

Resistencia antimicrobiana en *Salmonella* y *E. coli* aisladas de alimentos: revisión de la literatura

Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos y Escuela Latinoamericana de Medicina

Yamila Puig Peña¹, María Espino Hernández², Viriginia Leyva Castillo³

¹ Médico Especialista en Microbiología, Máster en Nutrición en Salud Pública y Enfermedades Infecciosas, Profesor Asistente, Investigador Agregado. Departamento de Microbiología, Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos (INHA). ² Doctor en Ciencias de la Salud, Máster en Microbiología Clínica, Profesor Titular e Investigador Auxiliar, Departamento de Microbiología y Parasitología Médica, Escuela Latinoamericana de Medicina. ³ Bioquímica Especialista en Microbiología, Máster en Enfermedades Infecciosas, Profesor Asistente e Investigador Auxiliar. Jefa del Dpto. de Microbiología de los Alimentos, INHA.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las implicaciones clínicas y nutricionales de la resistencia a los antimicrobianos, los factores que condicionan la diseminación de bacterias resistentes a través de los alimentos, y ofrecer una panorámica del comportamiento de la resistencia antimicrobiana en *Salmonella* y *E. coli*.

Desarrollo: La resistencia a los antimicrobianos afecta a la gran mayoría de los géneros y especies microbianas que pueden ser transferidos al hombre desde el ambiente por diferentes vías, entre ellas, la cadena alimentaria. *Salmonella* y *E. coli*, que con frecuencia afectan al hombre y también a los animales, se consideran los géneros con mayores riesgos de transferencia zoonótica de resistencias. La contaminación de los alimentos durante la manipulación, puede ser directa entre los alimentos crudos o indirecta a través de las manos, superficies y utensilios contaminados. El tracto gastrointestinal de animales y humanos es un ecosistema favorable para el intercambio de los genes de resistencia entre géneros e inter especies. En Cuba y el mundo, se informan para *Salmonella* y *E. coli* aislados de alimentos, altos porcentajes de resistencia a antibióticos de uso común como la tetraciclina y la ampicilina.

Conclusiones: La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno creciente que condiciona el fracaso de los tratamientos en los pacientes infectados. El uso indiscriminado de los antibióticos puede alterar la microbiota intestinal y reducir poblaciones de bacterias con funciones particulares sobre el metabolismo de nutrientes específicos. En *Salmonella* y *E. coli*, se informan altos porcentajes de resistencia de uso común en la terapéutica antiinfecciosa.

Palabras clave: Farmacorresistencia bacteriana, *Salmonella*, *Escherichia coli*.

INTRODUCCIÓN

La resistencia a los antimicrobianos es en la actualidad una de las principales emergencias que afecta a todas las especies microbianas. La prevalencia creciente de los microorganismos resistentes tiene una notable repercusión en la salud pública porque condiciona el incremento de los índices de morbilidad y mortalidad por infecciones, prolonga la enfermedad y el incremento sustancial de los costos sanitarios (1).

El fenómeno de la resistencia afecta principalmente a las bacterias, y de forma general, a la gran mayoría de los géneros y especies microbianas y parasitarias que pueden ser transferidos al hombre desde el ambiente por diferentes vías, entre ellas, la cadena alimentaria.

La intensa actividad del metabolismo bacteriano propio del sistema gastrointestinal determina el incremento del intercambio del material genético siendo este, por consiguiente, el lugar de elección para la transferencia a gran escala de los genes de resistencia. Otro factor de diseminación de esta característica está vinculado a la utilización de las heces como sistema de fertilización de los suelos y por el uso de las aguas contaminadas para el regadío de los cultivos. Ambas prácticas, se consideran que están implicadas directamente con la contaminación de los vegetales y del medio ambiente en general (2).

El Codex alimentario constituyó un grupo de trabajo para tratar el tema relacionado con el uso de los antimicrobianos en los animales de consumo y la diseminación de las bacterias resistentes a través de los alimentos. En

correspondencia con ello, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Internacional de Epizootias (OIE), aprueban directrices dirigidas a promover el uso moderado de estos medicamentos (3).

La resistencia bacteriana se produce por una combinación de factores entre los que se destaca el uso inadecuado de los antimicrobianos en el hombre y en los animales. En los animales, estos fármacos se utilizan con tres finalidades: terapéutica, profiláctica y como promotores del crecimiento. La utilización de los antibióticos como promotores del crecimiento animal constituye una práctica conocida desde la década de 1950, momento en el que se descubre que pequeñas dosis de tetraciclina mejoraban el desarrollo. En aquel momento, se desestimó el efecto que el consumo de estos "factores nutricionales" pudiera tener sobre la resistencia; de esta forma, fármacos como la tetraciclina, la penicilina y el cloranfenicol, medicamentos destinados al tratamiento de infecciones humanas comienzan también a utilizarse con fines de engorde animal, y no es hasta los inicios de la década de los años 70 que surgen las primeras alertas relacionadas con esta práctica, al observarse en *Salmonella* un incremento de la resistencia al cloranfenicol (4, 5).

Múltiples trabajos destacan el impacto de la resistencia bacteriana en la salud humana y su vinculación con aislamientos de procedencia animal. Se describe el incremento en la resistencia a las quinolonas en patógenos como *Escherichia coli* y *Campylobacter*, tanto de origen animal como humano, efecto que se atribuye al amplio consumo de dichos fármacos en la profilaxis y la terapéutica animal (6-8).

En Cuba, desde 1998, mediante el Programa Nacional de Medicamentos se desarrollan estrategias para promover la prescripción y el uso racional de los antimicrobianos en el sector de la salud pública; paralelamente, se llevan a cabo estudios sobre el comportamiento de la resistencia a los antimicrobianos en bacterias de interés clínico. Desde el año 2004, en el Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos, se desarrollan proyectos de investigaciones a través de los que se establece un sistema de vigilancia de la resistencia en microorganismos aislados de alimentos involucrados en brotes de enfermedades de transmisión alimentaria (ETA) y como parte del sistema de vigilancia y el registro sanitario de alimentos.

