

Estudio Piloto de Vigilancia Integrada de susceptibilidad fenotípica y presencia de genes de resistencia a antimicrobianos β -lactámicos en cepas de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Infantis aisladas desde alimentos en Chile.

Pilot study of phenotypic susceptibility and presence of β -lactam antimicrobial resistance genes in strains of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Infantis isolated from food in Chile.

✉ Paredes-Osses E.¹, Fernández A.², Duarte S.², Espinoza K.¹, Vaquero A.³, Ulloa M.⁴, Flores A.⁴, Araya P.², Hormazábal JC.² y Martínez MC¹.

- ✉ 1. Sección Microbiología de Alimentos, Departamento Salud Ambiental, Instituto de Salud Pública de Chile.
- 2. Sección Bacteriología, Departamento Biomédico, Instituto de Salud Pública de Chile.
- 3. Subdepartamento Vigilancia Sanitaria y Post Mercado, Departamento Agencia Nacional de Dispositivos Médicos Innovación y Desarrollo, Instituto de Salud Pública de Chile.
- 4. Departamento Nutrición y Alimentos, División Políticas Públicas Saludables y Promoción, Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud.

✉ *Autor para la correspondencia: Esteban Paredes-Osses e-mail: eparedes@ispch.cl

RESUMEN

Salmonella enterica es uno de los microorganismos transmitidos por alimentos más significativos a nivel global. Los últimos reportes han mencionado que *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Infantis (*S. Infantis*) se ha convertido en un relevante microorganismo asociado con múltiples resistencias a antimicrobianos. En el marco del Plan Nacional contra la Resistencia a Antimicrobianos, el Ministerio de Salud (MINSAL) de Chile ha presentado un plan piloto para la Vigilancia Integrada de la Resistencia a Antimicrobianos en cepas de *Salmonella* aisladas desde alimentos. Se seleccionaron 50 cepas aisladas de *S. Infantis* desde alimentos durante los años 2018 y 2019, las cuales fueron enviadas al Instituto de Salud Pública (ISP) desde los laboratorios ambientales de las Secretarías Regionales Ministeriales (SEREMI) de Salud. Primeramente, se llevaron a cabo los ensayos fenotípicos de las susceptibilidades a antimicrobianos β -lactámicos y en paralelo, se les realizó la identificación de genes de resistencia al mismo grupo de antimicrobianos. Los resultados indican que, de las 50 cepas analizadas, no hubo resistencia fenotípica a Amoxicilina/Ácido Clavulánico, 96% fue resistente a Ampicilina, 10% de susceptibilidad intermedia a Cefoxitin, 96% de resistencia a Ceftiofur y Ceftriaxona. En cuanto al análisis genético, en el 100% de las cepas se detectó la presencia del gen *bla*CTX-M y en el 4% la presencia del gen *bla*CMY-2. La resistencia a los antimicrobianos es un tema importante a nivel mundial, y el ISP en conjunto con otros sectores bajo el concepto Una Salud, ha comenzado la vigilancia activa e integrada para cepas aisladas desde matrices ambientales, aportando al desarrollo del objetivo estratégico del Plan Nacional, que establece reforzar los conocimientos y la base científica, a través de la vigilancia de resistencia antimicrobiana en humanos, animales y ambiente.



Copyright © 2020. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de la *Creative Commons Attribution License (CC BY)*. El uso, distribución o reproducción en otros foros esta permitido, siempre que el/los Autor/es y el/los dueño/s de los derechos de autor sean acreditados y que la publicación original sea citada, en concordancia con la práctica académica aceptada. No usar, distribuir o reproducir si no se cumplen con estos términos.

Conflicto de Interés. Los autores declaran no tener conflicto de interés

Financiamiento. Los autores declaran ser funcionarios del Instituto de Salud Pública, no habiendo obtenido remuneración ni compensación económica alguna por la elaboración de este artículo.



