9 (4,2) (2,2-7,8)	16 (5,1) (3,2-8,2)	38 (61,3) (48,8-72,4)	10 (37) (21,5-55,8)	48 (54) (43,6-63,9)	0 (0) (0-39)	80 (87) (78,6-92,4)	80 (81,6) (72,8-88,1)	1 (100) (20,7-100)	0 (0) (0-79,3)	1 (50) (9,5-90,5)	145 (29) (25,1-33,1)
Ciprofloxacina(CIP)	1 (1) (0,2-5,6)	0 (0) (0-1,8)	1 (0,3) (0,1-1,8)	5 (8,1) (3,5-17,5)	0 (0) (0-12,5)	5 (5,6) (2,4-12,5)	0 (0) (0-39)	5 (5,4) (2,3-12,1)	1 (0,3) (0,2-5,6)	0 (0) (0-79,3)	0 (0) (0-79,3)	0 (0) (0-65,8)	11 (2,2) (1,2-3,9)
Otros													
Clorafenicol(CHL)	4 (4,2) (1,6-10)	3 (1,4) (0,5-4)	7 (2,2) (1,1-4,6)	1 (1,6) (0,3-8,6)	1 (3,7) (0,7-18,3)	2 (2,2) (0,6-7,8)	0 (0) (0-39)	1 (1,1) (0,2-5,9)	7 (2,2) (3,5-14)	0 (0) (0-79,3)	0 (0) (0-79,3)	0 (0) (0-65,8)	10 (2) (1,1-3,6)
Gentamicina(GEN)	5 (5,1) (2,2-11,4)	3 (1,4) (0,5-4)	8 (2,3) (1,3-5)	1 (1,6) (0,3-8,6)	0 (0) (0-12,5)	1 (1,1) (0,2-6,1)	0 (0) (0-39)	0 (0) (0-4)	8 (2,3) (4,2-15,3)	0 (0) (0-79,3)	0 (0) (0-79,3)	0 (0) (0-65,8)	9 (1,8) (0,9-3,4)
Nitrofurantoína(NIT)	16 (16,3) (10,3-24,9)	2 (0,9) (0,3-3,3)	18 (5,8) (3,7-8,9)	12 (19,4) (11,4-30,9)	2 (7,4) (2,1-23,4)	14 (15,7) (9,6-24,7)	0 (0) (0-39)	25 (27,2) (19,1-37)	18 (5,8) (11,9-27,2)	1 (100) (20,7-100)	0 (0) (0-79,3)	1 (50) (9,5-90,5)	58 (11,6) (9,1-14,7)
Tetraciclina(TET)	22 (22,4) (15,3-31,7)	14 (6,5) (3,9-10,7)	36 (11,5) (8,5-15,6)	34 (54,8) (42,5-66,6)	11 (40,7) (24,5-59,3)	45 (50,6) (40,4-60,7)	0 (0) (0-39)	81 (88) (79,8-93,2)	36 (11,5) (7,9-46,6)	1 (100) (20,7-100)	0 (0) (0-79,3)	1 (50) (9,5-90,5)	163 (32,5) (28,6-36,8)
Trimetoprim/sulfametoxazol (SXT)	7 (7,1) (3,5-14)	5 (2,3) (1-5,4)	12 (3,8) (2,2-6,6)	8 (12,9) (6,7-23,4)	1 (3,7) (0,7-18,3)	9 (10,1) (5,4-18,1)	0 (0) (0-39)	8 (8,7) (4,5-16,2)	12 (3,8) (7,1-20,2)	0 (0) (0-79,3)	0 (0) (0-79,3)	0 (0) (0-65,8)	29 (5,8) (4,1-8,2)

Tabla 2: Resistencia + sensibilidad intermedia en *Salmonella* a quinolonas – 2020-2021.

Origen del aislamiento	Número de aislamientos I + R - (%)	
	Ac. Nalidixico (NAL) (n=501)	Ciprofloxacina (CIP) (n=501)
Humano	38 (7,6)	26 (5,2)
Alimento	50 (10)	50 (10)
Animal	80 (16)	80 (16)
Ambiente	1 (0,2)	1 (0,2)
Total	169 (33,7)	157 (31,3)

n: número total de aislamientos de *Salmonella* durante los años 2020 y 2021.

En cuanto a los mecanismos de resistencia plasmídicos, en las tablas siguientes se muestran todos los mecanismos detectados y se pueden visualizar los resultados de genotipo en el 2020 (Tabla 3) y en 2021 (Tabla 4).

Tabla 3: Caracterización de genes de resistencia transmitidas por plásmidos en *Salmonella* – 2020 – Paraguay.

N°	Serotipo	Origen	Fuente	Tamizaje				Genes de Resistencia		
				NAL	CIP	CTX	ASC	PMQR	β-lactamasas	R a colistina
				Sensibilidad DD (mm)				qnrA/qnrB/qnrS/aac(6)Ib-cr	ctxM/per-2/cmy	mcr-1
1	Heidelberg	AL	cav	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
2	Heidelberg	AL	cav	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
3	Hadar	AL	hach	I	I	S	-	qnrB+	-	-
4	S. enterica	AL	hac	R	I	S	-	qnrB+	-	-
5	Heidelberg	AL	cav	R	I	R	-	-	ctxM+	-
6	Heidelberg	AL	cav	R	I	R	+	-	cmy+	mcr-1+
7	Heidelberg	AL	cav	R	I	R	-	-	cmy+	-
8	Corvallis	AL	pqu	I	I	S	-	qnrB+	-	-
9	Heidelberg	AL	cav	R	R	S	-	qnrB+	-	-
10	Heidelberg	AL	cav	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
11	Heidelberg	AL	cav	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
12	S. enterica	AL	cav	S	S	R	+	-	ctxM+	mcr-1+
13	Heidelberg	AL	cav	R	I	R	-	-	cmy+	-
14	Schwarzengrund	AL	sd	R	I	S	-	qnrB+	-	-
15	Heidelberg	AL	sd	R	R	S	-	qnrB+	-	-
16	Schwarzengrund	AL	sd	S	S	R	-	-	ctxM+	-
17	Heidelberg	AL	sd	R	I	R	-	-	cmy+	-
18	Schwarzengrund	AL	sd	R	R	R	-	qnrB+	-	-
19	Heidelberg	AL	cav	R	I	R	-	-	cmy+	-
20	S. enterica	AL	cav	R	I	R	-	qnrB+	ctxM+	-
21	S. enterica	AL	sd	R	I	S	-	qnrB+	-	-
22	Heidelberg	AL	hca	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
23	Heidelberg	AL	cav	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
24	Heidelberg	AL	pan	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
25	Heidelberg	AL	cav	R	I	R	-	-	cmy+	-
26	Heidelberg	AL	cav	R	I	R	-	-	cmy+	-
27	Heidelberg	AL	cav	R	I	R	-	-	ctxM+ cmy+	-
28	Corvallis	H	he	R	I	S	-	qnrB+	-	-
29	Schwarzengrund	H	he	R	I	R	-	qnrB+	ctxM+	-
30	London	H	or	R	I	S	-	qnrB+ qnrS+	-	-
31	Schwarzengrund	H	or	R	I	R	-	qnrB+	ctxM+	-
32	Schwarzengrund	AL	cav	R	I	R	-	qnrB+	ctxM+	-
33	Senftenberg	AL	hch	R	I	R	-	qnrB+	ctxM+	-
34	Schwarzengrund	H	he	R	I	R	-	qnrB+	ctxM+	-
35	Heidelberg	AL	cav	R	R	R	-	qnrB+	ctxM+	-
36	Heidelberg	AL	cav	R	I	R	-	-	cmy+	-

