



Salmonella: Importancia clínica y su papel en la resistencia a los antibióticos.

Trabajo Fin de Grado
Nuria Cebaqueba Gutiérrez
Grado en Farmacia



TRABAJO DE FIN DE GRADO

“Salmonella: Importancia clínica y su papel en la resistencia a los antibióticos”

Alumno/a: Nuria Cebaqueba Gutiérrez

Tutor/a: Francine Amaral Piubeli

Departamento de Microbiología y Parasitología

Grado en Farmacia

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla

Índice

1. Resumen.....	5
2. Introducción.....	6
3. Objetivos.....	9
4. Materiales y métodos.....	9
5. Resultado y discusiones.....	10
5.1 Patogénesis y patogenia.....	10
5.1.1 Clasificación de especies.....	10
5.1.2 Síntomas y enfermedades.....	11
5.1.3 Patogénesis.....	12
5.1.4 Diagnóstico.....	13
5.1.5 Tratamiento.....	14
5.1.6 Profilaxis.....	15
5.2 Resistencia a antibióticos.....	15
5.2.1 Resistencia a fluoroquinolonas.....	16
5.2.2 Resistencia a cefalosporinas.....	19
5.2.3 Resistencia a macrólidos.....	20
5.2.4 Multirresistencia.....	22
6 Conclusión.....	26
7 Bibliografía.....	27

1. Resumen

La *Salmonella* es una de las bacterias que más infecciones produce en la actualidad. Esta revisión tiene como objetivo el estudio de las características de esta bacteria y de las enfermedades que produce. Así como, examinar la situación actual de la resistencia a antibióticos de la *Salmonella* y los mecanismos implicados. La enfermedad que causa se transmite por los alimentos, entre los cuales el más importante es el huevo. No obstante, los síntomas que provoca no suelen ser graves, siendo el más común un cuadro de gastroenteritis. Debido a esto, el uso de tratamiento antibiótico es inusual, solo necesario en los casos más graves. Sin embargo, a causa del constante incremento de la resistencia a los antimicrobianos, esta minoría de casos de infección causados por *Salmonella* que necesiten un tratamiento, tienen una alta probabilidad de fallar. La causa de este auge en la resistencia puede ser debido al empleo excesivo de antimicrobianos en la producción de alimentos. Además, los genes implicados en la resistencia antibiótica en la bacteria a estudiar suelen estar presentes en elementos móviles, como plásmidos. Como es el caso de la resistencia a fluoroquinolonas de la *Salmonella*, en la que las mutaciones están presentes en los genes *gyrA*, *gyrB*, *parC* y *parE*. En cuanto a la resistencia a cefalosporinas, la resistencia está regida por β -lactamasas *ampC* mediadas por plásmido. Mientras que la resistencia a macrólidos, los genes implicados mayoritariamente son *mph(A)*, *erm(B)*, *erm(42)* y *ramAp*. Por su parte, la multirresistencia también está en auge, siendo adquirida gracias a las bombas de eflujo, con gran importancia como objetivo de futuros fármacos para luchar contra la resistencia.

Palabras claves: *Salmonella*, salmonelosis, resistencia antibiótica, multirresistencia.

Abstract

Currently, *Salmonella* is one of the bacteria that causes more infections nowadays. This review aims to study the characteristics of this bacteria and the diseases it produces. As well as, to examine the current situation of the resistance to antibiotics of *Salmonella* and the mechanisms involved. The disease that it provokes is transmitted by food, specially eggs. However, the symptoms are not serious, being gastroenteritis the most common one. Due to this, the need of treatment is not usual, being just necessary in the more serious cases. Nevertheless, due to increase of antibiotic resistance by bacteria, those cases in which treatment is needed are highly

likely to fail. The cause of this rise in resistance may be due to the excessive use of antimicrobials in food production. In addition, the genes involved in antibiotic resistance in the bacteria studied are usually present in mobile elements, such as plasmids. As is the case with resistance to fluoroquinolones in *Salmonella*, in which mutations are present in the *gyrA*, *gyrB*, *parC* and *parE* genes. Regarding resistance to cephalosporins, resistance is governed by plasmids-mediated *ampC* β -lactamases. While resistance to macrolides the genes mainly involved are *mph(A)*, *erm(B)*, *erm(42)* and *ramAp*. For its part, multiresistance is also on the rise, being acquired thanks to efflux pumps, with great importance as a target for future drugs to fight resistance.

Key words: *Salmonella*, salmonellosis, antibiotic resistance, multidrug resistance.

2. Introducción

Salmonella spp. es un género de bacterias Gram negativas que pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*. Los miembros de este género son anaerobios facultativos y presentan forma de bacilo, sin embargo, no son formadoras de esporas. Otra característica de este género es que presentan un tamaño entre 0,3 a 1 μm x 1,0 a 6,0 μm . Con respecto a su movilidad, gracias a que todos presentan flagelos peritricos, son bacterias móviles, exceptuando las especies *S. gallinarum* y *S. pullorum* (Yonairo y Leonel, 2015).

La salmonellosis es una enfermedad provocada por este género bacteriano. *Salmonella* no tifoidea transmite por la vía fecal-oral, en este sentido, las fuentes de contaminación son la comida procedente de animales infectados (como ave o ganado) y el agua contaminados, y, por tanto, ambos deben ser vigilados para evitar su transmisión (Gut *et al.*, 2018). Mientras que, *S. typhi* y *paratyphi* solo infectan a humanos (Alfaro-Mora, 2018). La transmisión fecal-oral entre personas ocurre cuando hay carencias de higiene en las manos de la persona infectada, la cual puede contaminar el alimento (AESAN, 2022). Los alimentos que más se relacionan con la salmonellosis son: huevos y productos a base de éste o que están poco cocinados, carne cruda o poco hecha (mayormente de aves de corral), leche y productos lácteos no tratados para eliminar *Salmonella*, fruta y verduras crudas y agua contaminada (AESAN, 2022).

Según Lamas *et al* (2018), la *Salmonella* es el patógeno que más se transmite por alimentos y es el segundo que más infecciones gastrointestinales produce en el ser humano, siendo el primero *Campylobacter* spp. Se calcula que los miembros del género

Salmonella causan cerca de 115 millones de infecciones y 370000 muertes en humanos por año (Chmielarczyk *et al.*, 2022).

En España, los casos de salmonelosis son de declaración obligatoria, es decir, son enfermedades que deben notificar los nuevos casos diagnosticados. Su finalidad es la detección precoz de problemas de salud para tener más facilidad a la hora de tomar medidas para la protección de la población. Se notificaron 8.372 casos en 2019 y 4.950 en 2020, significando una disminución con respecto a los años anteriores, como se observa en la figura 1a. Esta bajada en los casos puede deberse al efecto de la pandemia de COVID-19. Por otro lado, en la figura 1b, se observa la incidencia acumulada por comunidades autónomas en España en 2020, siendo la Comunidad Valenciana la que mayores casos tuvo (33,9 casos/100.000 habitantes), seguida de Aragón (21,6 casos/100.000 habitantes) y Murcia (20,2 casos por 100.000 habitantes). Estas incidencias descritas fueron mayores en hombres que en mujeres, resultando la razón hombre/mujer 1,06. Además, los más afectados fueron los menores de 4 años. La incidencia disminuye tras esta edad y, a partir de los 55, vuelve a aumentar (Figura 1c). Los casos de salmonelosis suelen aumentar en verano debido a que la bacteria alcanza su crecimiento óptimo a temperaturas calientes como 37-39° (RENAVE, 2022).