Palabras Claves:

Salmonella; resistencia antimicrobianos; Infantis; alimentos; ambiente

Keywords:

Salmonella; antimicrobial resistance; Infantis; food; Environment

ABSTRACT

Salmonella enterica is one of the most significant foodborne microorganisms. The latest reports have mentioned that *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Infantis (S. Infantis) has become a relevant microorganism associated with multiple antimicrobial resistance. There is a National Plan against Antimicrobial Resistance presented by the Ministry of Health (MINSAL) of Chile and they created a pilot plan for the Surveillance of Antimicrobial Resistance in *Salmonella* strains isolated from food. A pool of 50 isolates of S. Infantis were selected during the years 2018 and 2019, which were sent to the Institute of Public Health (ISP) from the environmental laboratories of the Regional Ministerial Offices (SEREMI) of Health. First, a phenotypic test of susceptibilities to β -lactam antimicrobials were carried out and in parallel, the identification of resistance genes to the same group of antimicrobials was performed by PCR. The results showed that there was no phenotypic resistance to Amoxicillin / Clavulanic Acid, 96% was resistant to Ampicillin, 10% intermediate susceptibility to Cefoxitin and 96% resistance to Ceftiofur and Ceftriaxone. Regarding the genetic analysis, the presence of the *bla*CTX-M gene was detected in 100% of the strains and the presence of the *bla*CMY-2 gene in 4%. Antimicrobial resistance is an important issue worldwide, and the ISP, together with the governmental institutions who are working under One Health concept, have begun the surveillance for isolated strains from environmental matrices. Therefore, the development of one strategic objective of the National Plan has been achieved, which establishes to strengthen the knowledge and the scientific base, through the surveillance of antimicrobial resistance in humans, animals, and the environment.

INTRODUCCIÓN

Salmonella enterica subsp. *enterica* serovar Infantis (S. Infantis) infecta con frecuencia a seres humanos y animales (1, 2). Este patógeno se ha aislado comúnmente en brotes humanos transmitidos por alimentos a través del consumo de productos derivados de aves de corral y cerdo, así como productos lácteos (3). Actualmente a nivel mundial se considera a las enfermedades transmitidas por alimentos (ETA) como un importante problema de salud (4). La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala como principales causantes de enfermedades y muertes a las ETA en países con bajos niveles de desarrollo (5), mientras que en los países desarrollados tienen un impacto dañino a nivel del comercio y progreso humano (6). La transmisión mundial de la resistencia a los antimicrobianos (RAM) se registra ahora como una amenaza mundial para la salud pública (7) debido a la diseminación de cepas bacterianas multiresistentes (MDR), donde las infecciones frecuentes se pueden convertir en cuadros clínicos con pocas o insuficientes opciones de tratamiento farmacológico (8). En el año 2015, la 68ª Asamblea Mundial de la Salud en Ginebra, los Estados Miembros aprobaron un plan de acción mundial para combatir esta amenaza, siendo respaldado por la Organización de Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) (9). En este

contexto, en Chile se elabora el Programa Nacional en contra la Resistencia Antimicrobiana, en un esfuerzo intersectorial para enfrentar esta amenaza, coordinado por Ministerio de Salud (10). En esta problemática, las cepas Gram negativas alcanzan gran relevancia, tanto por la alta propagación de cepas productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas, induciendo una crisis de resistencia antibiótica a nivel global (11). Diversas publicaciones confirman la mayor relevancia que ha adquirido en las granjas avícolas, a nivel mundial, S. Infantis, evidenciado en países como Israel (12), Suiza (13), Italia (2) y también en América Latina (14-16). En Chile, recientemente, Lapierre y cols. (17) han publicado que cepas de S. Infantis aisladas desde carne de pollo para la venta en los supermercados de Santiago de Chile, son MDR y contienen genes de virulencia, lo que las hace patógenas. Los autores además concluyen que S. Infantis debe estar bajo vigilancia en la cadena de producción de alimentos avícolas, con el objetivo de proteger la salud pública. El objetivo de este estudio es presentar los resultados preliminares del estudio Piloto de Vigilancia Integrada de susceptibilidad fenotípica y presencia de genes de resistencia a antimicrobianos β -lactámicos en cepas de *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Infantis aisladas desde alimentos en Chile. durante los años 2018 y 2019, a lo largo del territorio nacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Selección de cepas

Para la realización de este estudio piloto, se consideraron las cepas de *S. Infantis* correspondientes a la vigilancia y confirmación, recibidas entre el mes junio del año 2018 y septiembre de 2019 en el ISP. Estas cepas son provenientes desde las SEREMI de Salud del país. Se seleccionaron un total de 50 cepas de *Salmonella*, siendo de origen alimentario. El criterio de selección consideró la región de derivación y serotipo identificado.