Teniendo en cuenta las implicaciones que para la salud de las personas envuelve la presencia en los alimentos de cepas resistentes, se realizó el presente trabajo con el interés de analizar las principales consecuencias clínicas y nutricionales de la resistencia a los antimicrobianos, los factores que condicionan la diseminación de las bacterias resistentes a través de los alimentos y ofrecer una panorámica en Cuba y el mundo, del comportamiento de la resistencia a los antimicrobianos en *Salmonella* y *E. coli* aisladas de alimentos.

Resistencia bacteriana: antecedentes históricos principales

La explicación más clara acerca de cómo surge y se desarrolla el fenómeno de la resistencia bacteriana, tiene su sustento básico en las leyes darwinianas sobre el fenómeno de la selección natural de las especies. En el año 1928, el descubrimiento de Sir Alexander Fleming sobre la actividad antimicrobiana de la penicilina, así como la baja toxicidad de esa sustancia sobre las células animales, es el hecho marca el inicio de la era de los antimicrobianos y el comienzo de una desenfrenada carrera para la síntesis de quimioterápicos artificiales que determinan en el siglo XX una auténtica revolución médica en el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, la extrema versatilidad y adaptabilidad de los microorganismos impide que la victoria humana sobre las bacterias patógenas sea total ya que muchas han desarrollado en los últimos decenios mecanismos que las protegen frente a la acción de una gran variedad de estos fármacos. En 1946, Fleming alerta al mundo sobre las consecuencias de este fenómeno expresando: "No existe, probablemente, ninguna droga quimioterapéutica para la cual una bacteria en circunstancias apropiadas no pueda reaccionar por alguna vía adquiriendo resistencia" (9, 10).

En la actualidad, el tratamiento de las enfermedades infecciosas constituye un verdadero reto en todo el mundo por la emergencia de bacterias resistentes a múltiples antimicrobianos. Aunque, clásicamente, la resistencia bacteriana se atribuye en un inicio a las mutaciones cromosómicas, hoy se conoce que este fenómeno está más comúnmente asociado a elementos extracromosomales adquiridos a partir de otra bacteria o del ambiente (11).

A partir del año 1943, los veterinarios comienzan a experimentar con la penicilina para tratar animales enfermos. Al cabo de unos pocos años, el desarrollo de la industria agropecuaria observa que el uso de pequeñas dosis de estos fármacos puede acelerar la velocidad de crecimiento de animales saludables, beneficiándose particularmente con esta práctica la población joven de cerdos y de aves de corral. No fue hasta el año 1969, después de demostrarse la posible transferencia de los genes de resistencia desde el ambiente al humano, que surgen las primeras normas reguladoras de dichas prácticas. No obstante, la significación del vínculo entre el uso de los antimicrobianos en animales y la resistencia bacteriana en humanos, ha sido refutada hasta el presente en aras de salvaguardar los intereses económicos de las grandes empresas transnacionales (7, 12).

Algunas implicaciones clínicas y nutricionales de la resistencia a los antimicrobianos

La resistencia a los antimicrobianos se define, desde el punto de vista médico, como la ausencia de respuesta clínica a la administración de los antibióticos. El efecto adverso se registra de manera característica como un

fracaso en el tratamiento. Las enfermedades causadas por una cepa resistente pueden empeorar o causar la muerte dado que el antimicrobiano utilizado no tiene ningún efecto. Datos recientes indican, que las enfermedades causadas por cepas resistentes pueden ser significativamente más graves comparadas con las enfermedades causadas por las cepas sensibles. La resistencia antimicrobiana conlleva en ocasiones a la necesidad de utilizar antibióticos de amplio espectro o combinaciones de antibióticos para lograr combatir determinadas enfermedades infecciosas, lo que trae como consecuencia efectos negativos sobre el sistema gastrointestinal tales como alteraciones en las funciones de la microbiota intestinal normal (13, 14).

Los antimicrobianos alteran la microbiota intestinal reduciendo ciertas poblaciones de bacterias intestinales que tienen funciones particulares sobre el metabolismo de los azúcares y se facilita la multiplicación de bacterias resistentes que causan diarrea o una proliferación en la multiplicación de bacterias como *Clostridium difficile*, microorganismo que genera toxinas capaces de dañar al intestino grueso y provocan enfermedades como la colitis pseudomembranosa. Entre los antibióticos que causan con mayor frecuencia la selección de estas bacterias están, con independencia de la vía de administración que se utilice, la clindamicina, la ampicilina, la amoxicilina y las cefalosporinas. Con menor frecuencia, estos efectos se atribuyen también a las penicilinas, quinolonas, eritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol, cloranfenicol y tetraciclinas. Los antimicrobianos también pueden ocasionar diarrea debido a su propio efecto tóxico sobre el intestino. Se plantea, que los niños con afectación de la microbiota intestinal por el uso de los antibióticos, presentan mayor incidencia de enfermedades alérgicas (14).

El uso prolongado de los antimicrobianos se asocia también, entre otras afecciones, a deficiencias polivitámicas, dolores abdominales, irregularidad intestinal, flatulencia, mala absorción y depresión de las respuestas inmunitarias, con el consiguiente aumento de la posibilidad de contraer infecciones (14).

Factores que condicionan la diseminación de bacterias resistentes a través de los alimentos

Las bacterias adquieren la capacidad de resistir la acción de los antibióticos por medio de varios mecanismos como son la modificación de la permeabilidad de la membrana, la extracción del compuesto por mecanismos de bombeo, la inhibición enzimática y la modificación del blanco de ataque o la alteración de la composición y el contenido de las glicoproteínas de la pared bacteriana (15).