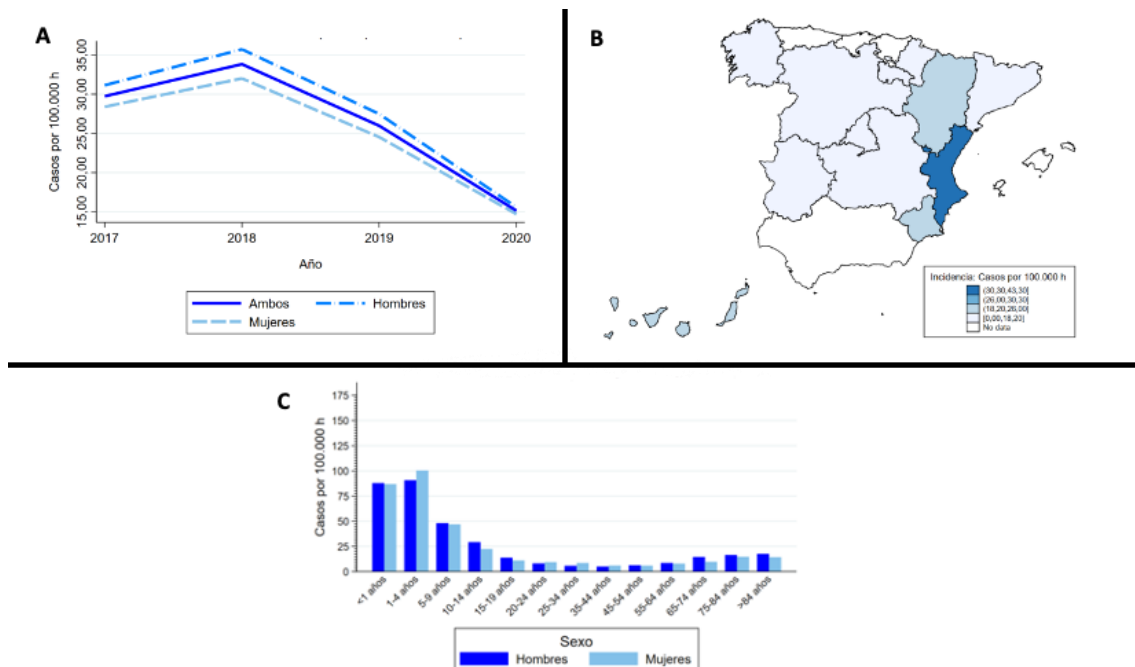


Figura 1. Incidencia de salmonelosis en España. A) Casos de Salmonelosis en España 2017-2020. B) Incidencia acumulada por Comunidades Autónomas, 2020. C) Incidencia acumulada agrupada en sexo y edad, 2020 (fuente: RENAVE, 2022).

En este contexto, aunque en un primer momento no sea necesario hacer uso de antibióticos en las infecciones causadas por *Salmonella*, esas pueden complicarse y el uso de antimicrobiano ser necesario. Así, debido al aumento de la resistencia a los antimicrobianos, cada vez es más complicado encontrar un tratamiento eficaz, siendo importante conocer los mecanismos de resistencia desarrollados por el microorganismo a ser combatido.

La resistencia bacteriana a antibióticos es un proceso que se produce de forma natural, pero que puede acelerarse por determinados procesos, tal y como su uso excesivo en la práctica médica y veterinaria (McDermott *et al.*, 2018). En los últimos años, la resistencia a los antibióticos ha incrementado, pasando a ser uno de los mayores problemas de salud pública actualmente, estando dentro del programa One Health (enfoque que tiene como objetivo equilibrar y optimizar de manera sostenible la salud de personas, animales y ecosistemas). En los últimos informes de la OMS (Organización Mundial de la Salud) notifican que la resistencia a los antimicrobianos cada vez es mayor en el caso de las infecciones bacterianas comunes. En el caso de la bacteria, foco de este trabajo, las septicemias que se producen por *Salmonella* han subido, al menos, un 15% según el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2022).

Con respecto al uso de antibióticos en la agricultura y ganadería, estos compuestos son usados para el control y prevención de enfermedades causadas por microorganismos. El problema es que el uso de estos antimicrobianos en animales, principalmente aquellos que serán convertidos en alimentos, supera de forma considerable a los usados en seres humanos. En este sentido, existe evidencia de la transferencia de bacterias y genes resistentes (resistomas) desde los animales, que serán utilizados para la producción de alimentos, hasta los humanos a través de la cadena alimenticia, por contacto directo con el ganado y/o de forma indirecta (por contaminación de los cultivos y el medio ambiente a causa del estiércol y los purines de los animales, o a través del agua en acuicultura). Aunque se intenta reducir el uso de los antimicrobianos en animales, estos tienen una función vital en la vida agrícola, lo que dificulta el objetivo (Emes *et al.*, 2022). Además, debido a la globalización del comercio, en la que se produce el movimiento a larga distancia de bienes, alimentos y productos alimenticios, este hecho fomenta la propagación de patógenos resistentes en todo el mundo. En este contexto, es de vital importancia monitorizar la resistencia de *Salmonella* aislada de alimentos (Maka y Popowska, 2016).

Aunque hay procesos utilizados en la industria alimentaria que reducen los riesgos de transmisión de resistencia antimicrobiana, ya que destruyen la bacteria; existen alimentos que no sufren tales procesos (como la fruta, moluscos y alimentos destinados a su ingesta cruda). Especialmente, frutas y verduras pueden infectarse por bacterias Gram negativas (Lai *et al.*, 2015). En el caso de las bacterias del género *Salmonella* spp, microorganismos en los que se centra este trabajo, los genes relacionados a la resistencia se localizan normalmente en elementos genéticos móviles que participan en transferencia genética horizontal. Por ejemplo, plásmidos, transposones, integrones (Maka y Popowska, 2016).

En este contexto, este trabajo se centrará en realizar una descripción del género *Salmonella*, explicar su patogénesis, así como los mecanismos por los que la bacteria ha adquirido la resistencia.

3. Objetivos

El objetivo global de la revisión bibliográfica es estudiar la importancia de la bacteria *Salmonella* spp en la salud pública y comprender el porqué del auge de la resistencia a antibióticos de esta bacteria y cómo la ha obtenido.

Para realizar dichos, se realizaron los siguientes objetivos específicos:

- 1) Describir las principales características del género *Salmonella*, englobando los síntomas más comunes que provoca su infección, los mecanismos de virulencia y el tratamiento que se requiere.
- 2) Conocer los genes implicados en la resistencia de los principales antibióticos utilizados en el tratamiento frente a *Salmonella*: fluoroquinolonas, cefalosporinas, macrólidos
- 3) Adicionalmente, mencionar los posibles procesos relacionados a la multiresistencia.
- 4) Finalmente, explicar y entender, a través de estudios realizados, la prevalencia de los genes que acarretan la multiresistencia en *Salmonella*.

4. Materiales y métodos

Para alcanzar los objetivos propuestos, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica con el fin de buscar información en relación con la bacteria *Salmonella*, acerca de su patogenia y patogénesis, antibióticos utilizados en su tratamiento y los mecanismos de resistencia desarrollados frente a estos.

Para ello, se han utilizado las bases de datos PubMed y ScienceDirect, durante los meses de febrero, marzo, abril y mayo de 2023, empleando las palabras clave: “*Salmonella*”, “antibiotic resistance”, “multidrug resistance”, “*Salmonella* infection”. Los artículos y figuras revisados, tanto en inglés como en español, se encuentran referenciados a lo largo de la revisión. Se han filtrado los artículos por año, no superior a 10 años (2013), excepto un informe clínico en concreto del 2010.

También, se han consultado las páginas oficiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), el Centro Europeo de Prevención y Control de la Enfermedad, Medline Plus y Centro de Información de Medicamentos (CIMA)

5. Resultados y Discusión

5.1. Patogénesis y patogenia

5.1.1. Clasificación de especies

El género *Salmonella* se divide en dos especies: *S. entérica* y *S. bongori*. La *Salmonella entérica*, a su vez, se subdivide en seis subespecies: *S. entérica*, *S. salamae*, *S. arizonae*, *S. diarizonae*, *S. houtenae*, *S. indica* (Yonairo y Leonel, 2015). Dentro de la subespecie *enterica*, encontramos varias serovariedades, las cuales se encuentran en la figura 2.

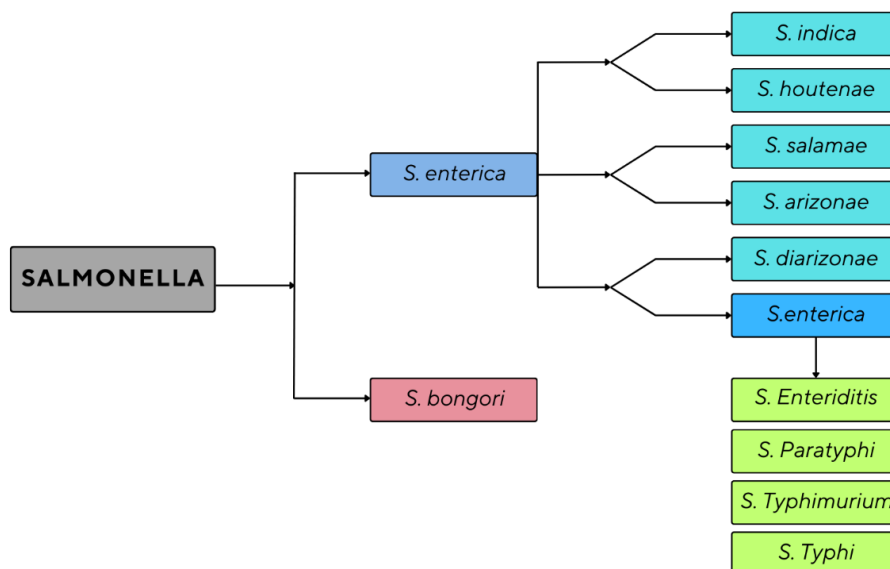


Figura 2. Esquema de las especies de *Salmonella* spp (modificada de Yonairo y Leonel, 2015).