Ensayo fenotípico de susceptibilidad a antimicrobianos

El estudio de susceptibilidad fue realizado en la Sección Bacteriología Clínica del Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia del ISP, específicamente en el Laboratorio de Agentes de Enfermedades Transmitidas por Alimentos. El ensayo se realizó por medio de la determinación de concentración mínima inhibitoria (CMI) a través del sistema automatizado Sensititre®, el cual utiliza placas de microtitulación de 96 pocillos, incluyendo los requisitos de puntos de corte conformes a The United States Food and Drug Administration (FDA), Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) y European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). El panel utilizado correspondió al Thermo Scientific Sensititre TM CMV3AGNF el cual contiene 14 antimicrobianos, de utilización en clínica humana y en producción animal: Amoxicilina/ Acido Clavulánico, Ampicilina, Azitromicina, Cefoxitin, Ceftiofur, Ceftriaxona, Cloranfenicol, Ciprofloxacino, Gentamicina, Ácido Nalidixico, Estreptomina, Sulfisoxazol, Tetraciclina y Trimetoprim/Sulfametoxazol (SXT). Para efecto de este estudio, solo se consideraron los antimicrobianos β -lactámicos: Ampicilina (AMP), Ceftiofur (CTF), Ceftriaxona (CRO); Cefoxitin (FOX) y Amoxicilina/Ac. Clavulánico (AMC). Los resultados de CMI fueron interpretados de acuerdo con el estándar del CLSI M100 2019. En cuanto al Ceftiofur, este antimicrobiano fue interpretado según el estándar vigente correspondiente al CLSI VET o8 2018, dado que corresponde a un antimicrobiano de uso exclusivo veterinario. Para la Estreptomina se utilizó el punto de corte establecido por el National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS, CDC) 2018, Estados Unidos. Y, por último, para el Sulfisoxazol su interpretación se utilizó el punto de corte para Sulfonamidas de acuerdo con el estándar CLSI M100. Los resultados de susceptibilidad antimicrobiana se consolidaron en una base de datos (material suplementario 01), la cual incluye la susceptibilidad obtenida por medio de la técnica de CMI, el código ISP de la cepa, código de origen, fuente de aislamiento, fecha de obtención de la muestra y región de derivación de cepa.

Estudio de genes de resistencia a antimicrobianos β -lactámicos

El estudio genotípico fue realizado en el Departamento de Salud Ambiental del ISP, dentro de las dependencias del Laboratorio de Microbiología Molecular de la Sección de Microbiología de Alimentos y Aguas. Las cepas fueron recibidas desde el Laboratorio de Agentes de Enfermedades Transmitidas por Alimentos de la Sección Bacteriología Clínica. Desde un cultivo en caldo nutritivo de 16 horas a 37°C, se tomó 1mL y se agregó 2mL de buffer de lisis comercial para su extracción de material genético. La extracción de ácidos nucleicos se realizó utilizando el equipo EasyMag®, siguiendo las instrucciones del fabricante. Las reacciones de amplificación se realizaron para los genes que expresan β -lactamasas de espectro extendido (ESBL): *bla*_{CTX-M}, *bla*_{SHV} y *bla*_{TEM}, la cefalosporinasa o AmpC: *bla*_{CMY-2} y para las carbapenemasas *bla*_{OXA-1} y *bla*_{OXA-2}. Las condiciones para cada uno de los primers utilizados se describen en la tabla 1. Los productos de amplificación fueron separados por electroforesis en gel de agarosa (1%) a 100V durante 60 minutos, para luego ser visualizados a través de un transiluminador UV.