La posibilidad de que las bacterias intercambien el material genético y con el mismo, resistencias, incrementa la diseminación de los microorganismos con esta característica. La capacidad que poseen los elementos móviles del ADN para establecer asociaciones genéticas entre una amplia gama de géneros y especies bacterianas, los

convierte en los componentes principales de la diseminación de una amplia variedad de determinantes de resistencia antimicrobiana. De este modo, la transmisión de los factores de resistencia puede dar lugar a un problema mayor, la multiresistencia, condición que implica que dichos microorganismos no sean solamente resistentes a una serie de drogas, sino que esa condición continúe siendo transferible, transformándose dichas bacterias en verdaderos reservorios para la resistencia a los fármacos antimicrobianos (16, 17).

El tracto gastrointestinal de animales y humanos representa un ecosistema extremadamente favorable para los intercambios de los genes de resistencia entre bacterias que pertenecen a géneros tanto iguales como diferentes, y si dichas bacterias llegan hasta este sitio por la vía de los alimentos, se plantea que la diseminación se puede favorecer mucho más (16).

El empleo de los antibióticos en animales plantea, inicialmente, la misma situación ecológica que en el hombre; es decir, se ejerce una presión selectiva y por lo tanto se seleccionan las bacterias mejor adaptadas (resistentes) (18, 19).

Se plantea, que el riesgo de adquirir bacterias portadoras de genes de resistencia por la vía de los alimentos, está dado fundamentalmente por dos mecanismos, uno es por la transferencia al hombre de los microorganismos causantes de zoonosis, y el otro, por la selección de esta condición en las poblaciones bacterianas comensales no patógenas y su consiguiente transferencia a la microbiota del intestino humano. Ejemplos de este último fenómeno lo constituye el hallazgo en Dinamarca de enterococos resistentes a la vancomicina, hecho que se asocia al amplio uso de avoparcina (glicopéptido estructuralmente muy similar a la vancomicina) fármaco ampliamente utilizado en este y otros países para el engorde animal (7, 16, 20).

Estudios realizados evidencian también que la enzima acetilante de aminoglucósidos AAC(6´)-IV presente en enterobacterias de origen humano, posee una alta homología genética con aquella obtenida a partir de enterobacterias de origen animal, hecho que también reafirma la transferencia de la resistencia entre las especies (21, 22).

Otros trabajos plantean, que después de la introducción en 1980 de la estreptomycinina como promotor de crecimiento, se encuentra resistencia mediada por plásmidos en *E. coli* en bacterias obtenidas de cerdos, así como en los granjeros que desarrollaron su producción. Asimismo, varios estudios informan que genes de resistencia a algunos antimicrobianos que solo se han empleado en animales, como nourseothricin y apramycin, se han encontrado posteriormente en bacterias componentes de la microbiota del hombre (23).

Las heces de los animales que se utilizan muchas veces como sistema de fertilización de los suelos, así como el uso de las aguas contaminadas para el regadío de los

cultivos, especialmente, cuando hay vertimiento de desechos cloacales que no han sido tratados previamente, se considera también como un importante factor de dispersión de la resistencia bacteriana. Estos elementos están directamente implicados con la contaminación de los vegetales y del medio ambiente en general, y con agentes patógenos y no patógenos portadores de tal característica (4).

Control de la resistencia a los antimicrobianos en alimentos

Es importante el control de todas las vías por las que las bacterias resistentes a los antimicrobianos y sus genes relacionados, pueden llegar al humano. En los alimentos, se debe controlar la producción primaria de animales de abasto, las fases de tratamiento y la preparación de los alimentos, así como establecer normas para la regulación de la seguridad alimentaria. Las acciones deberán estar encaminadas a lograr una higiene adecuada como barrera para reducir la diseminación de los microorganismos resistentes en la población (2).

El control de la resistencia a los antimicrobianos en alimentos se debe realizar en bacterias indicadoras de la calidad sanitaria tales como: *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, que se emplean a menudo como parámetros de higiene. También, en las bacterias zoonóticas y agentes patógenos humanos como *Campylobacter coli/jejuni*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus* y *Listeria monocytogenes*. Los alimentos objeto de control deben ser, principalmente, productos como la carne vacuna, porcina, aves, huevos, productos lácteos, pescado, hortalizas y frutas (16).

Salmonella y *Escherichia coli*, que con frecuencia afectan al hombre y también a los animales, se consideran los dos géneros con mayores riesgos de transferencia zoonótica de resistencias. La contaminación de los alimentos durante la manipulación, puede ser directa entre los alimentos crudos, o indirecta a través de las manos, superficies y utensilios contaminados (22, 23).

El problema ocasionado por el empleo inapropiado de los antibióticos se extiende más allá del país donde se origina. Los productos cárnicos se comercializan en todo el mundo y por ello las poblaciones bacterianas se manifiestan independientes del lugar de origen. De este modo, los genes de resistencia de una bacteria pueden extenderse a diferentes tipos de ellas y a grandes distancias. Pueden cruzar fronteras entre países y darle la vuelta al mundo rápidamente haciendo eclosión en humanos y animales (24, 25).

Se registran numerosos casos documentados de alimentos contaminados de un país que han tenido efectos importantes en la salud en otras partes del mundo, ejemplo de ello es la propagación mundial de la cepa de *Salmonella* Typhimurium DT104 multiresistente que ha aumentado en los últimos años. Se considera que ello se ha facilitado mediante el comercio internacional de

animales infectados (24, 26).

Antibiótico resistencia en el género *Salmonella* spp.

La salmonelosis es una de las infecciones más importantes que afecta al humano y a los animales. *Salmonella* difícilmente se transfiere de persona a persona por lo que se considera que los alimentos son la principal y más probable fuente de exposición humana (27, 28).