NAL: Acido Nalidixico CIP: ciprofloxacina CTX: Cefotxima ASC: Agar spot colistina R: resistente I: intermedio S: sensible +: positivo -: negativo

AL: alimento cav: carne de pollo hca: hamburguesa de carne hach: harina de carne y hueso hac: harina de carne pqu: pan de queso panc: panceta

H: humano he: heces sa: sangre or: orina

En el año 2020 el 21 % de las cepas (36/167) presentaron mecanismos de resistencia; de las cuales fueron de origen alimentario el 86% (31/36) todos provenientes de carne de aves y el 14% (5/36) de origen humano. Fueron 47 los genes de resistencia detectados, algunos de ellos coexistiendo en la misma cepa; los prevalentes fueron genes de β-lactamasas 42,6% (20/47), PMQR 38,3% (18/47) y 19.2% (09/47) de mcr-1.

Tabla 4: Caracterización de genes de resistencia transmitidas por plásmidos en Salmonella – 2021 – Paraguay.

N°	Serotipo	Origen	Fuente	Tamizaje				Genes de Resistencia		
				NAL	CIP	CTX	ASC	PMQR	β-lactamasas	R a colistina
				Sensibilidad DD (mm)				qnrA/qnrB/qnrS/aac(6)Ib-cr	ctxM/ per-2 / cmy	mcr-1
1	S. enterica	H	he	R	I	R	-	-	ctxM +	-
2	Heidelberg	H	or	S	S	R	-	-	ctxM +	-
3	S. enterica	H	sa	S	S	S	+	qnrB +	-	-
4	Schwarzengrund	H	sa	S	S	R	-	-	ctxM +	-
5	S. enterica	H	he	I	I	S	-	qnrB +	-	-
6	S. enterica	H	he	R	I	S	-	qnrB +	-	-
7	Heidelberg	AL	cav	R	I	R	-	-	cmy +	-
8	S. enterica	H	he	S	I	S	-	qnrS +	-	-
9	S. enterica	H	he	R	I	S	-	qnrB +	-	-
10	Anatum	AN	avc	R	I	R	+	qnrB +	cmy +	-
11	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	qnrB +	-	-
12	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	qnrB +	-	-
13	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	qnrB +	-	-
14	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	qnrB +	-	-
15	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
16	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
17	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
18	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
19	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
20	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
21	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
22	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
23	Tennessee	AN	avc	S	S	S	+	-	-	mcr-1+
24	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
25	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
26	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
27	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
28	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
29	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
30	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
31	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
32	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
33	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
34	Tennessee	AN	avc	S	S	S	+	-	-	mcr-1+
35	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
36	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	qnrB +	-	mcr-1+
37	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	qnrB +	-	mcr-1+
38	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	qnrB +	-	-
39	Heidelberg	AN	avc	R	I	R	+	qnrB +	cmy +	mcr-1+
40	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
41	Heidelberg	AN	avc	R	I	S	+	-	-	mcr-1+
42	Heidelberg	AL	hav	R	I	R	-	-	cmy +	-
43	Heidelberg	AN	avc	R	I	R	-	-	cmy +	-
44	Heidelberg	AN	avc	R	I	R	-	qnrB +	cmy +	-
45	Heidelberg	AN	avc	R	I	R	-	qnrB + qnrS +	cmy +	-
46	Heidelberg	AN	avc	R	I	R	-	-	cmy +	-
47	Agona	H	he	R	I	S	-	qnrB +	-	-
48	Corvallis	H	he	R	I	S	-	qnrB +	-	-
49	Corvallis	H	he	R	I	S	-	qnrB +	-	-
50	Heidelberg	AN	avc	R	I	R	-	-	cmy +	-
51	Heidelberg	AN	avc	R	I	R	-	-	cmy +	-
52	Heidelberg	AN	avc	R	I	R	-	-	ctxM +	-
53	Anatum	AN	avc	R	I	R	-	qnrB +	cmy +	-
54	Anatum	AN	avc	R	I	R	-	qnrB +	cmy +	-

NAL: Acido Nalidixico CIP: ciprofloxacina CTX: Cefotaxima ASC: Agar spot colistina R: resistente I: intermedio S: sensible +: positivo -: negativo
 AN: animal avc: ciego de ave AL: alimento cav: carne de pollo hav: hamburguesa de pollo
 H: humano he: heces sa: sangre or: orina

En el año 2021 el 16,2% (54/334) de las cepas presentaron mecanismos de resistencia: de origen animal 75,9% (41/54-ciego de aves), de humanos el 20,4% (11/54) y de alimentos un 3,7% (2/54 también de aves). Fueron detectados 64 genes de resistencia donde el 40,6% (26/64) fueron genes *mcr-1*; 34,4% (22/64) fueron PMQR y 25% (16/64) β -lactamasas.