Segundo Yonairo y Leonel (2015), la clasificación en serotipos se realiza en base a los antígenos que presentan en la superficie (Figura 3):

- **Antígenos O:** Estos se encuentran en la pared bacteriana polisacárida.
- **Antígenos H:** Están constituidos por flagelina.
- **Antígenos LPS** (lipopolisacárido).
- **Antígenos K:** Se encuentran en *S. typhi*, *S. paratyphi* y *S. dublin*. La expresión de este antígeno depende de la presencia de dos genes: ViA + ViB..

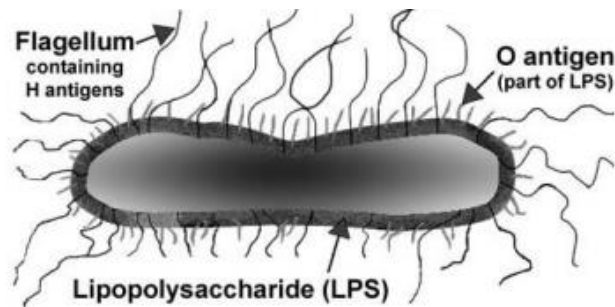


Figura 3. Antígenos de la superficie de *Salmonella* (Yonairo y Leonel, 2015).

5.1.2. Síntomas y enfermedades

La gravedad de los síntomas va a depender de la serovariedad de *Salmonella*, además de la cantidad de alimento infectado ingerido y del sistema inmune de la persona. En este contexto, se encuentran cuatro grandes enfermedades producidas por *Salmonella* (Alfaro-Mora, 2018):

- **Gastroenteritis** - Es una infección intestinal local, causada por la mayoría de los serotipos del género, aunque las más típicas son *S. enteritidis* y *S. typhimurium*. Los síntomas que se suelen presentar son: náuseas y calambres abdominales. El cuadro suele durar 4-7 días en personas inmunocompetentes (Yin y Zhou, 2018). No obstante, en inmunodeprimidos o personas con alguna otra situación clínica simultánea, puede resultar más grave (Eng *et al.*, 2015).
- **Fiebre entérica** - La más severa es la fiebre tifoidea, causada por *S. typhoidea*. Aunque, además, se puede dar fiebre paratifoidea, producida por *S. paratyphi* (Eng *et al.*, 2015). Hay un periodo de incubación de una duración de 21 días. Los síntomas pueden durar varias semanas. Además, la conciencia de la persona se altera (estado de sopor) y presenta síntomas meníngeos y machas rosadas en el tronco (Alfaro-Mora, 2018).

- Bacteriemia - Debido a la alta afinidad que presenta *Salmonella* por los tejidos endoteliales, produce infecciones en los grandes vasos que dan lugar a aneurismas micóticos (Alfaro-Mora, 2018).
- Complicaciones extraintestinales - Como neumonía, endocarditis o meningitis (Eng *et al.*, 205).

5.1.3. Patogénesis

Una vez se produce la entrada de *Salmonella* en el organismo, se produce un aumento de la expresión de los factores de virulencia. Este se activa primeramente como respuesta para tolerar el pH ácido del estómago del huésped y permite la supervivencia de la bacteria. En cuanto a los factores de virulencia mencionados, podemos mencionar:

- El antígeno lipopolisacárido O (LPS) - Una molécula de LPS que presenta un ancla de lípido A en la capa externa de la membrana externa, seguido de un oligosacárido que está vinculado al antígeno O (Staes *et al.*, 2019). Cuando el antígeno lipopolisacárido O presenta menor longitud y mayor rugosidad, las células de *Salmonella* son menos resistente al sistema inmune (Gut *et al.*, 2018).
- Flagelos virulentos - Están presentes en un número limitado de serovariedades de *Salmonella*, en las que se incluyen *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis*. La virulencia de estos flagelos se debe al operón *spvRABCD*, que codifica una proteína encargada de desestabilizar la estructura del citoesqueleto del huésped (Sedrakyan *et al.*, 2022).
- Fimbrias - Son apéndices delgados que sirven para ayudar a la adhesión a las células epiteliales del huésped (Staes *et al.*, 2019).
- Flagelo - Gracias a ello, se produce el movimiento hacia las células epiteliales del huésped. Además de esto, inducen la respuesta inmune del hospedador (Cheng *et al.*, 2019). La flagelina, por su parte, induce una respuesta inflamatoria (Gut *et al.*, 2018).
- Producción de toxinas - Entre ellas se encuentran enterotoxina y citotoxina. La citotoxina inhibe la síntesis de las proteínas y es la responsable del daño a la superficie de la mucosa intestinal, así como de los síntomas entéricos y de diarrea inflamatoria. Además, posee actividad citotóxica. La toxina de *S. Typhi* se asocia con una infección persistente y con los signos y síntomas característicos de la fiebre tifoidea (Gut *et al.*, 2018).

- Formación de biopelículas - Estas consisten en una matriz extracelular tridimensional de fibras *curli*, celulosa, proteínas y ADN extracelular. Debido a ellas, son más resistentes al estrés, desecación, desinfectantes, medicamentos y sistema inmune del huésped.

Generalmente, estos factores de virulencia son codificados por las llamadas islas de patogenicidad de *Salmonella*. Estas son regiones genómicas de alto tamaño (de 10 a 200 Kb), que se encuentran localizadas en los cromosomas y contienen genes de virulencia. Gracias a estas islas, *Salmonella* puede infectar a macrófagos, células dendríticas y epiteliales (Figura 4, pasos 4 y 5). Hasta el momento, se han identificado 24 islas de patogenicidad, sin embargo, las dos más importantes son: SPI-1 y SPI-2 (Siriken, 2013). El sistema de secreción de tipo III codificado por SPI-1 se encarga de translocar las proteínas efectoras dedicadas a las células epiteliales. Estas proteínas desestabilizan la membrana, y, gracias a esto, las vacuolas ingieren el patógeno. Dentro de estas vacuolas actúa SPI-2, que son fundamentales para la supervivencia intercelular (Staes *et al.*, 2019). Esta SPI-2 también codifica un conjunto efector en el citoplasma del huésped que dará lugar a inflamación y muerte celular por apoptosis (Gal-Mor, 2019).

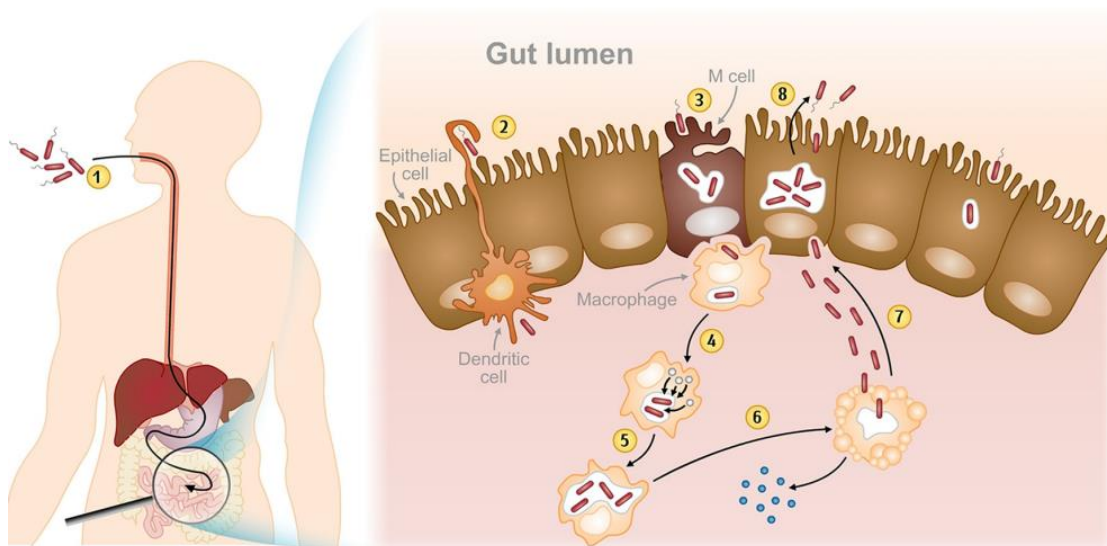


Figura 4. Curso seguido por la bacteria *Salmonella* cuando se produce la infección. Ingestión de la bacteria a través de alimentos o agua contaminada (1). Entrada en la célula epitelial a través de los pseudópodos de las células dendríticas (2) o por invasión de las células M del íleon (3). Paso de una célula epitelial a otra gracias a SPI-1 (4). Entrada de la bacteria a la vacuola de la célula con ayuda de SPI-2(4 y 5). Muerte de la célula por apoptosis (6). La bacteria puede volver al espacio intestinal y puede excretarse por las heces (7 y 8) (Gal-Mor, 2019)