RESULTADOS

Selección de cepas

Las 50 cepas seleccionadas de *S. Infantis* que fueron aisladas desde matrices alimentarias fueron derivadas desde varias SEREMI de Salud del país. El 54% de ellas fueron enviadas el año 2018, y el 46% restante, el año 2019 (Figura 1A). Los mayores números de cepas recibidas de *S. Infantis* desde las regiones de nuestro país correspondieron al 24% desde la Región del Libertador Bernardo O'Higgins, el 16% desde la Región de Los Ríos, el 14% desde la Región Metropolitana y el 12% desde la Región de Los Lagos (Figura 1B). En la Figura 2 se observa que el 96% de las cepas fueron aisladas en carne de ave (pollo), las cuales se identificaban partes del animal como trutro, pechuga u otro. De igual forma se identificaban vísceras de pollo o en un caso se mencionaba una cazuela de pollo. Se prefirió identificar el animal completo, no haciendo diferencia de la porción descrita. En dos casos de cepas enviadas, la identificación no era completa (Figura 2, N.D), y el dato de la matriz alimentaria no se encontraba disponible.

Ensayo fenotípico de susceptibilidad a antimicrobianos

El resultado del ensayo fenotípico de susceptibilidad a antimicrobianos β -lactámicos se muestran en la figura 3. Los resultados muestran que las cepas analizadas de *S. Infantis* tienen valores altos de resistencia a Ampicilina,

Tabla 1.
 Primers y condiciones utilizadas en el estudio.

Partidor	Secuencias	Tm (°C)	Producto PCR (pb)	Referencia
CTXM-F	CGATGTGCAGTACCAGTAA	56	585	(18)
CTXM-R	TTAGTGACCAGAATCAGCGG			
CMY-F	GACAGCCTCTTTCTCCACA	50	1143	(19)
CMY-R	TGGAACGAAGGCTACGTA			
OXA-1-F	ACACAATACATATCAACTTCGC	61	813	(20)
OXA-1-R	AGTGTGTGTTTAGAATGGTGATC			
OXA-2-F	TTCAAGCCAAAGGCACGATAG	65	702	(21)
OXA-2-R	TCCGAGTTGACTGCCGGGTTG			
SHV-F	ATGCGTTATATTCGCCTGTG	45	753	(22)
SHV-R	TGCTTTGTTATTCGGGCCAA			
TEM-F	TTCTTGAAGACGAAAGGGC	55	1150	(23)
TEM-R	ACGCTCAGTGGAAACGAAAAC			

(pb): pares de base

Figura 1.

Identificación cepas de *S. Infantis* aisladas desde matrices alimentarias. A: Número de cepas aisladas el año 2018 y 2019 (27 y 23 cepas fueron estudiadas retrospectivamente en este estudio, respectivamente). B: Las cepas tenían una variada procedencia del territorio nacional, siendo el mayor número desde la región del Libertador Bernardo O'Higgins (LI) con 12 cepas, seguido por los 8 aislados desde la Región de Los Ríos (LR), 7 aislados desde la Región Metropolitana (RM) y 6 aislados desde la Región de Los Lagos (LL). Desde la Región de Arica y Parinacota (AP) se recibió 1 aislado, lo mismo para la Región de Tarapacá (TA) y Antofagasta (AN). No se recibieron aislados de *S. Infantis* desde las Regiones de Atacama (AT), Coquimbo (CO), Maule (ML), Araucanía (AR) y Aisén (AI). Desde la Región de Valparaíso (VS), Ñuble (NB), Biobío (BI) y Magallanes (MA) se recibieron 4, 2, 5 y 3 aislados, respectivamente.