El 18% (90/501) de las cepas de *Salmonella* estudiadas en los dos años presentaron al menos un mecanismo de resistencia, fueron detectados un total de 111 genes plasmídicos (71 cepas portaron un solo gen, 17 cepas dos genes y 2 cepas tres genes distintos), distribuidos de la siguiente manera Qnr B: 41,1% (37/90); *mcr-1*: 38,9% (35/90); CMY: 23,3% (21/90); CTX-M: 16,7% (15/90) y Qnr S: 3,3% (3/90); no fueron detectados los genes Qnr A, *aa-6*⁻-Ibr, ni PER-2.

En cuanto a los serotipos 59 fueron identificados como Heidelberg (22 de alimentos, 36 de origen animal y 1 de humano), 08 Schwarzengrund (4 de alimentos y 4 de humanos); 4 Corvallis (3 de humanos 1 de alimento), 1 Agona y 1 London (ambos de humanos); 2 Tennessee, 3 Anatum (todos de animal), 1 Senftenberg (de alimento); 1 Hadar (de alimento) y por último 10 *S. entérica* (6 de humanos y 4 de alimentos).

DISCUSIÓN

En este estudio realizado en Paraguay durante un periodo de dos años, se investigó la resistencia antimicrobiana en cepas de *Salmonella* spp. aisladas de diversas fuentes, incluyendo alimentos, animales y muestras clínicas de humanos. Los resultados mostraron resistencia a varios antimicrobianos y la existencia de mecanismos de resistencia transferibles por plásmidos en estas cepas. Es importante mencionar que en nuestro estudio el perfil de resistencia encontrado fue más pronunciado en los aislamientos provenientes de alimentos y animales que en los de origen humano.

Las cepas analizadas en conjunto exhibieron mayor resistencia a tetraciclina, ácido nalidíxico y ampicilina, hallazgos similares fueron encontrados en estudios previos realizados en el país⁽³¹⁾ y comparable a otros realizados a nivel regional^(32,33); también son consistentes con un informe de la Unión Europea en indicadores humanos y bacterias zoonóticas que reveló un aumento generalizado en la resistencia de *Salmonella* a la ampicilina y tetraciclina entre 2019 y 2020⁽³⁴⁾; pero a diferencia de nuestros hallazgos la resistencia a las C3^aG fue menor (por debajo del 1% en aislamientos humanos y casi nulo en aislamientos de alimentos y animales).

Si tenemos en cuenta los antimicrobianos utilizados con mayor frecuencia para el tratamiento de salmonelosis, en nuestro estudio los aislamientos humanos mostraron resistencia a ampicilina 10,6%, cotrimoxazol 3,8%, C3^aG 2,2% y ciprofloxacina 0,3% (5,2% de sensibilidad intermedia). Nuestros porcentajes son más bajos en comparación a los descritos en Brasil por Oliveira do Reis y col en el año 2019⁽³⁵⁾ en muestras de orina (ampicilina 31,3%, cotrimoxazol 9,4%, C3^aG y ciprofloxacina 3,1%); y Perú en estudios realizados por Quino y col.⁽³³⁾ donde se encontraron resistencias superiores al 50% frente a la ampicilina, cotrimoxazol y cefotaxima en aislados de muestras humanas y no humanas, con la diferencia que las cepas estudiadas en dicho trabajo fueron del serotipo Infantis. Estos resultados sugieren que existe variabilidad en la resistencia antimicrobiana entre diferentes países y regiones, lo cual puede estar influenciado por varios factores como la epidemiología de las cepas circulantes.

En cuanto a las quinolonas, se observó una alta resistencia en ácido nalidíxico, en cepas aisladas de animales, alimentos y del ambiente. Con ciprofloxacina, si bien la resistencia en cepas de todos los orígenes estudiados alcanzó solamente 2,2%, al considerar la sensibilidad disminuida (categoría intermedia de sensibilidad) los valores aumentaron significativamente, dato relevante en esta droga de primera línea en tratamiento de infecciones humanas.

En relación con los mecanismos de resistencia se detectó la presencia de PMQR en las cepas con sensibilidad disminuida. El gen prevalente encontrado fue QnrB (41,1%), el cual estuvo uniformemente distribuido en la población humana, animal y en alimentos. También se detectó el gen QnrS en un 3,3% de las cepas; además

se encontraron 2 aislamientos con asociación de los genes QnrB y QnrS, principalmente en humanos. Sin embargo, no se detectaron los determinantes de tipo QnrA ni aac-(6')-Ib-cr. Estos hallazgos difieren de estudios realizados en diferentes países, por ejemplo, en Corea del Sur⁽³⁶⁾ se encontró una alta prevalencia de genes QnrS (67,6%) en aislamientos humanos, además QnrB, aac-(6')-Ib-cr, QnrA en menor porcentaje, y la presencia de genes combinados QnrS y aac-(6')-Ib-cr. Un estudio realizado en Brasil⁽³⁷⁾ en *Salmonella* aisladas de humanos y productos alimenticios reveló la prevalencia del gen aac-(6')-Ib-cr seguido de Qnr S, Qnr B y una cepa Qnr D cuyos resultados también difieren a los nuestros.

Por otro lado, en un estudio realizado recientemente en muestras cecales de bovinos en nuestro país⁽³⁸⁾ se encontró en cepas de *E. coli* 8,3% de resistencia a quinolonas debida a la portación de los genes QnrS, QnrB y aac-6'-Ib-cr, estos datos demuestran la circulación de genes similares en diferentes enterobacteriales.