Se han identificado más de 2 000 serotipos de *Salmonella* que pueden causar salmonelosis en los humanos; no obstante, *Salmonella* Typhimurium y Enteritidis son los dos serotipos que principalmente se asocian con la enfermedad (24).

La gastroenteritis por *Salmonella* puede surgir en pequeños brotes en la población general. De 60 a 80% de todos los casos son esporádicos; sin embargo, en ocasiones se producen grandes brotes en hospitales, instituciones para niños, restaurantes y hogares de ancianos, por alimentos contaminados en su origen o durante su manipulación por una persona enferma o un portador, aunque pueden deberse también a la transmisión de una persona a otra. La mayoría de las infecciones se deben a la ingestión de agua o productos alimentarios contaminados o debido al contagio fecal-oral. La incidencia máxima se observa en niños pequeños infectados durante los meses cálidos del año, al consumir alimentos contaminados como ensaladas con huevos durante reuniones sociales (29, 30). En Buenos Aires, Argentina, Rodríguez y colaboradores informan un brote hospitalario de salmonelosis extraintestinal en una sala de cuidados intensivos de Neonatología (31).

Desde los inicios de la década de los 90, emergen las cepas de *Salmonella* resistentes a un grupo de antimicrobianos que incluyen agentes de primera elección para el tratamiento de las infecciones humanas. La multidrogorresistencia para fármacos críticamente importantes, agravan el problema (24, 32, 33).

En Cuba, en cepas de *Salmonella* aisladas de humanos, se informan elevados porcentajes de resistencia a la tetraciclina, ampicilina, doxiciclina, amoxicilina/ácido clavulánico, y las sulfas, mientras que la multiresistencia afecta principalmente a *Salmonella* Typhimurium (34, 35). Ello en parte concuerda con resultados notificados por nuestro grupo de investigadores que informan, en cepas aisladas de alimentos, un predominio de cepas resistentes a la tetraciclina y la ampicilina (36, 37).

Wondwossen y colaboradores, en cepas de *Salmonella* no tifoídica aisladas de cerdos, notifica una alta frecuencia de resistencia a la tetraciclina, ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico y cloranfenicol, además de identificar entre dichas cepas dos patrones diferentes para multiresistencia (38). De modo similar, Vázquez-Navarrete y colaboradores, en aislamientos de *Salmonella* Enteritidis obtenidos de aves de granjas y humanos, encuentran porcentajes de resistencia de 21,4% para sulfametoxazol/trimetoprima y 11,4% para ceftazidima, entre otros

fármacos probados (39).

En Minnesota, aislamientos de *Salmonella* obtenidos de pavos, presentan altos niveles de resistencia a gentamicina, ampicilina y tetraciclina (40).

Un estudio conjunto entre Estados Unidos y la República Popular China informa en *Salmonella* aisladas de alimentos, porcentajes de resistencia para la tetraciclina, sulfametoxazol/trimetoprima y ampicilina, del 68%, 42% y 29%, respectivamente (41). Bouchrif y colaboradores, en 105 cepas de *Salmonella* representados por 16 serotipos diferentes, encuentran como hallazgo más común, un 21% de resistencia a la tetraciclina seguido por un 13% de resistencia a la ampicilina (42). Oliveira y colaboradores, por su parte, encuentran un 100% de resistencia a la tetraciclina en 80 cepas de *S. Enteritidis* (43); mientras que Lee y colaboradores, en 18 aislamientos de *S. Haardt* informan un 100% de resistencia a la tetraciclina y el ácido nalidíxico, y 50% de resistencia a la ampicilina (44).

Como se señalara antes, la elevada resistencia a la tetraciclina se atribuye al uso continuado, y por varias décadas, de este antibiótico como factor de crecimiento animal; mientras que la resistencia a la ampicilina y el ácido nalidíxico pudiera estar condicionado por el amplio uso de ambos fármacos, tanto en la terapéutica humana como veterinaria (43).

Investigaciones recientes evidencian que en *Salmonella*, se han producido mutaciones en la región *gyrA* de la enzima AND *gyrA* que determinan resistencia al ácido nalidíxico y susceptibilidad disminuida a las fluoroquinolonas (44). La extensión de este clon pudiera constituir un serio problema terapéutico y alerta sobre la necesidad de hacer un uso prudente de estos fármacos, particularmente, en el tratamiento animal dado su amplio uso terapéutico en aves de corral.

Antibiótico resistencia en *Escherichia coli*

E. coli es la causa más frecuente de algunas de las infecciones bacterianas más comunes incluyendo las del tracto urinario y la bacteriemia. Es también el principal agente causal de meningitis neonatal y puede producir una variedad de infecciones clínicas incluyendo neumonía (45-47).

Es una de las bacterias más representativas de la microbiota del intestino humano y animal. Este microorganismo se identifica como un indicador de la calidad y la seguridad alimentaria además de ser, algunos de sus tipos, importantes patógenos causantes de diarreas en humanos (*E. coli* enteropatógena, *E. coli* enterotoxigénica, *E. coli* enteroinvasiva, *E. coli* enterohemorrágica y *E. coli* enteragregativa (8, 22).

En los últimos años, se observa un aumento de la resistencia de este microorganismo a los principales antibióticos de uso clínico como las ampicilina, sulfametoxazol/trimetoprima, ciprofloxacina, tetraciclina y estreptomycin, tanto en cepas de origen humano como animal. (48-52).

T abatabaei y Nasirian, en Irán, analizan la susceptibilidad a los antimicrobianos de 50 cepas de *E. coli* aisladas

de pollos y encuentran un 94%, 90% y 80% de resistencia a la tetraciclina, rifampicina y oxitetraciclina, respectivamente. Dichos aislamientos muestran 10 patrones de resistencia diferentes para los agentes antimicrobianos utilizados en el estudio (53).