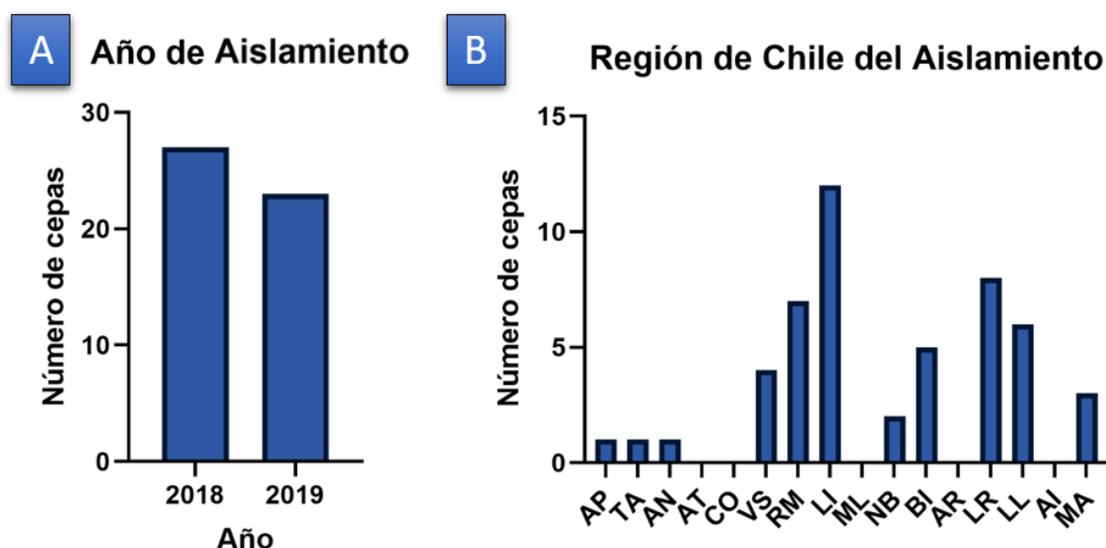


Figura 2.

Matriz de aislamiento. El 96% de las cepas fueron aisladas desde carne de ave, vísceras de aves o algún elemento desde la matriz de pollo. Una cepa fue descrita que fue aislada desde un insecto no identificado y 2 cepas no indicaban su origen (ND: No determinada).

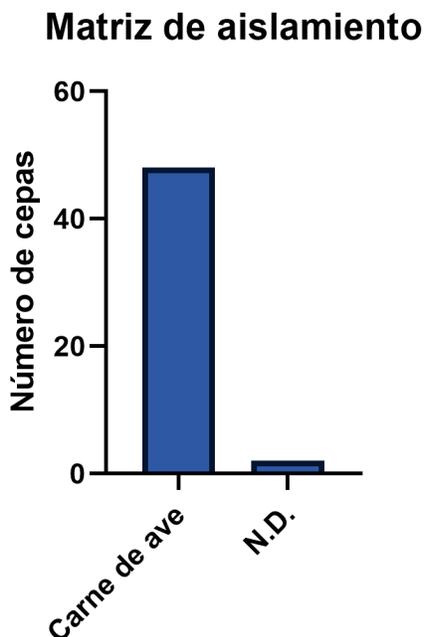


Figura 3.

Ensayo fenotípico de susceptibilidad a antimicrobianos. Se observa que existe una importante resistencia (R) a los antimicrobianos β -lactámicos Ampicilina (AMP), Ceftiofur (CTF) y Ceftriaxona (CRO). En el caso de Cefoxitin (FOX), solo el 10% tenía una susceptibilidad intermedia (I) al antimicrobiano y el 90% restante resultó susceptibles (S). Para Amoxicilina/Ac. Clavulánico (AMC), las 50 cepas resultaron ser susceptibles (S) para la acción del antimicrobiano.

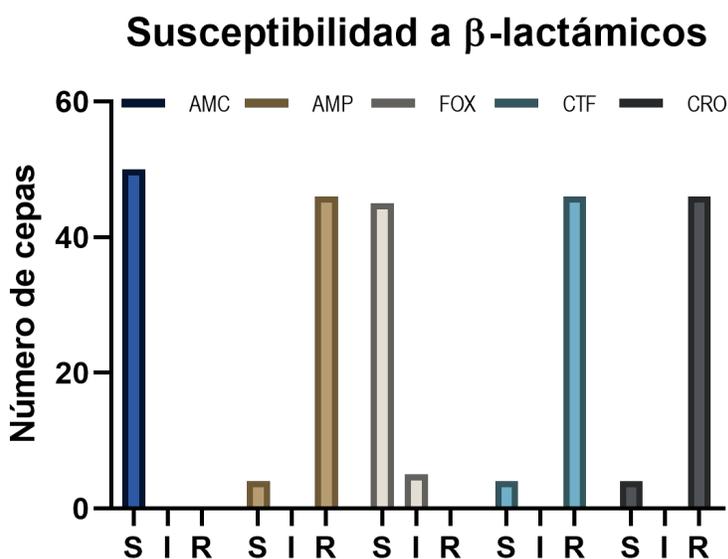
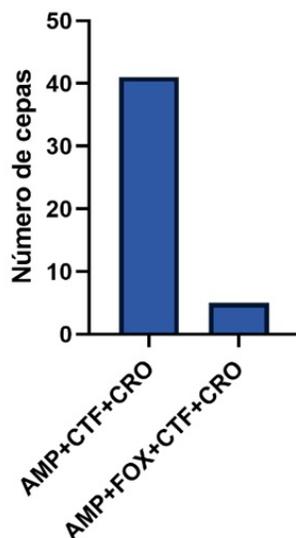


Figura 4.