Otro aspecto importante a resaltar es que varios estudios sugieren que los animales de consumo y sus alimentos derivados son reservorios de bacterias portadoras de β -lactamasas (como BLEE o AmpC) y que podrían promover la transmisión de estos determinantes de resistencia a los humanos⁽³⁹⁻⁴¹⁾. En nuestro trabajo se pudo observar que el 40% de la población bacteriana con mecanismos de resistencia plasmídicos fueron portadoras de enzimas β -lactamasas y los genes detectados fueron en el 23,3 % de los casos del tipo CMY casi en su totalidad provenientes de fuente aviar o sus alimentos derivados y un 16,7 % fueron genes tipo CTX-M. Estos resultados son comparables a los encontrados en Brasil por Melo R. y col.⁽⁴²⁾ donde estudiaron cepas Heidelberg de pollos encontrando 80% CMY-2 y 10% CTX-M; en cambio nuestros datos son diferentes a los resultados de un estudio realizado en Corea⁽⁴⁰⁾ en aislamientos de *Salmonella* provenientes de pollo, donde encontraron 11,8% de CTX-M y sólo 0,7% de CMY-2, en este punto es importante considerar que ninguno de sus aislamientos fueron Heidelberg. En el presente estudio, el serovar Heidelberg de origen aviar, fue encontrado como mayor productor de β -lactamasa del tipo AmpC (CMY), también descrito en varios trabajos^(14, 42, 43, 44). Según una clasificación general⁽⁴⁵⁾ de los 10 primeros serotipos prevalentes en muestras de aves de corral en las Américas, fueron más frecuentes Heidelberg, Kentucky, Enteritidis y Typhimurium, por otro lado en un estudio de la dinámica de *Salmonella* en productos avícolas⁽⁴⁶⁾, los serovares Heidelberg y Minnesota fueron los más prevalentes en Brasil y en productos cárnicos importados de Brasil, con resistencia a betalactámicos conferida por los genes blaCMY-2⁽⁴⁴⁾.

En nuestro trabajo las cepas de *Salmonella* portadoras de β -lactamasas del tipo CTX-M (16,7%) estuvieron presentes tanto en humanos como en pollos (animales y alimentos derivados). Además estos genes estuvieron asociados a los serotipos Schwarzengrund, Heidelberg y Senftenberg; éstos hallazgos son similares a los de Silva y col. en 2013⁽⁴⁷⁾ donde se encontró un 14% de CTX-M en aves de corral, principalmente en los serotipos Schwarzengrund y Agona. En Brasil un estudio realizado por Fernandes y col. en 2016, que examinó 630 cepas de *Salmonella* aisladas de humanos y no humanos, encontró que el 7,3% de las cepas portaban β -lactamasas de espectro extendido, siendo la mayoría variantes de CTX-M como CTX-M8 y CTX-M2.⁽⁴⁸⁾ Estos resultados respaldan la evidencia de la presencia y dispersión de cepas de *Salmonella* portadoras de genes CTX-M en humanos y en animales de consumo, lo que sugiere una posible transmisión de estos genes a través de la cadena alimentaria.

Es interesante observar que en los últimos años cepas de *Salmonella* Infantis, fueron descritas como un problema emergente en varios países del mundo, debido a la portación de β -lactamasas del tipo CTX-M (gen blaCTX-M65) en humanos y en otras fuentes⁽⁴⁹⁻⁵²⁾, sin embargo el serotipo Infantis portador de resistencia plasmídica no fue encontrado en nuestro actual trabajo.

La aparición de genes móviles de resistencia a colistina (mcr) ha generado preocupación en todo el mundo y su presencia en aislados provenientes de animales sugiere un papel importante en la transmisión alimentaria⁽⁵³⁾. El gen mcr-1 ya se ha identificado en bacterias de humanos, animales, productos alimenticios animales y fuentes ambientales en diferentes países de América⁽⁵⁴⁾, incluyendo nuestro país⁽⁵⁵⁾. Un análisis de revisión sistemática mostró que la prevalencia del

gen *mcr-1* es mayor en aislamientos de animales que en alimentos y humanos en América Latina⁽⁵⁶⁾.

Según un estudio realizado en países de altos ingresos de todos los continentes una diversidad de organismos entre los cuales se encuentra *Salmonella* albergan varios genes *mcr* y están ampliamente difundidos en la industria avícola; *E. coli* fue identificado como el organismo predominante en la propagación de genes *mcr*^(57,54). Luego de la alerta epidemiológica emitida por Laboratorio de Referencia Regional⁽⁵⁸⁾ de las Américas muchos países de la región reforzaron la vigilancia logrando detectar el gen *mcr-1*⁽⁵⁹⁻⁶⁴⁾; en nuestro país fue evidenciada la circulación del gen *mcr-1* con un trabajo de vigilancia multicéntrico⁽⁵⁵⁾ en el que fueron estudiadas 150 cepas de infecciones humanas: 7 aislamientos (3 *E. coli*, 3 *Klebsiella pneumoniae* y 1 *Salmonella enterica* serovar Schwarzengrund).

En nuestro estudio se identificó una prevalencia alta de *mcr-1* entre los mecanismos plasmídicos detectados (38,9% de *mcr-1*), los aislados de *Salmonella* que contenían estos genes en su mayoría del serotipo Heidelberg fueron provenientes de animales y alimentos de origen aviar, y solamente un aislado fue proveniente de panceta; sin embargo no fue detectado en aislados de origen humano, lo que sugiere baja circulación de este gen en los serotipos que habitualmente producen infecciones en el hombre.

Muy diferente a lo descrito por Sia y col.⁽⁶⁵⁾ quienes describieron la vigilancia pública de Inglaterra 52 cepas de *Salmonella* de con genes *mcr*, 32 correspondientes a *mcr-1* en su mayoría humanos asociados al serovar Typhimurium monofásica; y por Fortini y col.⁽⁵³⁾ que igualmente encontraron este serotipo en humanos y asociado a *mcr-1* y *mcr-5*.

El hallazgo de una mayor cantidad de genes de resistencia en cepas provenientes de aves destinadas al consumo (pollo: en pie como en alimento) es un factor preocupante. El serovar Heidelberg ha sido identificado como el principal productor de resistencia a β -lactámicos (CMY) y colistina (*mcr-1*), y también portador de otros genes asociados a dicha resistencia.

Es importante destacar que en el caso de las cepas de serovar Schwarzengrund y Senftenberg encontramos β -lactamasas de espectro extendido del tipo CTX-M y resistencia a quinolonas tipo Qnr B, estos genes se observaron tanto en humanos como en animales y alimentos. Otros serotipos como Corvallis, Anatum, Tennessee, Agona, Hadar y London también fueron portadores de genes de resistencia.