Salehi y Bonab en Teheran, estudian cepas de *E. coli* obtenidas de pollos con colisepticemia y encuentran resistencia múltiple a los antimicrobianos en todos los aislamientos, así como una alta prevalencia de resistencia a quinolonas. Achacan a ello como causa más probable, el incremento en el uso de antibióticos como aditivo para la promoción del crecimiento y la prevención de enfermedades (54). Por su parte, en Estados Unidos, Cho y colaboradores, notifican en 83 cepas de *E. coli* obtenidas de vacas y terneros, un 23% de resistencia a la tetraciclina y más de la mitad de los aislamientos resistentes al menos uno de los antimicrobianos probados (55).

Son sugerentes los resultados de una investigación realizada en España, por Miranda y colaboradores, en la que se analizan 54 muestras de carne de puerco en estado natural (animales engordados sin aditivos químicos) y 67 muestras de carne convencional (animales alimentados con aditivos químicos que aceleran el engorde). Estos investigadores, aunque encuentran una mayor incidencia de *E. coli* en la carne de puerco natural, los microorganismos aislados en este grupo exhibieron niveles significativamente más bajos de resistencia a la ampicilina, doxiciclina y sulfisoxazole, en relación con las cepas procedentes de las muestras de carne convencional (56).

β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en bacterias aisladas de animales y alimentos

La aparición de enterobacterias multirresistentes gracias a la producción de enzimas BLEE se ha incrementado en los últimos años y se registra, además, una mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes con infecciones por dichos microorganismos. La frecuencia de cepas productoras de BLEE en diferentes países varía desde un 20 a un 48%. Estas cepas, además de ser resistentes a todas las cefalosporinas y carbapenémicos, son habitualmente resistentes a otras clases de antimicrobianos como aminoglucósidos y quinolonas, puesto que los genes que codifican estas enzimas se localizan habitualmente dentro de un mismo plásmido que contiene otros genes de resistencia (57).

Actualmente, se reconocen más de 200 variedades de enzimas BLEE con perfiles de sustrato diferentes. Los primeros aislamientos de *Salmonella spp.* de origen humano portadores de BLEE se informan en 1984, desde Francia, en el serotipo *S. Typhimurium*. En América, se notifican por primera vez en Argentina, en 1991, y a partir del año 2000 se incrementan estos informes desde varios países, tanto de Europa como de América (58).

En *E. coli* causantes de infecciones nosocomiales se informan, para el área de Latinoamérica, frecuencia de cepas portadoras de BLEE que oscilan entre 15 y 30% (57, 59).

En Cuba, un estudio de cepas de *E. coli* de origen clínico arrojó un 10% de cepas portadoras el 61% de ellas con el genotipo blaTEM (60).

La primera bacteria de origen animal portadora de una enzima BLEE se aísla en 1998 (*E. coli* portadora de SHV-12). Desde ese momento, se produce un incremento alarmante en la detección de estas enzimas, fundamentalmente, de los tipos CTX-M en animales sanos destinados al consumo humano, y en menor medida, en animales afectivos y salvajes (26).

En *Salmonella* aisladas de animales y alimentos, más del 50% de las enzimas BLEE que se notifican, se corresponden también con el tipo CTX-M (variantes CTX-M2, CTX-M9 y CTX-M-32); no obstante, un porcentaje importante pertenecen al tipo TEM (variantes TEM-20 y TEM-52) y al tipo SHV (SHV-2 y SHV-12). Se plantea que el intestino de animales sanos es un reservorio de bacterias portadoras de BLEE CTX-M (fundamentalmente *E. coli*) y no se descarta la posible transferencia al hombre por la cadena alimentaria (26).

En Rusia, se obtiene un grupo de 18 aislamientos de *Salmonella* Typhimurium productores de BLEE genéticamente idénticos y en 15 de ellos se encuentra el tipo CTX-M5, probablemente, relacionado con un brote endémico descrito por primera vez en 1994. Todas estas cepas fueron sensibles al ácido nalidíxico y a las quinolonas (58).

En Japón, un estudio nacional conducido entre 1999 y 2002 para la vigilancia de la susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *E. coli* aisladas de alimentos, encuentra 18 cepas resistentes a la cefazolina; seis portadoras de BLEE tipo CTX-M y ocho productoras de una betalacta-

masa de espectro amplio bla(CMY-2), a la vez que otras ocho, contenían una mutación en la región del promotor AmpC para la resistencia a la ampicilina (61).

Frye y colaboradores al estudiar 97 aislamientos de *Salmonella* con susceptibilidad disminuida a la ceftriaxona, no encuentra fenotipos BLEE en ninguno de ellos, aunque identifica también el gen bla(CMY-2) en 93 de esos aislamientos y el gen bla(TEM-1) en 12 cepas. En casos como estos, las cefalosporinas de cuarta generación como cefepime, son activas contra la bacteria (62).

En Cuba, aunque se han identificado cepas de *Salmonella* y *E. coli* aisladas de alimentos con susceptibilidad reducida a cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona), no se ha confirmado en dichos microorganismos la presencia de enzimas BLEE u otras de espectro amplio (37). Estudios futuros, deberán conducirse en esta dirección dado el interés que significan estos hallazgos lo que contribuirá, además, a un mayor fortalecimiento de nuestro sistema de vigilancia de la resistencia.