Perfiles de resistencia a antimicrobianos β -lactámicos. De las 50 cepas estudiadas, 41 de ellas tenían el perfil fenotípico de resistencia a 3 antimicrobianos: Ampicilina (AMP), Ceftiofur (CTF) y Ceftriaxona (CRO) y 5 cepas tenían resistencias a 4 antimicrobianos, los 3 mencionados anteriormente, más susceptibilidad intermedia a Cefoxitin (FOX).

Perfiles de resistencias a β -lactámicos



Ceftiofur y Ceftriaxona, considerando además que estas 46 cepas poseían las 3 resistencias fenotípicas (Figura 4). Los valores de susceptibilidad fueron, por ende, bastante bajos para estos 3 antimicrobianos β -lactámicos. En el caso de amoxicilina/ ácido clavulánico, la susceptibilidad es del 100% de las cepas del estudio, lo cual es considerado un buen indicador para los resultados de este trabajo. Los resultados de Cefoxitin son importantes, ya que no se encontraron cepas resistentes, pero sí con una susceptibilidad intermedia. Se observaron 5 cepas de *S. Infantis* que arrojaron 4 resistencias a antimicrobianos β -lactámicos (Figura 4) contando la susceptibilidad intermedia a Cefoxitin, dejando para estos casos solo la sensibilidad para la utilización de Amoxicilina/ ácido Clavulánico.

Estudio de genes de resistencia a antimicrobianos β -lactámicos

Los análisis se realizaron para los genes *bla*_{CTX-M}, *bla*_{CMY-2}, *bla*_{OXA-1}, *bla*_{OXA-2}, *bla*_{SHV} y *bla*_{TEM}. En la figura 5 se muestran los resultados para el análisis de las 50 cepas del estudio en *S. Infantis*. Interesantemente, todas las cepas contenían el gen *bla*_{CTX-M} el cual confiere resistencia a antimicrobianos β -lactámicos hasta cefalosporinas de tercera generación. Respecto del gen *bla*_{CMY-2}, se identificaron 4 cepas que tenían en su genoma la presencia de este gen. Lo interesante de este hallazgo, es que las 4 cepas son de diferentes ciudades (datos no mostrados,

ver material suplementario 01), las cuales se encuentran geográficamente bastante distantes una de otra (Viña del Mar, Concepción, Valdivia y Puerto Montt). Los otros genes estudiados no fueron detectados (genes *bla*_{OXA-1}, *bla*_{OXA-2}, *bla*_{SHV} y *bla*_{TEM}), lo cual se pone en paralelo a los resultados obtenidos con otros serotipos de *Salmonella* analizados por el laboratorio de Microbiología Molecular de la Sección de Microbiología de Alimentos del ISP (datos no mostrados). Solo cabe destacar que el gen *bla*_{TEM} ha sido identificado en otros serotipos.