La detección y caracterización molecular de genes de resistencia en cepas de *Salmonella*, constituye un avance importante en el conocimiento sobre la circulación de cepas que presentan resistencia, en alimentos y animales de consumo en nuestro país, y que pueden transmitirse fácilmente al ser humano. Es crucial destacar que la resistencia observada está mediada por mecanismos de transferencia de genes, lo que implica que puede ser transmitida entre cepas bacterianas y entre diferentes especies, hecho que contribuye a la propagación y diseminación de la resistencia antimicrobiana.

Esta realidad nos sitúa en posición vulnerable, representa un desafío significativo en términos de tratamiento de infecciones y resalta la importancia de continuar fortaleciendo la vigilancia multisectorial y multidisciplinaria en las áreas involucradas, para tomar decisiones cimentadas y aplicar políticas que apunten a intervenciones para mitigar este problema.

En consecuencia, es necesario continuar monitoreando la resistencia antimicrobiana en *Salmonella* y aplicar estrategias efectivas de control y prevención para reducir la propagación de cepas resistentes y asegurar la eficacia de los tratamientos antimicrobianos.

Conflicto de interés: El presente trabajo no presenta conflictos de interés.

Aspectos éticos: El Comité de Ética en Investigación del Laboratorio Central de Salud Pública ha evaluado y aprobado el protocolo de este trabajo de investigación, se cuenta con Dictamen favorable de código CEI-LCSP N°239-2023.

Contribución de autores

Flavia Helena Ortiz Arce: Concepción y diseño - Adquisición de datos de laboratorio - Análisis de datos - Redacción de artículo.

Natalie Weiler: Concepción y diseño - Revisión crítica y corrección del artículo - Aprobación final.

Mercedes Álvarez: Concepción y diseño - Adquisición de datos de laboratorio.

Verónica Orrego: Revisión crítica y corrección del artículo.

Jazmín Martínez, Mariel Brítez, Sofía Busignani: Adquisición de datos de laboratorio.

Nancy Melgarejo: Adquisición de datos de laboratorio - Revisión crítica y corrección - Aprobación final.

Mario Martínez: Revisión crítica y corrección del artículo - Aprobación final.

Felicita Duré. Análisis de datos.

Esteban Riera, David A. Bernis, Liz Acosta, Carolina Rojas, Rossana Hamuy, Mirna Agüero, Mirtha Casco, Ruth Duarte, Mirna Gauto, Karina Abreu, Antonio Villalba, Marta González: Aislamiento y remisión de cepas con datos clínicos y demográficos.

Financiamiento: Fondo institucional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Daza Pérez RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sis Nac Salud*. 1998;22(3):57-67
2. Álvarez-Hernández DA, Garza-Mayén GS, Vázquez-López R. Quinolonas: Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. *Rev Chilena infectol*. 2015 Oct; 32(5): 499-504. doi:[10.4067/S0716-0182015000600002](https://doi.org/10.4067/S0716-0182015000600002).
3. González-Torralla A, García-Esteban C, Alós JI. Enteropatógenos y antibióticos. *Enferm Infecc Microbiol Clín*. 2018; 36(1): 47-54. doi: [10.1016/j.eimc.2015.06.015](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.015)
4. Moura Q, Fernandes MR, Silva KC, Monte DF, Esposito F, Dropa M, et al. Virulent nontyphoidal *Salmonella* producing CTX-M and CMY-2 β -lactamases from livestock, food and human infection, Brazil. *Virulence*. 2018; 9(1):281-286. doi: [10.1080/21505594.2017.1279779](https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1279779)
5. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos. *Enferm Infecc Microbiol Clín*. 2011 ;29(7): 524-534. doi: [10.1016/j.eimc.2011.03.011](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.03.011)
6. Pallecchi L, Bartoloni A, Fiorelli C, Mantella A, Di Maggio T, Gamboa H, et al. Rapid Dissemination and Diversity of CTX-M Extended-Spectrum β -Lactamase Genes in Commensal *Escherichia coli* Isolates from Healthy Children from Low-Resource Settings in Latin America. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51(8): 2720-5. doi: [10.1128/AAC.00026-07](https://doi.org/10.1128/AAC.00026-07)
7. Sennati S, Santella G, Di Conza J, Pallecchi L, Pino M, Ghigliione B, et al. Changing Epidemiology of Extended-Spectrum β -Lactamases in Argentina: Emergence of CTX-M-15. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56(11): 6003-5. doi: [10.1128/AAC.00745-12](https://doi.org/10.1128/AAC.00745-12)
8. Khan MA, Lemmens N, Riera E, Blonk T, Goedhart J, Van Belkum A, et al. Dominance of CTX-M-2 and CTX-M-56 among extended-spectrum β -lactamases produced by *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* isolated in hospitals in Paraguay. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 64(6): 1330-2. doi: [10.1093/jac/dkp382](https://doi.org/10.1093/jac/dkp382)
9. Guillén R, Velázquez G, Lird G, Espínola C, Laconich M, Carpinelli L, et al. Detección molecular de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en enterobacterias aisladas en Asunción. *Mem Inst Investig Cienc Salud*. 2016;14(1): 8-16. <https://revistascientificas.una.py/index.php/RIIC/article/view/1839>
10. Bevan ER, Jones AM, Hawkey PM. Global epidemiology of CTX-M β -lactamases: temporal and geographical shifts in genotype. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(8):2145-55. doi: [10.1093/jac/dkx146](https://doi.org/10.1093/jac/dkx146)
11. Martínez Rojas DDV. Betalactamasas tipo AmpC: Generalidades y métodos para detección fenotípica. *Rev Soc Ven Microbiol*. 2009; 29(2):78-83. <http://www.redalyc.org/exportar cita.oa?id=199414957003>
12. Cejas D, Vignoli R, Quinteros M, Marino R, Callejo R, Betancor L, et al. First detection of CMY-2 plasmid mediated β -lactamase in *Salmonella* Heidelberg in South America. *Rev Argent Microbiol*. 2014;46(1):30-33. doi: [10.1016/S0325-7541\(14\)70044-6](https://doi.org/10.1016/S0325-7541(14)70044-6)
13. Tijerino Ayala A, Bolaños Acuña HM, Acuña Calvo MT, Vargas Morales JL, Campos Chacón E. Emergencia de β -lactamasa AmpC plasmídica del grupo CMY-2 en *Shigella sonnei* y *Salmonella* spp. en Costa Rica, 2003-2015. *Rev Panam Salud Publica*. 2016; 40(1):70-75.
14. Van den Berg RR, Dissel S, Rapallini MLBA, van der Weijden CC, Wit B, Heymans R. Characterization and whole genome sequencing of closely related multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Heidelberg isolates from imported poultry meat in the Netherlands. *PLoS One*. 2019; 14(7): e0219795. doi: [10.1371/journal.pone.0219795](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219795)
15. Seral C, Gude M, Castillo F. Emergencia de β -lactamasas AmpC plasmídicas (pAmpC ó cefamicinasas): origen, importancia, detección y alternativas terapéuticas. *Rev Esp Quimioter* 2012; 25: 89-99.