5.1.4. Diagnóstico

Para cada situación, serán necesarios diferentes tipos de pruebas y/o muestras biológicas, para obtención de un diagnóstico. El cultivo de heces es la fuente más común, a partir de la cual, se recuperan los serotipos de *Salmonella* no tifoidea. Sin embargo, ese tipo de cepa también se puede recuperar de la sangre y tejidos (como el ganglio linfático, médula ósea, entre otros), eso en el caso de diseminación sistémica. Miembros del género *Salmonella* también pueden cultivarse en una variedad de medios sólidos (medios selectivos y diferenciales). Los agares entéricos de Hektoen y xilosa-lisina-desoxicolato (XLD) son altamente selectivos y detectan la producción de H₂S, facilitando así la identificación de especies de *Salmonella* (Dekker y Frank, 2015). Por otro lado, las heces se pueden inocular en caldos de enriquecimiento. Estos permiten el crecimiento de *Salmonella*, mientras que suprimen el crecimiento de la flora de la materia fecal normal y, por tanto, puede mejorar el rendimiento de recuperación. En este caso, se suelen utilizar dos tipos de caldos: caldo tetrionato y caldo selenito (Dekker y Frank, 2015).

Una vez aislada la bacteria, se realizarán pruebas de susceptibilidad e identificación (Dekker y Frank, 2015). La identificación se apoya en el esquema de tipificación serológica de Kauffmann-White. Este se basa en el antígeno O del LPS, los antígenos flagelares H1 y H2 y el antígeno Vi. Mientras que los antígenos O y H1 se detectan en la mayoría de las cepas de *Salmonella*, los antígenos H2 están presentes solo en ciertas cepas. El antígeno Vi también puede expresarse en *Citrobacter* sp y, por tanto, este antígeno no puede utilizarse para una identificación definitiva (Dekker y Frank, 2015).

Adicionalmente, se han desarrollado numerosas técnicas con el fin de obtener diagnósticos de *Salmonella* de una forma más rápida. Por ejemplo, se encuentra la prueba Widal, que es el uno de los más utilizados y se basa en anticuerpos aglutinantes en contra de O del LPS y flagela (H). También, se utiliza ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays), en la que se detecta un antígeno a través de un anticuerpo enlazado a una enzima, y PCR (Yin y Zhou, 2018).

5.1.5. Tratamiento

Normalmente, las infecciones por *Salmonella* no tifoidea no requieren el uso de antibióticos. El tratamiento se basa en la reposición de electrolitos que se pierden debido a los síntomas gastrointestinales, tales como vómitos y diarrea (OMS, 2018). Aunque, algunas complicaciones, como meningitis o septicemia; o personas de riesgo, como

ancianos o lactantes, precisen del uso de antibióticos como ciprofloxacino, ampicilina y ceftriaxona (Gut et al., 2018).

Las infecciones producidas por *S. typhi* y *S. paratyphi* pueden causar complicaciones más graves y, por tanto, podrían necesitar de antibióticos, como cefixima, cloranfenicol, amoxicilina, trimetoprim/sulfametoxazol y azitromicina (Gut, et al, 2018). Muchas de las cepas resistentes de *Salmonella* son susceptibles a los carbapenémicos, por lo que en ocasiones se emplean como último recurso (McDermott et al., 2018).

5.1.6. Profilaxis

Como hemos mencionado anteriormente, las bacterias del género *Salmonella* se transmite por alimentos que son manipulados diariamente. Es por ello que la transmisión de la bacteria puede darse fácilmente y, por tanto, es de alta importancia la profilaxis para evitar infecciones. Como consumidor, se siguen cuatro pasos: lavar, separar, cocinar y enfriar (AESAN, 2022).

Es imprescindible la higiene a la hora de tratar el producto: lavarse las manos antes y tras la manipulación del alimento, así como limpiar la superficie donde se va a trabajar. Se debe tener especial cuidado con el huevo, evitando su lavado debido a que la bacteria puede pasar de la cáscara al interior. Además, los alimentos crudos deben separarse de los cocinados dentro de la nevera. Por otra parte, el momento de cocinar es clave puesto que, a temperaturas altas (mínimo 70°), la bacteria se destruye. También es muy importante la correcta refrigeración. No hay que dejar estos alimentos fuera de refrigeración más de dos horas (AESAN, 2022).

En los países desarrollados la transmisión ha ido disminuyendo gracias a la introducción de la pasteurización de los productos lácteos, el saneamiento del agua y la exclusión de las heces de animales y humanos de la producción de comidas. En los países menos desarrollados, el objetivo es llevar estas estrategias, mejorando el saneamiento y asegurando la seguridad de la comida y el agua, así como el uso de vacunas para disminuir la susceptibilidad de los huéspedes (Crump *et al.*, 2015).

En cuanto a las vacunas, solo hay dos tipos comercializadas: Vacuna inactivada que contiene el polisacárido capsular Vi purificado de *S. typhi* (Typhim Vi) y vacuna viva atenuada por la ausencia del factor de virulencia polisacárido capsular Vi (Vivotif) (CIMA, 2018) (Medline, 2015).

5.2 Resistencia a antibióticos en *Salmonella*

Como se ha mencionado anteriormente, la resistencia bacteriana a los antibióticos se ha visto incrementada en los últimos años. Esto da lugar a la incapacidad de tratar una enfermedad bacteriana de forma efectiva, resultando en alta mortalidad y morbilidad, además de grandes pérdidas económicas (Gut *et al.*, 2018). De hecho, *Salmonella* fue clasificada por la OMS (2017) como prioridad 2 (alta) en la lista de bacterias patógenas que necesitan urgentemente nuevos antibióticos (OMS, 2017). En la figura 5, se puede observar la tendencia de los últimos años de la resistencia a antibióticos de la bacteria (Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades, 2022). A continuación, se describirán los mecanismos de resistencia desarrollados por *Salmonella* a los principales antibióticos utilizados en su tratamiento.

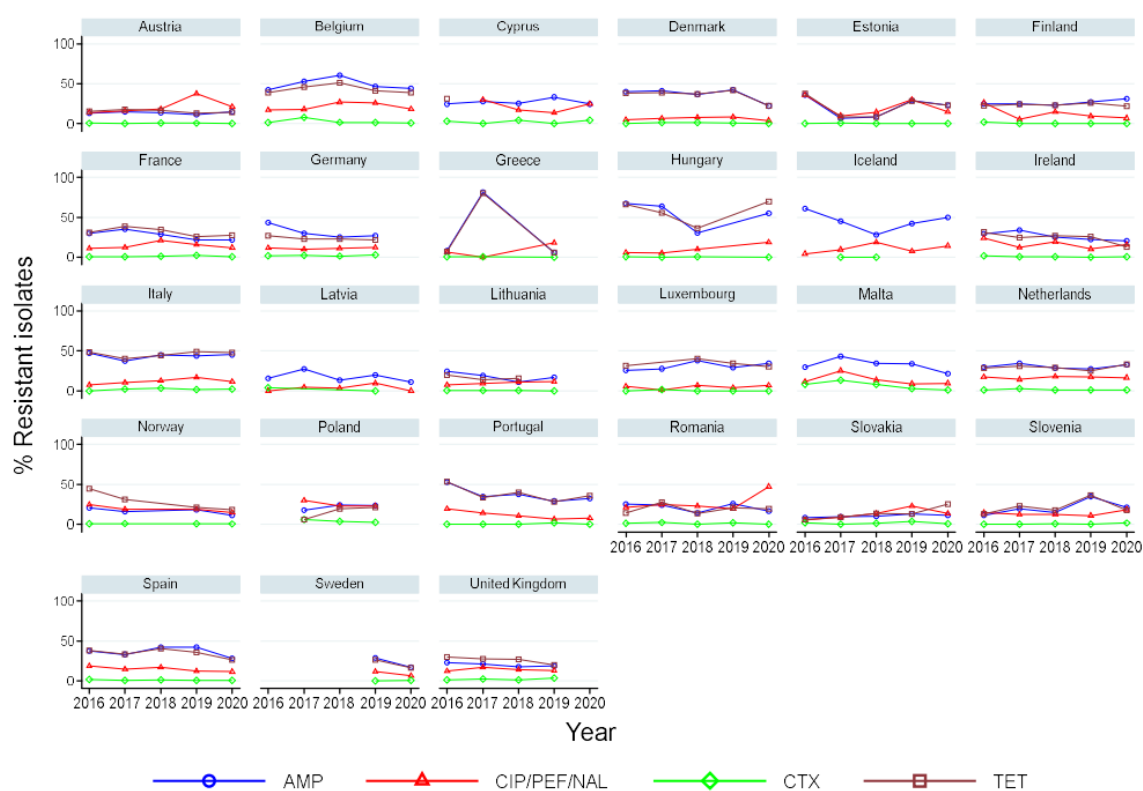


Figura 5. Tendencia de la resistencia a ampicilina, ciprofloxacino/prefloxacino/ácido nalidíxico, cefotaxima y tetraciclina en cepas de *Salmonella* spp. en humanos de 27 países, desde 2016 a 2020 (Centro Europeo para el Control y Prevención de Enfermedades, 2022).