CONCLUSIONES

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno creciente que condiciona el fracaso de los tratamientos en los pacientes infectados. El uso indiscriminado de los antibióticos puede alterar la microbiota intestinal y reducir poblaciones de bacterias con funciones particulares sobre el metabolismo de nutrientes específicos. Para *Salmonella* y *E. coli*, se informan altos porcentajes de resistencia a antibióticos de uso común en la terapéutica antiinfecciosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harbarth S, Samore M. Antimicrobial resistance. Determinants and future control. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11(6): 794-801.
2. Depósito de documentos de la FAO. Uso de antimicrobianos en animales de consumo. ¿Cuáles son los riesgos de la presencia de antimicrobianos en alimentos? Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/007/y5468s/y5468s0c.htm>, [acceso 23 de Octubre del 2007].
3. Programa conjunto FAO/OMS sobre normas alimentarias. Comisión del CODEX Alimentarius, 31 periodos de sesiones, Centro Internacional de Conferencias, Ginebra (Suiza), 30 de junio-4 de julio, 2008. ALINORM/08/31/REP. Disponible en: <http://www.codexalimentarius.net>, [acceso 18 de septiembre de 2008].
4. Witte W. Antibiotic use in animal husbandry and resistance development in human infections. *APUA Newsletter*. 1998; 16(3): 1-4.
5. Catry B, Laevens H, Devriese LA, Opsomer G, De Kruif A. Antimicrobial resistance in livestock. *J Vet Pharmacol Ther*. 2003; 26(2): 81-93.
6. Zaidi M, Zamora E, Fedorka-Cray P, Hermsillo J, Headrick M, Tollefson L. Antimicrobial susceptibility in *Salmonella* and *Escherichia coli* isolated from humans and retail meat. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother*. 2001, Dec. 16-19; 41: abstract no. C2-53.
7. Weinstein RA. Medscape Conference Coverage, based on selected sessions at the: International Conference on Emerging Infectious Diseases CME (Disclosures) March 24-27; 2002, Atlanta, Georgia. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/439027> [acceso 3 de abril 2008].
8. Chomvarin Ch, Ratchtrachechai O, Chantarasuc Y, Srigulburt S, Chaicumpar K, Nanwat W, et al. characterization of diarrheagenic *Escherichia coli* isolated from food in Khon Kaen, Thailand. *Southeast Asian. J Trop Med Public Health* 2005; 36(4): 931-9.
9. Cafini F, Alou L. 30 de octubre de 1928, una fecha clave en el diario de Fleming. *Rev Esp Quimioterap*. 2006; 19(4): 395-6.
10. Aleskhun M, Levy S. Another icon of evolution bites the dust-antibiotic resistance. *Cell Magazine*. 2007. No. 22. Disponible

- en: <http://www.uncommondescent.com/science/another-icon-of-evolution-bites-the-dust-antibiotic-resistance/>, [acceso: 20 de enero 2009].
11. Bud R. *The medicine chest. (The history of antibiotics)*. [Sitio en Internet]. Disponible en: http://www.wellcome.ac.uk/doc_WTX026108.html, [acceso: 20 de octubre de 2008].
 12. Espino M. Antibiótico resistencia bacteriana: una necesidad de ser responsable. *Panorama Cuba y Salud*. 2007;2(1):40-6.
 13. Martínez-Cócera C, Mesa del Castillo PM. Probióticos: ¿Fantasía o realidad? *An Med Interna (Madrid)*. 2005;22(2):53-54.
 14. Morales S, Navazo L. Diarrea por antibióticos. *Rev esp enferm dig*. 2006;98(7). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-01082006000700008&script=sci_arttext [acceso 3 de Noviembre 2008].
 15. Llop HA. Resistencia antimicrobiana. En: Llop, Valdez – Dapena, Zuazo. *Microbiología y Parasitología Médica*. Tomo I. Ed. Ciencias Médicas, 2001:81-90.
 16. World Health Organization. *Monitoring antimicrobial usage in food animals for the protection of human health. Report of a WHO consultation*. Oslo, Norway 10-13 September 2001. WHO/CDS/CSR/EPH/2002.11.
 17. Cires M. La resistencia a los antimicrobianos, un problema mundial. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2002;18(2). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol18_2_02/mgi12202.htm, [acceso 12 de febrero de 2009]
 18. INFOSAN. Red Internacional de Autoridades de Inocuidad de los Alimentos (INFOSAN). Nota de Información: INFOSAN No. 6/2005 - WHO Global Salm-Surv. Disponible en: http://www.who.int/entity/foodsafety/fs_management/No_06_GSS_Oct05_sp.pdf, [acceso 3 de abril 2008].
 19. Musgrove MT, Jones DR, Northcutt JK, Cox NA, Harrison MA, Fedorka-Cray PJ, Ladely SR. Antimicrobial resistance in *Salmonella* and *Escherichia coli* isolated from commercial shell eggs. *Poult Sci*. 2006 Sep;85(9):1665-9.
 20. Conferencia Regional FAO/OMS sobre inocuidad de los alimentos para las América y el Caribe. San José, Costa Rica, 6-9 de diciembre de 2005. Disponible en: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/meeting/010/af848s.pdf>, [acceso: 3 de Noviembre 2008].
 21. Aarestrup F, Agerso Y, Gerner S, Madsen M, Jensen L. Comparison of antimicrobial resistance phenotypes and resistance genes in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* from humans in the community, broilers and pigs in Denmark. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000;37(2):127-37.
 22. Angulo F, Nunnery J, Bair HD. Resistencia a los antimicrobianos en patógenos intestinales zoonóticos. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, 2004, 23 (2), 485-496. Disponible en: https://www.oie.int/esp/publicat/RT/2302/E_R23026.htm, [acceso 3 de Noviembre 2008].
 23. Maynard C, Bekal S, Sanschagrín S, Levesque R, Brousseau R, Masson L, et al. Heterogeneity among virulence and antimicrobial resistance gene profiles of extraintestinal *Escherichia coli* isolates of animal and human origin. *J Clin Microbiol*. 2004;42(12):5444-52.
 24. World Health Organization. *Drug-resistant Salmonella*. Fact sheet No. 139. Revised April 2005. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs139/en/index.html>, [acceso 16 de Diciembre 2005]
 25. Zhao S, McDermott PF, Friedman S, Qaiyumi S, Abbott J, Kiessling C, Ayers S, Singh R, Hubert S, Sofos J, White DG. Characterization of antimicrobial-resistant *Salmonella* isolated from imported foods. *J Food Prot*. 2006;69(3):500-7.
 26. Torres C, Zarazaga M. Infecciones por microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): un desafío epidemiológico y terapéutico. BLEE en animales y su importancia en la transmisión a humanos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(Supl.2):29-37.
 27. Miko A, Pries K, Schroeter A, Helmuth R. Molecular mechanisms of resistance in multidrug-resistant serovars of *Salmonella enterica* isolated from foods in Germany. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(6):1025-33.
 28. Johnson JM, Rajic A, McMullen L. Antimicrobial resistance of selected *Salmonella* isolates from food animals and food in Alberta. *Can Vet J*. 2005;46(2):141-6.
 29. Chin J. *El control de las enfermedades transmisibles*. 17ª ed. Washington DC: OPS;2001. Pp.552-58.
 30. Maraki S, Georgiladakis A, Tselentis Y, Samonis G. A 5-year study of the bacterial pathogens associated with acute diarrhoea on the island of Crete, Greece and their resistance to antibiotics. *European J Epidemiol*. 2003;18:85-90.
 31. Rodríguez CH, De Mier C, Bogdanowicz E, Caffer MI, García MB, et al. Salmonelosis extraintestinal: clínica, epidemiología y resistencia antimicrobiana. *Acta Bioquim Clin Latinoam*. 2007;41(3):379-83.
 32. Del Pozo L, Silva N, Valencia A, Soto J, Riveros JC, Sacsquispe R, et al. Estudio de un brote intrahospitalario por *Salmonella Typhimurium* productora de beta-lactamasa de espectro extendido SHV-5. *An Fac Med Lima*. 2006;67(4):318-26.
 33. Arthur TM, Kalchayanand N, Bosilevac JM, Brichta-Harhay DM, Shackelford SD, Bono JL, et al. Comparison of effects of antimicrobial interventions on Multidrug-resistant *Salmonella*, susceptible *Salmonella*, and *Escherichia coli* O157:H7. *J Food Prot*. 2008;71(11):2177-81.
 34. Hernández G. Biotipos, antibiotipos y perfiles plasmídicos en cepas de *Salmonella* aisladas en Cuba, en el periodo 2002-2003. [Trabajo para optar por el título de Especialista de 1er. Grado en Microbiología]. Ciudad de la Habana, Instituto de Medicina