16. Azargun R, Gholizadeh P, Sadeghi V, Hosainzadegan H, Tarhriz V, Memar MY, et al. Molecular mechanisms associated with quinolone resistance in Enterobacteriaceae: review and update. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2020;114(10): 770-781. doi: [10.1093/trstmh/traa041](https://doi.org/10.1093/trstmh/traa041)
17. Barreiros de Souza R, Magnani M, Rocha Moreira de Oliveira T. C. Mecanismos de resistência às quinolonas em *Salmonella* spp. *Semina: Ciências Agrárias* 2010;31(2):413-427. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=445744096014>
18. Toribio L, Sevilla C, Gonzales-Escalante E. Marcadores de resistencia plasmídica a quinolonas qnr en aislamientos clínicos de enterobacterias productoras de betalactamasas CTX-M en Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2019; 36(2): 265-9. doi: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2019.362.3960>
19. Rodríguez-Martínez JM, Cano ME, Velasco C, Martínez-Martínez L, Pascual A. Plasmid-mediated quinolone resistance: an update. *J Infect Chemother.* 2011; 17(2): 149-82. doi: [10.1007/s10156-010-0120-2](https://doi.org/10.1007/s10156-010-0120-2)
20. Albornoz E, Lucero C, Romero G, Quiroga MP, Rapoport M, Guerriero L, et al. Prevalence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Genes in Clinical Enterobacteria from Argentina. *Microb Drug Resist.* 2017;23(2):177-87. doi: [10.1089/mdr.2016.0033](https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0033)
21. Iglesias-Osores S. Uso de colistina en el sector pecuario: necesidad de una prohibición global. *Acta Med Peru.* 2020; 37(1): 114-5. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2020.371.898>
22. Melgarejo Touchet NL. Resistencia a colistina en enterobacteriales. *Rev salud publica Parag.* diciembre de 2022; 12(2): 48-61. doi: [10.18004/rspp.diciembre.48](https://doi.org/10.18004/rspp.diciembre.48)
23. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(2):161-8. doi: [10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7)
24. Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Polymyxins: Antibacterial Activity, Susceptibility Testing, and Resistance Mechanisms Encoded by Plasmids or Chromosomes. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(2):557-596. doi: [10.1128/CMR.00064-16](https://doi.org/10.1128/CMR.00064-16)
25. Grimont P, Weill FX. Antigenic formulae of the salmonella servovars. 9° Ed. WHO Collaborating Center for Reference and Research on *Salmonella*. Institut Pasteur.2007;1-166.
26. Díaz O G, Rosadio A R, Marcelo M G, Chero O A, Jiménez A R, Reyna W I, et al. Evaluación de una Técnica de PCR-Múltiple para la Detección Rápida de *Salmonella* Typhimurium y Enteritidis en Cuyes (*Cavia porcellus*) Naturalmente Infectados. *Rev Inv Vet Perú.* 2017; 28(3): 713-722. doi: [10.15381/rivep.v28i3.13361](https://doi.org/10.15381/rivep.v28i3.13361)
27. CLSI. Clinical & Laboratory Standards Institute. [citado 9 de julio de 2023]. M100Ed33 | Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 33rd Edition. Disponible en: <https://clsi.org/standards/products/microbiology/documents/m100/>
28. INEI-ANLIS. Servicio Antimicrobianos. Protocolos Colistín | antimicrobianos.com.arantimicrobianos.com.ar [Internet]. [citado 9 de julio de 2023]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/2017/09/protocolos-colistin/>
29. INEI-ANLIS. Servicio Antimicrobianos. Protocolos de métodos moleculares | antimicrobianos.com.arantimicrobianos.com.ar [Internet]. [citado 9 de julio de 2023]. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/category/protocolos-de-metodos-moleculares/>
30. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med.* 1998; 17(8): 857-872. doi: [10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19980430\)17:8<857::AID-SIM777>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19980430)17:8<857::AID-SIM777>3.0.CO;2-E)
31. Ortiz F, Weiler N, Alvarez M, Orrego MV, Kawabata A, Riera E, et al. Resistencia a múltiples antibióticos en serovariedades de *Salmonella* aisladas de muestras clínicas y alimentos. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2021; 19(1): 37-47. doi: [10.18004/mem.iics/1812-9528/2021.019.01.37](https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2021.019.01.37)
32. Puig Peña Y, Leyva Castillo V, Tejedor Arias R, Illnait Zaragoz MT, Ferrer Márquez Y, Camejo Jardines A. Susceptibilidad antimicrobiana y serovariedades de *Salmonella* aisladas en carnes y productos cárnicos. *Rev haban cienc méd.* 2021;20(2): e3894. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3894>
33. Quino W, Hurtado CV, Meza AM, Zamudio ML, Gavilan RG, Quino W, et al. Patrones de resistencia a los antimicrobianos en serovares de *Salmonella enterica* en Perú, 2012-2015. *Rev Chilena Infectol.* 2020; 37(4): 395-401. doi: [10.4067/S0716-10182020000400395](https://doi.org/10.4067/S0716-10182020000400395)
34. European Food Safety Authority (EFSA); European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2020/2021. *EFSA J.* 2023 Mar 6;21(3): e07867. doi: [10.2903/j.efsa.2023.7867](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7867)
35. Dos Reis RO, Ceconi MC, Timm L, Souza MN, Ikuta N, Wolf JM, et al. *Salmonella* isolates from urine cultures: serotypes and antimicrobial resistance in hospital settings. *Braz J Microbiol.* 2019 Apr; 50(2): 445-448. doi: [10.1007/s42770-019-00052-y](https://doi.org/10.1007/s42770-019-00052-y)
36. Lee S, Park N, Yun S, Hur E, Song J, Lee H, et al. Presence of plasmid-mediated quinolone resistance (PMQR) genes in non-typhoidal *Salmonella* strains with reduced susceptibility to fluoroquinolones isolated from human salmonellosis in Gyeonggi-do, South Korea from 2016 to