5.2.1 Resistencia a fluoroquinolonas

Las quinolonas son antibióticos que atacan a la topoisomerasa II de las bacterias, en especial a la ADN girasa y ADN topoisomerasa IV. Estas enzimas están codificadas por

los genes *gyrA*, *gyrB* y *parC* y *parE*, respectivamente. Las quinolonas bloquean a estas enzimas, interrumpiendo la replicación de los cromosomas y provocan la muerte rápida de la bacteria. Dentro de este grupo, se encuentran las fluoroquinolonas. Son quinolonas con un flúor como sustituto, lo que aumenta la inhibición a la ADN girasa y facilita la entrada a la célula bacteriana. Los antibióticos de este grupo usados frente a las bacterias gram positivas son levofloxacino, moxifloxacino, gemifloxacino y gatifloxacino, mientras que ciprofloxacino son más efectivas frente a Gram negativas, como es el caso de *Salmonella* (Cuypers *et al.*, 2018).

Mutaciones en regiones determinantes para la resistencia en quinolonas en los genes mencionados anteriormente pueden producir una reducción en la susceptibilidad de la bacteria al antibiótico. Una sola mutación en el gen *gyrA* (normalmente Ser-83 a Phe, Ser-83 a Tyr, Asp-87 a Asn o Asp-87 a Gly) proporciona resistencia a ácido nalidíxico y a reduce la susceptibilidad a ciprofloxacino. Cuando se producen dos o más mutaciones en ese gen u otro, se adquiere una resistencia total a ciprofloxacino (CMI ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$) (Crump *et al.*, 2015).

Además, también están implicados mecanismos de resistencia mediados por el plásmido. El primer mecanismo fue denominado *qnrA* y fue descrito a finales de los noventa, por Martinez-Martinez (1998). A partir de entonces, se han ido descubriendo una variedad de mecanismos de resistencia mediados por plásmidos en el género *Enterobacteria*, en los que se incluyen variantes de *qnr*, *aac(6')-Ib-cr*, *qepA* y *oqxAB*. En el caso de *Salmonella*, han sido detectadas numerosas variantes de mecanismos *qnr* y *aac(6')-Ib-cr* en *Salmonella* no tifoidea. Estos mecanismos son raros en *Salmonella* tifoidea, sin embargo, se han aislado productores de *qnrB2* en Alemania y productores de *qnrS1* en Estados Unidos. Este tipo de mecanismo de resistencia confiere una disminución de la susceptibilidad a ciprofloxacino (CMI: 0,125-1,0 $\mu\text{g/ml}$) y un incremento moderado de la susceptibilidad a ácido nalidíxico (CMI: 8-32 $\mu\text{g/ml}$) (Crump *et al.*, 2015).

En la tabla 1, se observa los marcadores de resistencia en *Salmonella* no tifoidea. En la parte de la derecha se representan los mecanismos identificados de resistencia a fluoroquinolonas adquiridos por dicha bacteria, mientras que en la parte de la izquierda se indica dónde se dan estas mutaciones. Las mutaciones que se producen en los genes que codifican la girasa (*gyr*) y la topoisomerasa IV (*par*) dan lugar a unos cambios en los residuos, representados en dicha tabla (Cuypers *et al.*, 2018).

Tabla 1. Marcadores de resistencia a fluoroquinolonas en *Salmonella* no tidoidea (según la información de Cuypers *et al.*, 2018). NA: *not available* (no disponible).

Región/país	n	Marcadores de resistencia a FQ				
		PMQR	Mutaciones en <i>gyr</i> y <i>par</i>			
			<i>gyrA</i>	<i>gyrB</i>	<i>parC</i>	<i>parE</i>
Escocia	290	-	Ser83Phe	-	-	-
		-	Asp87G	-	-	-
		-	Asp87Asn	-	-	-
África, Asia, Europa, America	675	-	-	-	-	-
África	496	<i>qnrS</i>	-	-	-	-
EEUU	640	-	Asp87Tyr	-	-	-
		-	Ser83Phe	-	Ser80Ile	-
		-	Asp87Tyr	-	-	-
		-	+Ser87Phe	-	-	-
		<i>qnrS</i>	-	-	-	-
		<i>qnrB</i>	-	-	-	-
		<i>qnrB+oqxA+oqxB</i>	-	-	-	-
EEUU (Nueva York, Washington)	90	<i>qnrS</i>	-	-	-	-
		<i>oqxA, opxB</i>	Asp87Tyr	-	-	-
		<i>oqxA, oqxB</i>	Ser83Tyr	-	-	-
		<i>qnrB</i>	Asp87Asn	-	-	-
		<i>oqxA, oqxB</i>	-	-	-	-
		-	Asp87Asn	-	-	-
EEUU, Europa	659	<i>qnrB, qnrS</i>	-	-	-	-
Marruecos	153	<i>qnrS, qnrD</i>	-	-	-	-
Sur y sudeste de Asia, Oceanía	115	<i>qnrD, qnrS</i>	-	-	-	-
		<i>oqxA, oqxB</i>	-	-	-	-
Asia meridional	44	<i>qnrS</i>	-	-	-	-
		<i>qnrD</i>	-	-	-	-
Chile	30	<i>qnrB</i>	-	-	-	-
Vietnam	NA	<i>qnrS</i>	Asp87Asn	-	-	-

5.2.2 Resistencia a cefalosporinas

Las cefalosporinas pertenecen al grupo de antibióticos β -lactámicos. Estos interrumpen la síntesis de la pared celular bacteriana al atacar a la transpeptidasa, por lo que no se forma el peptidoglucano (Crump *et al.*, 2015).

La resistencia a las cefalosporinas en *S. Typhi* y *S. Paratyphi* actualmente es baja. El 17% de los casos tratados con estos antibióticos terminan recayendo. Esta recaída no solo aumenta la mortalidad y morbilidad, si no que, además, contribuye al desarrollo de la resistencia a esta clase de antibióticos de primera línea (Thilliez y Kingsley, 2020).

El mecanismo principal de resistencia a los antibióticos β -lactámicos en bacterias Gram negativas es la síntesis de β -lactamasas, las cuales inactivan el antibiótico al romper el anillo β -lactámico (Pariyar *et al.*, 2022). En el caso de las cefalosporinas de tercera generación, fueron introducidas en la práctica clínica al principio de los ochenta como una forma de combatir a la resistencia de las bacterias a las β -lactamasas, que estaba en aumento. Además, este antibiótico presentaba las ventajas de tener eficacia frente a la mayoría de los organismos productores de β -lactamasa y sus efectos nefrotóxicos eran mucho menores que los producidos por los aminoglucósidos y las polimixinas (Doerr *et al.*, 2023).

Las β -lactamasas que atacan a las cefalosporinas de amplio espectro se pueden clasificar en tres grupos: β -lactamasas de amplio espectro, carbapanemasas y β -lactamasas de tipo *ampC* (Pariyar *et al.*, 2022). El aumento de la resistencia a ceftriaxona en *Salmonella* no tifoidea parece estar relacionado con la propagación de genes ESBL (betalactamasa de amplio espectro) o *ampC* mediados por plásmidos (Delia y Shah, 2020). Estas β -lactamasas *ampC* mediadas por plásmido están codificadas por genes *bla_{CMY}* y normalmente se localizan en elementos genéticos móviles como plásmidos, transposones e integrones. Por lo que, la resistencia puede expandirse de forma horizontal (Crump *et al.*, 2015).