Tropical "Pedro Kourí" (IPK), 2004.

35. Cabrera R, Ruiz J, Ramírez M, Bravo L, Fernández A, Aladueña A, et al. Dissemination of *Salmonella enterica* serotype Agona and multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium in Cuba. *An J Trop Med Hyg.* 2006; 74(6): 1049-53.
36. Puig Y, Espino M, Leyva V, Martino T, Méndez D, Soto P, et al. Susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Salmonella* spp. de origen clínico y alimentario. *Rev Panam Infectol.* 2007; 9(3): 12-16.
37. Espino M, Puig Y, Leyva V, Martino T, Méndez D, Soto P, et al. Resistencia a los antimicrobianos en cepas de *Salmonella* y *E. coli* aisladas de alimentos, Cuba 2004-2007. *Rev Panam Infectol.* 2010; 12(2): 37-43.
38. Wondwosen A, Thakur S, Davies P, Funk J, Altier C. Trends in antimicrobial resistance, phage types and integrons among *Salmonella* serotypes from pigs, 1997-2000. *J Antimicrob Chem.* 2004. Disponible en: <http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/53/6/997>, [acceso 3 de Noviembre 2008].
39. Vázquez-Navarrete J, Córdova BC, López VY, Mancera MA. Identificación del gen de la integrasa Tipo I y perfil de resistencia antimicrobiana en *S. enteritidis*. *VET-UY Agro y Veterinaria* 2004. Disponible en: http://www.vet-uy.com/articulos/artic_micro/001/micro001.htm, [acceso 23 de noviembre de 2005].
40. Malik Y, Olsen K, Chander Y, Goyal S. Antimicrobial resistance in bacterial pathogens isolated from turkeys in Minnesota from 1998 to 2002. *The International Journal of Applied Research.* 2003; 1(3). Disponible en: <http://jarvm.com/articles/Vol1Iss3/index.htm>, [12 de febrero de 2008].
41. Chen S, Zhao S, White D, Schroeder CM, Lu R, Yang H et al. Characterization of multiple-antimicrobial-resistant *Salmonella* serovars isolated from retail meats. *Applied and Environmental Microbiology.* 2004; 70: 1-7.
42. Bouchrif, Paglietti B, Murgia M, Piana A, Cohen N, Mustapha EM, et al. Prevalence and antibiotic-resistance of *Salmonella* isolated from food in Morocco. *J Infect Developing Countries.* 2009; 3(1): 35-40.
43. Oliveira M, Reginato A, Ruschel dos Santos L, Pilotto F, LS de Moraes H, Da Silveira Rocha SL, et al. Antibiotic resistance in *Salmonella Enteritidis* isolated from broiler carcasses. *Brazilian J Microbiol.* 2006; 37: 368-71.
44. Lee K, Lee M, Lim J, Jung J, Park Y, Lee Y. Contamination of Chicken Meat with *Salmonella enterica* serovar Haardt with nalidixic acid resistance and reduced fluoroquinolone susceptibility. *J Microbiol Biotechnol.* 2008; 18(11): 1853-57.
45. Eisenstein B, Zaleznik D. Enterobacteriaceae. En: Mandell, Douglas and Bennett's. *Principles and practice of infectious diseases.* Vol. 2, 2000, Pp: 2299-2301.
46. Bean D, Krahe D, and Wareham DW. Antimicrobial resistance in community and nosocomial *Escherichia coli* urinary tract isolates, London 2005 – 2006. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2008; 7: 13-6.
47. Tseng MH, Lo WT, Lin WJ, Teng CS, Chu ML, Wang CC. Changing trend in antimicrobial resistance of pediatric uropathogens in taiwan. *Pediatr Int.* 2008; 50(6): 797-800.
48. Sayah RS, Kaneene JB, Johnson Y, Miller RA. Patterns of antimicrobial resistance observed in *Escherichia coli* isolates obtained from domestic- and wild-Animal fecal samples, human septage, and surface water. *Appl Environ Microbiol.* 2005 March; 71(3): 1394-404.
49. Carson C, Reid-Smith R, Irwin R, Martin W, Mc Ewen S. Antimicrobial resistance in generic fecal *Escherichia coli* from 29 beef farms in Ontario. *Can J Vet Res.* 2008; 72(2): 119-28.
50. Rosengren LB, Waldner ChL, Reid-Smith R, Checkley S, McFall M, Rajić A. Antimicrobial resistance of fecal *Escherichia coli* isolated from grow-finish pigs in 20 herds in Alberta and Saskatchewan. *Can J Vet Res.* 2008 March; 72(2): 160-7.
51. Chander Y, Gupta SC; Kumar K, Goyal SM; Murray H. *J Sci Food Agric.* 2008; 88(4): 714-19.
52. Bergman M, Nyberg ST, Huovinen P, Paakkari P, Hakanen AJ. Association between antimicrobial consumption and resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 22
53. Tabatabaei RR, Nasirian A. Isolation, identification and antimicrobial resistance patterns of *E. coli* isolated from chicken flocks. *IJPT.* 2003; 2: 39-42.
54. Salehi T, Bonab S. Antibiotics Susceptibility Pattern of *Escherichia coli* strains isolated from chickens with colisepticemia in Tabriz Province, Iran. *International Journal of Poultry Science.* 2006; 5(7): 677-84.
55. Cho S, Fossler Ch, Diez-Gonzalez F, Wells S, Hedberg C, Kaneene J, et al. Antimicrobial susceptibility of shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolated from organic dairy farms, conventional dairy farms, and county fairs in Minnesota foodborne pathogens and disease. *Foodborne Pathogens Disease.* 2007; 4(2): 178-186.
56. Miranda JM, Vázquez VI, Fente CA, Barros-Velázquez J, Cepeda A, Franco Abuín CM. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* strains isolated from organic and conventional pork meat: a comparative survey. *Eur Food Res Technol.* 2008; 226: 371-5.
57. Cruz E, Miranda MG. Perdiendo la batalla: resistencia antimicrobiana en enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y estrategias de control. *Enferm Infecc Microbiol.* 2005; 25(1). Disponible en: http://www.amimc.org.mx/revista/2005/25-1/perdiendo_batalla.htm [acceso 6 de Julio de 2006].