2019. Gut Pathog. 2021;13(1):35. doi: [10.1186/s13099-021-00431-7](https://doi.org/10.1186/s13099-021-00431-7)
37. Pribul BR, Festivo ML, Souza MMS, Rodrigues Ddos P. Characterization of quinolone resistance in *Salmonella* spp. isolates from food products and human samples in Brazil. Braz J Microbiol. 2016;47(1):196-201. doi: [10.1016/j.bjm.2015.04.001](https://doi.org/10.1016/j.bjm.2015.04.001)
38. Melgarejo-Touchet N, Busignani S, Dunjo P, Britez M, Weiler N, Orrego V, et al. Resistencia antimicrobiana en *Escherichia coli* de muestras cecales de bovinos para carne faenados en frigoríficos de la zona del arroyo Mburicao, Asunción-Paraguay. Año 2021. Mem Inst Investig Cienc Salud. 2022;20(3):51-9. doi: [10.18004/mem.iics/1812-9528/2022.020.03.51](https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2022.020.03.51)
39. Doublet B, Praud K, Nguyen-Ho-Bao T, Argudín MA, Bertrand S, Butaye P, et al. Extended-spectrum β -lactamase- and AmpC β -lactamase-producing D-tartrate-positive *Salmonella enterica* serovar Paratyphi B from broilers and human patients in Belgium, 2008-10. J Antimicrob Chemother. 2014; 69(5): 1257-64. doi: [10.1093/jac/dkt504](https://doi.org/10.1093/jac/dkt504)
40. Kwon BR, Wei B, Cha SY, Shang K, Zhang JF, Jang HK, et al. Characterization of Extended-Spectrum Cephalosporin (ESC) Resistance in *Salmonella* Isolated from Chicken and Identification of High Frequency Transfer of blaCMY-2 Gene Harboring Plasmid In Vitro and In Vivo. Animals (Basel). 2021;11(6):1778. doi: [10.3390/ani11061778](https://doi.org/10.3390/ani11061778)
41. Depoorter P, Persoons D, Uyttendaele M, Butaye P, De Zutter L, Dierick K, et al. Assessment of human exposure to 3rd generation cephalosporin resistant *E. coli* (CREC) through consumption of broiler meat in Belgium. Int J Food Microbiol. 2012; 159(1): 30-8. doi: [10.1016/j.jfoodmicro.2012.07.026](https://doi.org/10.1016/j.jfoodmicro.2012.07.026)
42. Melo RT, Galvão NN, Guidotti-Takeuchi M, Peres PABM, Fonseca BB, Profeta R, et al. Molecular Characterization and Survival Abilities of *Salmonella* Heidelberg Strains of Poultry Origin in Brazil. Front Microbiol. 2021; 12: 674147. doi: [10.3389/fmicb.2021.674147](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.674147)
43. Aravena C, Valencia B, Villegas A, Ortega M, Fernández R. A, Araya R. P, et al. Caracterización de cepas clínicas y ambientales de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Heidelberg aisladas en Chile. Rev Med Chil. 2019; 147(1): 24-33. doi: [10.4067/S0034-98872019000100024](https://doi.org/10.4067/S0034-98872019000100024)
44. Rau RB, Ribeiro AR, dos Santos A, Barth AL. Antimicrobial resistance of *Salmonella* from poultry meat in Brazil: results of a nationwide survey. Epidemiol Infect. 2021; 149: e228. doi: [10.1017/S0950268821002156](https://doi.org/10.1017/S0950268821002156)
45. Diaz D, Hernandez-Carreño PE, Velazquez DZ, Chaidez-Ibarra MA, Montero-Pardo A, Martinez-Villa FA, et al. Prevalence, main serovars and anti-microbial resistance profiles of non-typhoidal *Salmonella* in poultry samples from the Americas: A systematic review and meta-analysis. Transbound Emerg Dis. 2022; 69(5): 2544-58. doi: [10.1111/tbed.14362](https://doi.org/10.1111/tbed.14362)
46. Alikhan NF, Moreno LZ, Castellanos LR, Chattaway MA, McLaughlin J, Lodge M, et al. Dynamics of *Salmonella enterica* and antimicrobial resistance in the Brazilian poultry industry and global impacts on public health. PLoS Genet. 2022; 18(6): e1010174. doi: [10.1371/journal.pgen.1010174](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010174)
47. Silva KC, Fontes LC, Moreno AM, Astolfi-Ferreira CS, Ferreira AJP, Lincopan N. Emergence of Extended-Spectrum- β -Lactamase CTX-M-2-Producing *Salmonella enterica* Serovars Schwarzengrund and Agona in Poultry Farms. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57(7): 3458-9. doi: [10.1128/AAC.05992-11](https://doi.org/10.1128/AAC.05992-11)
48. Fernandes SA, Camargo CH, Francisco GR, Bueno MFC, Garcia DO, Doi Y, et al. Prevalence of Extended-Spectrum β -Lactamases CTX-M-8 and CTX-M-2-Producing *Salmonella* Serotypes from Clinical and Nonhuman Isolates in Brazil. Microb Drug Resist. 2017;23(5):580-9. doi: [10.1089/mdr.2016.0085](https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0085)
49. Granda A, Riveros M, Martínez-Puchol S, Ocampo K, Laureano-Adame L, Corujo A, et al. Presence of Extended-Spectrum β -lactamase, CTX-M-65 in *Salmonella enterica* serovar Infantis Isolated from Children with Diarrhea in Lima, Peru. J Pediatr Infect Dis. 2019;14(4):194-200. doi: [10.1055/s-0039-1685502](https://doi.org/10.1055/s-0039-1685502)
50. Di Marcantonio L, Romantini R, Marotta F, Chiaverini A, Zilli K, Abass A, et al. The Current Landscape of Antibiotic Resistance of *Salmonella* Infantis in Italy: The Expansion of Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producers on a Local Scale. Front Microbiol. 2022; 13:812481. doi: [10.3389/fmicb.2022.812481](https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.812481)
51. Brown AC, Chen JC, Watkins LKF, Campbell D, Folster JP, Tate H, et al. CTX-M-65 Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Salmonella enterica* Serotype Infantis, United States1. Emerg Infect Dis. 2018; 24 (12): 2284-2291. doi: [10.3201/eid2412.180500](https://doi.org/10.3201/eid2412.180500)
52. Bertani AM de J, Cunha MPV, de Carvalho E, Araújo LT, dos Santos CA, Amarante AF, et al. Genomic characterization of a multi-drug resistant, CTX-M-65-producing clinical isolate of *Salmonella* Infantis isolated in Brazil. Microbes Infect. 2022;24(5):104972. doi: [10.1016/j.micinf.2022.104972](https://doi.org/10.1016/j.micinf.2022.104972)
53. Fortini D, Owczarek S, Dionisi AM, Lucarelli C, Arena S, Carattoli A, et al. Colistin Resistance Mechanisms in Human *Salmonella enterica* Strains Isolated by the National Surveillance Enter-Net Italia (2016–2018). Antibiotics (Basel). 2022; 11(1): 102. doi: [10.3390/antibiotics11010102](https://doi.org/10.3390/antibiotics11010102)
54. Lentz SAM, Dalmolin TV, Barth AL, Martins AF. mcr-1 Gene in Latin America: How Is It Disseminated Among Humans, Animals, and the Environment? Front Public Health. 2021; 9: 648940. doi: [10.3389/fpubh.2021.648940](https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.648940)
55. Melgarejo Touchet N, Martínez M, Franco R, Falcón M, Busignani S, Espinola C, et al. Resistencia plasmídica a colistin por el gen mcr-1 en Enterobacteriaceae en Paraguay.