En un trabajo realizado en Alemania por Pietsch y colaboradores (2019), se estudió la resistencia a cefalosporinas en 11730 cepas *S. enterica* aisladas de humanos. Los resultados confirmaron un aumento de la resistencia, con un 1,71% de cepas de *Salmonella* resistentes a la tercera generación de cefalosporinas en 2019, comparado con un 1,06% en 2017. Como se ha mencionado anteriormente, los resultados mostraron que,

en la mayoría de los aislados, la resistencia a la tercera generación de cefalosporinas es mediada por ESBLs o ampC mediados por plásmidos (Pietsch *et al.*, 2021).

Los genes ESBL más prevalentes en los aislados, como se observa en la Tabla 2, fueron *bla_{CTX-M-1}*, seguido de *bla_{CTX-M-14}* y *bla_{CTX-M-65}*. Mientras que, en los genes *ampC* los más detectados fueron *bla_{CMY-2}*, un *bla_{CMY-4}*, un *bla_{ACC-1}* y un *bla_{DHA}* (Pietsch *et al.*, 2021).

Tabla 2. Tabla resumen modificada de los genes implicados en la resistencia a la tercera generación de cefalosporinas en *Salmonella* no tifoidea extraída del estudio realizado en Alemania (2019). (Según la información de Pietsch *et al.*, 2021).

ESBL/Genes AmpC	Numero de aislados
<i>bla_{CTX-M-1}</i>	55
<i>bla_{CTX-M-2}</i>	1
<i>bla_{CTX-M-3}</i>	3
<i>bla_{CTX-M-9}</i>	3
<i>bla_{CTX-M-14}</i>	25
<i>bla_{CTX-M-15}</i>	7
<i>bla_{CTX-M-32}</i>	1
<i>bla_{CTX-M-55}</i>	14
<i>bla_{CTX-M-65}</i>	23
<i>bla_{TEM-52}</i>	2
<i>bla_{SHV-12}</i>	13
<i>bla_{CMY-2}</i>	13
<i>bla_{CMY-4}</i>	1
<i>bla_{DHA-1}</i>	1
<i>bla_{ACC-1}</i>	1

5.2.3 Resistencia a macrólidos

Los macrólidos son una clase de antibióticos que constan de un anillo de lactona macrocíclica de 14, 15 o 16 miembros. Son bacteriostáticos y su mecanismo de acción consiste en la unión reversible al sitio P de la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Dentro de este grupo, se encuentra la azitromicina, derivado de eritromicina (Firth y Prathapan, 2020).

Azitromicina, junto a los carbapenémicos, son la última opción para el tratamiento de la salmonelosis invasiva debido a la multirresistencia y a las cepas resistentes (Chiou *et al.*, 2023). El primer caso de resistencia a azitromicina a *Salmonella* (*S. paratyphi*) se detectó en 2010 en Reino Unido (Departamento de Microbiología del Hospital Royal Free, Londres). El tratamiento con este antibiótico falló tras 3 días de administración, en el que lo síntomas empeoraron. En el primer análisis de sangre que se le realizó mostró una CMI de 64 mg/L a azitromicina. El segundo, un CMI de 256 mg/L. En ambos casos se presentaba resistencia (Molloy *et al.*, 2010).

En otro estudio realizado en Taiwan durante 2017 y 2018 por Chiou y colaboradores (2023), se investigó la resistencia a antimicrobianos en 2341 aislados de *Salmonella* no tifoidea. Gracias a este estudio, se vio que la resistencia a azitromicina está principalmente mediada por los genes *mph(A)*, *erm(B)*, *erm(42)* y *ramAp* (Chiou *et al.*, 2023).

Mediante el uso de la técnica PCR para detectar la resistencia a azitromicina en 175 aislados seleccionados. Se determinó que 76 de ellos eran resistentes a azitromicina (CMI > 32 mg/L), 43 eran intermedios (CMI: 16mg/L) y 56 eran susceptibles (CMI < 8 mg/L) (Chiou *et al.*, 2023).

En la Tabla 3, se puede ver que, de las 76 aislados que eran resistentes, 37 de ellos fueron detectados con *mph(A)*, 21 con *ramAp*, 10 con *erm(42)*, 3 con *erm(B)* y 3 con *mph(A)* y *erm(42)* (Chiou C-S *et al.*, 2023). De los 43 que tenían resistencia intermedia, 16 de ellos fueron detectados con *ramAp* (Chiou *et al.*, 2023).

Tabla 3. Genes implicados en la resistencia a azitromicina y sus correspondientes CMI de cepas de *Salmonella* no tifoidea extraído del estudio realizado en Taiwan. (Chiou *et al.*, 2013)

Resistance determinant	No. of isolates with MIC (mg/L) of: ^a						Total
	4	8	16	32	64	128	
<i>mph(A)</i>					11	26	37
<i>ramAp</i>			16	21			37
<i>erm(42)</i>						10	10
<i>erm(B)</i>					1	2	3
<i>erm(42), mph(A)</i>						3	3
$\Delta ramR$				1			1
Unknown					1		1
None	10	46	27				83
Total	10	46	43	22	13	41	175

El gen *mph(A)*, que codifica a la 2-fosfotransferasa de macrólido, es el determinante genético más frecuente identificado en resistencia a azitromicina y ha sido descubierta en muchas especies bacterias. En el estudio realizado en Taiwan, estaba presente en 40 cepas resistentes a azitromicina de 11 variedades de *Salmonella*. Este gen es transportado por plásmidos y cromosomas. Los plásmidos IncHI2-IncHI2A son los replicones más comunes entre los plásmidos que contienen *mph(A)*. Estos tienen un peso de entre 181-299 kb, por lo que son bastante pesados. Además, este replicón presenta la capacidad de moverse desde una cepa de *S. Typhimurium* hasta una de *Escherichia coli* a través de conjugación (Chiou *et al.*, 2023).

Por otro lado, el gen *erm(42)* se suele encontrar en la mayoría de bacterias patógenas de animales. En el estudio de Taiwan, se encontró este gen en 13 cepas, 10 de ellas *S. Albany*, dos *S. Enteritidis* y una *S. Typhimurium*. En *S. Albany* y *S. Typhimurium* el gen resistente se encontraba en los cromosomas, mientras que en *S. Enteritidis* el gen resistente era transportado por el plásmido IncI 1-I(α). Asimismo, se ha notificado previamente que los cromosomas que contenían los genes resistentes en *S. Albany* eran transportados por elementos integrativos conjugativos (ICE_erm42, que son móviles), pudiendo pasar de cepas de esta bacteria a *Vibrio cholerae* (Chiou *et al.*, 2023).

Finalmente, el gen *erm(B)* era un gen que comúnmente se encontraba en bacterias Gram positivas, debido al bajo contenido en guanina y citosina. Sin embargo, ya se han encontrado en especies Gram negativas, como en *Campylobacter*, que tiene un bajo contenido de G+C (30,5%). En el estudio mencionado, este gen se encontró siendo transportado por plásmidos IncI1-I(α) en dos cepas de *S. Enteritidis* y una cepa de *S. Typhimurium*. Las secuencias de *erm(B)* en estas tres cepas tenían un 33,3% de contenido de G+C, mientras que *Salmonella* suele tener un contenido de un 52% (Chiou *et al.*, 2023).

5.2.4 Multirresistencia

Cuando una bacteria es resistente a tres o más clases de antibióticos, se dice que presenta multirresistencia (Chiou *et al.*, 2023). La multirresistencia en *Salmonella* es adquirida gracias a bombas de eflujo, las cuales expulsan los antibióticos de las células bacterianas. Estas bombas, junto con reguladores y otros componentes celulares ayudan a desarrollar la multirresistencia, patogenicidad y la producción de *biofilms*. Por tanto, estas bombas

se han convertido en un nuevo *target* para los nuevos fármacos, ya que al inhibirlos se puede ayudar a combatir la resistencia de los antibióticos existentes (Alenazy, 2022).

Una forma común de resistencia en las bacterias Gram negativas es la sobreexpresión de la familia de resistencia división nodular (RND). Estas pueden ser encontradas en *Salmonella* y permiten que las células eviten la acumulación de un amplio espectro de compuestos tóxicos, incluidos antimicrobianos. Las bombas de eflujo, como AcrAB-TolC, forman un sistema tripartito que abarca tanto las membranas internas como externa. Esto, junto con la capacidad de reconocer un amplio espectro de sustratos, permite que el sistema AcrAB-TolC elimine por completo una variedad de antimicrobianos de la célula (Price *et al.*, 2023).