58. Streit J, Jones R, Toleman M. Informe acerca de la prevalencia y susceptibilidad de los patógenos más frecuentes como causa de gastroenteritis. *Intern J Antimicrob Agents*. 2006;27(5):367-375.
59. Martínez PJ, Espinal PA, Bustos A, Mattar S. Prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) en el Hospital de San Jerónimo de Montería. *MedUNAB*. 2005. Disponible en: <http://editorial.unab.edu.co/revistas/medunab>, [acceso: 3 de Agosto de 2005].
60. González L, Ramos A, Nadal L, Morffi J, Hernández E, Álvarez AB, et al. Identificación fenotípica y molecular de β -lactamasas de espectro extendido TEM y SHV producidas por *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. aislados clínicos de hospitales. *Rev Cubana Med Trop* 2007;59(1):
61. Kojima A, Ishii Y, Ishihara K, Esaki H, Asai T, Oda Ch, et al. Extended-spectrum-lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from farm animals from 1999 to 2002: Report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program. *Antimicrob Agents Chem*. 2005;49(8)3533-7.
62. Frye JG, Fedorka-Cray PJ, Jackson CR, Rose M. Analysis of *Salmonella enterica* with reduced susceptibility to the third-generation cephalosporin ceftriaxone isolated from U.S. cattle during 2000-2004. *Microb Drug Resist*. 2008;14(4):251-8.

Antimicrobial resistance in *Salmonella* and *E. coli* isolated from food: a literature review

SUMMARY

Objective: To analyze the clinical and nutritional implications of antimicrobial resistance, the factors that influence the spread of resistant bacteria through food, and provide an overview of the performance of antimicrobial resistance in *Salmonella* and *E. coli*.

Development: Antimicrobial resistance affects the vast majority of microbial genus and species that can be transferred to man from the atmosphere by various means, including the food chain. *Salmonella* and *E. coli*, which often affect humans and animals, are considered the Genus with the greatest risk of zoonotic transfer of resistance. The contamination of food during handling, can be direct among raw foods or indirect through hands, contaminated surfaces and utensils. The gastrointestinal tract of animals and humans is an ecosystem conducive of the exchange of resistance genes between genus and inter species. In Cuba and the world, *Salmonella* and *E. coli* isolated from food, are reported to have high rates of resistance to commonly used antibiotics such as tetracycline and ampicillin.

Conclusions: Antimicrobial resistance is a growing phenomenon that conditions the failure of treatment in infected patients. The indiscriminate use of antibiotics can alter the intestinal microbiota and reduce bacterial populations with specific functions on the metabolism of specific nutrients. In *Salmonella* and *E. coli*, high resistance rates are reported in the common use of anti-infective therapy.

Key words: Drug resistance bacteria, *Salmonella*, *Escherichia coli*.

Dirección para la correspondencia:

Dr.C. María Espino Hernández. Escuela Latinoamericana de Medicina, Carretera Panamericana Km 3 ½, Santa Fe Playa, La Habana, CP 19108.

E-mail: mespino@elacm.sld.cu