- Rev salud publica Parag. 2018;8(1):44-8. Disponible en: <https://revistas.ins.gov.py/index.php/rspp/article/view/58>
56. Mendes Oliveira VR, Paiva MC, Lima WG. Plasmid-mediated colistin resistance in Latin America and Caribbean: A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2019; 31: 101459. doi: [10.1016/j.tmaid.2019.07.015](https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.07.015). Epub 2019 Jul 20. PMID: 31336179
 57. Anyanwu MU, Jaja IF, Nwobi OC. Occurrence and Characteristics of Mobile Colistin Resistance (mcr) Gene-Containing Isolates from the Environment: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(3): 1028. doi: [10.3390/ijerph17031028](https://doi.org/10.3390/ijerph17031028)
 58. INEI ANLIS. Servicio Antimicrobianos. Alerta mcr-1. INEI-ANLIS. Servicio Antimicrobianos. Alerta epidemiológica: Emergencia de resistencia plasmídica (transferible) a colistina/polimixina B mcr-1 en Argentina. Boletín informativo No 3. Febrero 2016. Disponible en <http://antimicrobianos.com.ar/2016/02/alertaepidemiologico-emergencia-de-resistenciaplasmidica-transferible-a-colistinapolimixina-b-mcr1-en-argentina/>
 59. Fernandes MR, Moura Q, Sartori L, Silva KC, Cunha MP, Esposito F, et al. Silent dissemination of colistin-resistant *Escherichia coli* in South America could contribute to the global spread of the mcr-1 gene. *Euro Surveill*. 2016; 21(17). doi: [10.2807/1560-7917.ES.2016.21.17.30214](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.17.30214)
 60. Sennati S, Di Pilato V, Riccobono E, Di Maggio T, Villagran AL, Pallecchi L, et al. *Citrobacter braakii* carrying plasmid-borne mcr-1 colistin resistance gene from ready-to-eat food from a market in the Chaco region of Bolivia. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72(7): 2127-2129. doi: [10.1093/jac/dkx078](https://doi.org/10.1093/jac/dkx078)
 61. Saavedra SY, Diaz L, Wiesner M, Correa A, Arévalo SA, Reyes J, et al. Genomic and Molecular Characterization of Clinical Isolates of Enterobacteriaceae Harboring mcr-1 in Colombia, 2002 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61(12): e00841-17. doi: [10.1128/AAC.00841-17](https://doi.org/10.1128/AAC.00841-17)
 62. Garza-Ramos U, Tamayo-Legorreta E, Arellano-Quintanilla DM, Rodriguez-Medina N, Silva-Sanchez J, Catalan-Najera J, et al. Draft Genome Sequence of a Multidrug- and Colistin-Resistant mcr-1-Producing *Escherichia coli* Isolate from a Swine Farm in Mexico. *Genome Announc*. 2018; 6(10): e00102-18. doi: [10.1128/genomeA.00102-18](https://doi.org/10.1128/genomeA.00102-18)
 63. Legarraga P, Wozniak A, Prado S, Estrella L, García P, Legarraga P, et al. Primera comunicación en Chile de la detección del gen mcr-1 en un aislado clínico de *Escherichia coli* resistente a colistín. *Rev Chilena Infectol*. 2018;35(4):453-4. doi: [10.4067/s0716-10182018000400453](https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000400453)
 64. Delgado-Blas JF, Ovejero CM, Abadia-Patiño L, Gonzalez-Zorn B. Coexistence of mcr-1 and blaNDM-1 in *Escherichia coli* from Venezuela. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(10):6356-8. doi: [10.1128/AAC.01319-16](https://doi.org/10.1128/AAC.01319-16)
 65. Sia CM, Greig DR, Day M, Hartman H, Painset A, Doumith M, et al. The characterization of mobile colistin resistance (mcr) genes among 33 000 *Salmonella enterica* genomes from routine public health surveillance in England. *Microb Genom*. 2020; 6(2): e000331. doi: [10.1099/mgen.0.000331](https://doi.org/10.1099/mgen.0.000331)