La bomba de eflujo AcrAB-TolC se encuentra sobreexpresada durante la exposición a antimicrobianos al usar activadores transcripcionales como son RamA, MarA, SoxRS y Rob. Esta sobreexpresión puede llevar a mutaciones que producen multirresistencia (Blanco *et al.*, 2016).

Como se refleja en la figura 6, el sistema de bomba eflujo a través del cual se produce la salida de fármacos en *Salmonella* está compuesto de diez bombas, pertenecientes a cuatro familias exportadoras diferentes. TolC es el principal canal de la membrana externa, que ayuda en la extrusión de antibióticos tóxicos de las células. Los transportadores utilizados pertenecen a la superfamilia de transportadores dependientes de ATP (ABC, en inglés), la familia de extrusión de multifármacos y tóxicos (MATE), la superfamilia de facilitadores principales (MFS) y la familia de resistencia de división nodular (RND). Todos estos transportadores utilizan gradientes electroquímicos para impulsar el transporte, a excepción de los transportadores ABC, que utilizan ATP para el transporte del sustrato (Alenazy, 2022).

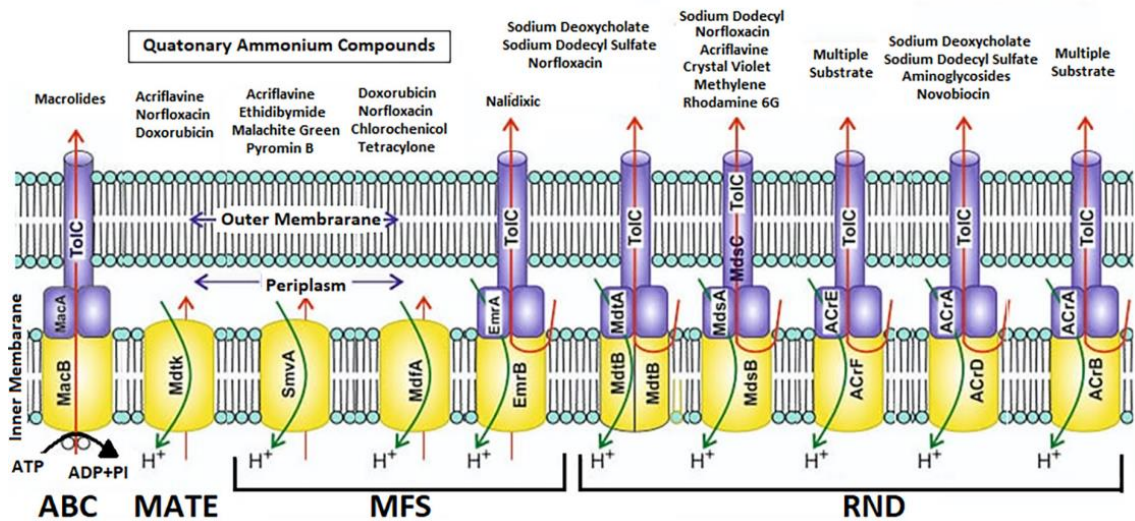


Figura 6. Diagrama esquemático de una bomba de eflujo de *Salmonella*, en el que se incluyen transportadores y sustratos (Alenazy, 2022).

Las bombas de eflujo no solo sirven para la extracción de fármacos de las células, sino que también, mantienen las actividades fisiológicas de la célula, incluida la virulencia. Esto es porque gracias a estas bombas, la bacteria es capaz de resistir a los mecanismos de defensa del huésped. Cuando existen mutaciones y faltan una o más bombas, la bacteria es incapaz de adaptarse al medio del huésped (como, los ácidos biliares) (Blanco *et al.*, 2016).

Además, las bombas de eflujo juegan un importante papel en la capacidad bacteriana para formar *biofilms* (Blanco *et al.*, 2016). Estos son uno de los principales factores que contribuyen a la tolerancia y resistencia a los antibióticos (Reza *et al.*, 2019). *Salmonella* forma *biofilms* en superficies bióticas y abióticas, incluidas cálculos biliares y células epiteliales. Además, causa reinfección. Las bombas de eflujo contribuyen en el transporte de sustancias extra poliméricas y moléculas de enfriamiento quórum de apoyo para hacer *biofilms*. Regula los genes responsables de la formación de *biofilms* y extruye intermediarios metabólicos, químicos dañinos y moléculas de antibióticos. Además, estimula la agregación de células en la formación de estos *biofilms* (Alenazy, 2022).

En este contexto, es de gran ayuda para superar el problema de la multiresistencia, el conocimiento de los posibles inhibidores de la bomba de eflujo. La membrana exterior de la barrera de permeabilidad, con la ayuda de la bomba de eflujo, es el mecanismo de protección no específico que aumenta la resistencia a antibióticos. Los componentes que inhiben el mecanismo de salida pueden aumentar la susceptibilidad a los antibióticos,

permitiendo que los antibióticos se acumulen dentro de la célula bacteriana durante el tratamiento eficaz. Los inhibidores actúan como sustrato competitivo o no competitivo, alterando la estructura del antibiótico para mejorar la afinidad con el sustrato, bloqueando los poros involucrados en la bomba o interfiriendo con la energía que necesitan las bombas para funcionar. Además, estos inhibidores se encargan de restaurar la actividad del fármaco dentro de las células e inhiben el crecimiento de las cepas multirresistentes (Farhat *et al.*, 2020).

En un estudio realizado por la Universidad de Cambridge por Achi *et al* en 2020, se realizó un ensayo para observar la multirresistencia en *Salmonella* en Nigeria. Se utilizaron 130 aislados de la bacteria de granjas avícolas. A estos aislados se les testó frente a un panel de 19 antimicrobianos: ampicilina, amoxicilina/clavulánico, cefalexina, cefalotina, cefpodoxima, cefovecina, ceftiofur, imipenem, amikacina, gentamicina, neomicina, eritromicina, marblofloxacino, pradofloxacino, doxiciclina, tetraciclina, nitrofurano, cloranfenicol y trimetoprim/sulfametoxazol (Achi *et al.*, 2020).

Los resultados mostraron que (Achi *et al.*, 2020):

- 42 (32,3%) de los aislados eran resistentes a 4 antibióticos.
- 29 (22,3%) eran resistentes a 9 antibióticos.
- 7 (5,4%) mostraron resistencia a 11 de los 19 antibióticos.
- Los 130 eran resistentes a cefalexina y cefalotina.
- 120 (92,3%) eran resistentes a gentamicina.
- 68 (52,3%), 66 (50,8%) y 44 (33,8%) mostraron resistencia a pradofloxacino, tetraciclina y enrofloxacino, respectivamente.

Algunos de los genes exhibidos por las cepas fueron (Achi *et al.*, 2020):

- Genes para la resistencia a los aminoglucósidos (*aac(3)*, *aac(6)*, *aadA(2)*, *aadA(7)*, *ant(3)*, *aph(3)*).
- Resistencia a betalactámicos (*bla_{oxa}* y *bla_{TEM}*).
- Resistencia a fenicol (*catA*, *catB* y *cmIA*)
- Resistencia a trimetoprim (*dfrA*)
- Resistencia a macrólido, lincosamida y estreptogramina B (MLS) (*mdf(A)*, *mef(B)*, *mph(A)* y *mph(B)*)
- Resistencia a fluoroquinolonas (*qnrB*)

- Resistencia a sulfonamida (*sulI*)
- Resistencia a tetraciclina (*tet(A)* y *tet(B)*).

6 Conclusión

- La salmonelosis es una de las zoonosis más importantes a nivel mundial en el presente. Su incidencia aumenta en los meses de verano, debido a un crecimiento óptimo en el rango de temperatura 35-37°. En 2019 y 2020, hubo una bajada de la incidencia debido al COVID-19.
- Aunque en la mayoría de los casos de infección por la *Salmonella* son leves y no se precisa tratamiento, en personas inmunodeprimidas, infecciones más graves (como la causada por *S. Typhi*) o en niños y ancianos, los síntomas son más graves y el uso de antibióticos es necesario.
- Los factores de virulencia de la bacteria son el antígeno O LPS, flagelo, fimbrias, flagelos virulentos, las toxinas y la formación de biofilms, todos ellos codificados por las islas de patogenicidad de *Salmonella*.
- La resistencia a *Salmonella* en los alimentos está relacionada con el uso de antibióticos en animales utilizados en la producción de alimentos. La práctica del tratamiento con antimicrobianos en estos alimentos (como, por ejemplo, en pollos de engorde) va ligada con una mayor exposición a estos compuestos y, consecuentemente, a un aumento de la resistencia de antibióticos.
- En la resistencia a fluoroquinolonas, los genes causantes son *gyrA*, *gyrB* y *parC* y *parE*. En los mecanismos de resistencia a macrólidos (azitromicina), los genes más implicados son *mph(A)*, *erm(42)* y *erm(B)*. Mientras que en la resistencia a cefalosporinas, los genes más relevantes son *bla_{CTX-M-1}*, seguido de *bla_{CTX-M-14}* y *bla_{CTX-M-65}*.
- En el caso de la multirresistencia, *Salmonella* adquiere gran parte de ella gracias a las bombas de eflujo, implicadas en la expulsión de los antibióticos de las células.
- Existe una necesidad para realizar una investigación más exhaustiva de la resistencia de los antibióticos en los alimentos. Con este objetivo, se está estudiando la producción de nuevos antibióticos que inhiban a las bombas de eflujo.

- Si las prácticas agrícolas y la seguridad en la cadena alimenticia actuales no se modifican, el desarrollo y propagación de la resistencia de antibióticos continuará sin duda alguna.

7 Bibliografía

- 1 Agencia Chilena para la Calidad e Inocuidad Alimentaria (ACHIPIA). Área Soporte al Análisis de Riesgo. Gobierno de Chile. Ficha de Peligros: N°05/2017/Versión 01. Salmonella No Typhi [en línea] [Consultado en febrero de 2023] Disponible en: <https://www.achipia.gob.cl/wp-content/uploads/2018/03/Ficha-Peligro-05-Salmonella-no-typhi-v01.pdf>
- 2 Aesan - Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición [Internet]. Gob.es. [consultado en marzo de 2023]. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/home/aecosan_inicio.htm
- 3 Alenazy R. Antibiotic resistance in *Salmonella*: Targeting multidrug resistance by understanding efflux pumps, regulators and the inhibitors. J King Saud Univ Sci. 2022;34(7):102275.
- 4 Alfaro-Mora R. Aspectos relevantes sobre *Salmonella* sp en humanos. Med Gen Int. 2018; 34(3): 110-122.
- 5 Achi C, Ba X I, Holmes M. Multidrug-resistance in *Salmonella* species isolated from poultry in Nigeria. Int J Infect Dis. 2020;101:37-8.
- 6 Blanco P, Hernando-Amado S, Reales-Calderon JA, Corona F, Lira F, Alcalde-Rico M, et al. Bacterial multidrug efflux pumps: Much more than antibiotic resistance determinants. Microorganisms. 2016;4(1):14.
- 7 Cheng RA, Eade CR, Wiedmann M. Embracing Diversity: Differences in Virulence Mechanisms, Disease Severity, and Host Adaptations Contribute to the Success of Nontyphoidal *Salmonella* as a Foodborne Pathogen. Front Microbiol. 2019; 10:1368
- 8 Chiou CS, Hong Y-P, Wang YW, Chen BH, Teng RH, Song HY, et al. Antimicrobial resistance and mechanisms of azithromycin resistance in nontyphoidal *Salmonella* isolates in Taiwan, 2017 to 2018. Microbiol Spectr. 2023;11(1):e0336422.
- 9 Centro de Información de Medicamentos (CIMA) [en línea]. [consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- 10 Crump JA, Sjölund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive *Salmonella* infections. Clin Microbiol Rev. 2015;28(4):901-37.

- 11 Cuypers WL, Jacobs J, Wong V, Klemm EJ, Deborggraeve S, Van Puyvelde S. Fluoroquinolone resistance in *Salmonella*: insights by whole-genome sequencing. *Microb Genom*. 2018;4(7).
- 12 Doerr N, Dietze N, Lippmann N, Rodloff AC. Extended-spectrum beta-lactamases fund in *Escherichia coli* isolates obtained from blood cultures and corresponding stool specimen. 2023;13:8940.
- 13 Price EDJ, Dassanayake RP, Bearson SMD. Increasing antimicrobial susceptibility of MDR *Salmonella* with the efflux pump inhibitor 1-1(1-Naphthylmethyl)-piperazine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2023;668:49-54.
- 14 European Centre for Disease Prevention and Control [consultado en mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en>
- 15 Emes D, Naylor N, Waage J, Knight G. Quantifying the Relationship between Antibiotic Use in Food-Producing Animals and Antibiotic Resistance in Humans. *Antibiotics* 2022;11(1):66.
- 16 Eng SK, Pusparajah P, Ab Mutalib NS, Ser HL, Chan K-G, Lee L-H. *Salmonella*: A review of pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance. *Front Life Sci*. 2015;8(3):284-93
- 17 Farhat N, Ali A, Bonomo RA, Khan AU. Efflux pumps as interventions to control infection caused by drug-resistance bacteria. *Drug Discov Today*. 2020;25(12):2307-16.
- 18 Firth A, Prathapan P. Azythromycin: The First Broad-spectrum Therapeutic. *Eur J Med Chem*. 2020;207:112739.
- 19 Gal-Mor O. Persistent Infection and Long-Term Carriage of Typhoidal and Nontyphoidal *Salmonellae*. *Clin Microbiol Rev*. 2018;32(1).
- 20 Gut AM, Vasiljevic T, Yeager T, Donkor ON. *Salmonella* infection - prevention and treatment by antibiotics and probiotic yeasts: a review. *Microbiology*. 2018;164(11):1327-44
- 21 Herrera YB, Jabib LR. Salmonellosis, zoonosis de las aves y una patogenia muy particular. *REDVET*. 2015;16(1):1-19.
- 22 Lai EPC, Iqbal Z, Avis TJ. Combating antimicrobial resistance in foodborne microorganisms. *J Food Prot*. 2016;79(2):321–36.
- 23 McDermott PF, Zhao S, Tate H. Antimicrobial Resistance in Nontyphoidal *Salmonella*. *Microbiol Spectrum*. 2018;6(4).

- 24 Medline Plus [en línea]. [consultado en mayo 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/>
- 25 Molloy A, Nair S, Cooke FJ, Wain J, Farrington M, Lehner PJ, Torok ME. First report of *Salmonella enterica* serotype paratyphi A azithromycin resistance leading to treatment failure. J Clin Microbiol. 2010;48(12):4655-7.
- 26 Parra M, Durango J, Mattar S. Microbiología, patogénesis, epidemiología, clínica y diagnóstico de las infecciones producidas por *Salmonella*. Rev MVZ Cordoba. 2002;7(2):187-200.
- 27 Pariyar M, Adhikari S, Redmi RS, Dhungel B, Banjara MR, Rijal BP, et al. Beta-lactamase-producing gram-negative bacterial isolates among the patients attending a tertiary care hospital, Kathmandu, Nepal. Microbiol Insights. 2023;16:11786361221150760
- 28 Pereira NMD, Shah I. Cephalosporin-resistant typhoid. SAGE Open Med Case Rep [en línea]. 2020 Disponible en <http://dx.doi.org/10.1177/2050313X20917835>
- 29 Pietsch M, Simon S, Meinen A, Trost E, Banerji S, Pfeifer Y, et al. Third generation cephalosporin resistance in clinical non-typhoidal *Salmonella enterica* in Germany and emergence of *bla*_{CTX-M}-habouring pESI plasmids. Microb Genom. 2021; 7(10)
- 30 Reza A, Sutton JM, Rahman KM. Effectiveness of efflux pump inhibitors as biofilm disruptors and resistance breakers in Gram-negative (ESKAPEE) bacteria. 2019;8(4):229
- 31 *Salmonella* (no tifoidea) [en línea]. Who.int. [consultado en marzo de 2023]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-\(non-typhoidal\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-(non-typhoidal)).
- 32 Siriken B. *Salmonella* Patogenite Adalari [*Salmonella* pathogenicity islands]. Mikrobiyol Bul. 2013; 47(1):181-8.
- 33 Staes I, Passaris I, Cambré A, Aertsen A. Population heterogeneity tactics as driving force in *Salmonella* virulence and survival. Food Res Int. 2019;125:108560.
- 34 Thilliez G, Kingsley RA. *Salmonella* intracelullar adaption is key to understand cephalosporin treatment relapse. EBioMedicine [internet]. 2020;56:102802
- 35 Wójcicki M, Chmielarczyk A, Świder O, Średnicka P, Strus M, Kasperski T, et al. Bacterial pathogens in the food industry: Antibiotic resistance and virulence factors of *Salmonella enterica* strains isolated from food chain links. Pathogens. 2022;11(11):1323.

36 Yin Y, Zhou D. Organoid and Enteroid Modeling of *Salmonella* Infection. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:10