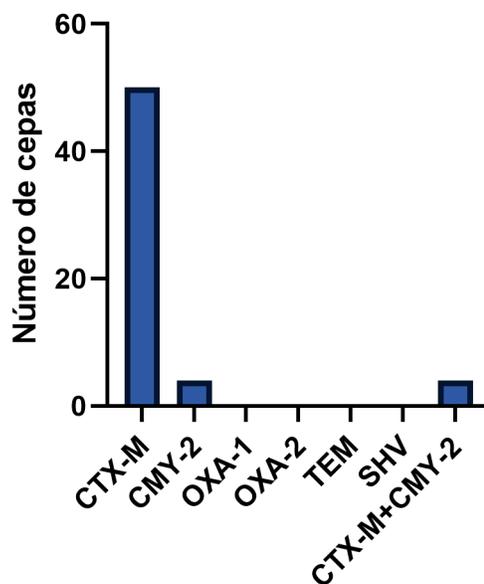
DISCUSIÓN

Este estudio piloto ha demostrado que *S. Infantis* es un patógeno emergente que circula en nuestro país y posee niveles importantes de resistencia a antimicrobianos que son una alerta temprana para mantener una vigilancia activa. Estos hallazgos en otros lugares del mundo no son nuevos, ya que la presencia de *S. Infantis* asociada con niveles altos de resistencia a antimicrobianos ha sido descrita anteriormente (24-26). La mayoría de las cepas que se reciben en el ISP provenientes de matrices alimentarias de todo el país, son del género *Salmonella*, y el serotipo Infantis es quien lidera esta lista. La principal matriz alimentaria son los productos avícolas, como carne de pollo, y los derivados de este, y esto se alinea con los resultados obtenidos en otros países vecinos (1, 14, 16, 27).

Figura 5.

Análisis de genes de resistencia a antimicrobianos. Las 50 cepas de *S. Infantis* tenían en su genoma el gen *bla*_{CTX-M}. Solo 4 cepas contenían el gen *bla*_{CMY-2}, de los aislados analizados para *S. Infantis*. En ninguna de las 50 cepas de *S. Infantis* fueron detectados los genes *bla*_{OXA-1}, *bla*_{OXA-2}, *bla*_{SHV} y *bla*_{TEM}. Los productos PCR fueron visualizados en un gel de agarosa al 1% utilizando un campo eléctrico de 100V durante 60 minutos. Posterior a esto, se identificaron los resultados en un transiluminador de luz UV.

Genes de resistencia a β-lactámicos



Durante el año 2015, Van Boeckel y cols (28), estimaron que la utilización anual promedio mundial de antimicrobianos por kilogramo de animal producido fue de 45 mg·kg⁻¹, 148 mg·kg⁻¹ y 172 mg·kg⁻¹ para bovinos, pollos y cerdos, respectivamente. Por ende, ellos consideraron que entre 2010 y 2030, la utilización global de antimicrobianos aumentará en un 67%, de 63,151 ± 1,560 toneladas a 105,596 ± 3,605 toneladas. Es por esto por lo que quizás este aumento en la resistencia de antimicrobianos en cepas ambientales, de la comunidad o desde alimentos sea posible relacionarla al aumento de la utilización con fines industriales o veterinarios.

Nuestros datos han demostrado una importante resistencia fenotípica en las cepas de *S. Infantis* a los antimicrobianos β-lactámicos Ampicilina (AMP), Ceftiofur (CTF) y Ceftriaxona (CRO). Tanto las cepas aisladas del año 2018 como las del 2019, presentaron los mismos perfiles de resistencia. Esto es interesante desde el punto de vista epidemiológico, ya que esta cepa podría ser un clon determinado que circula dentro de nuestro territorio nacional. Para confirmar esto, sería muy necesario realizar ensayos para determinar una mejor identificación de las cepas, por ejemplo, mediante un estudio a través de la técnica de campo pulsado (PGFE) o de secuenciación completa genómica (WSG). La resistencia a ampicilina no sorprende

desde el punto de vista alimentario, ya que ha sido uno de los antimicrobianos más extensamente utilizados en la industria de alimentos. Incluso, recientemente, en la revisión realizada por Castro-Vargas y cols. (29), han presentado que los antimicrobianos utilizados en aves que presentan mayores porcentajes de resistencia en *Salmonella* son Ampicilina y Ácido Nalidíxico. En cuanto a los valores obtenidos, en este estudio, para Ceftiofur y Ceftriaxona (92% para cada uno), son bastante elevados. Lapierre y cols. (17) mostraron valores de un 60,92% y 67,82% para Ceftiofur y Ceftriaxona, respectivamente. Dentro de las diferencias observadas se podría destacar un mayor número de cepas analizadas (n: 361) por el trabajo de Lapierre y cols., el cual solo consideró cepas de origen de la Región Metropolitana. Un aumento del número de cepas por nuestro estudio podría generar mejores resultados para comparar estos hallazgos. Interesantemente, nuestros resultados muestran cepas aisladas a nivel nacional, permitiendo observar una realidad completa del país, que podría sugerir un mejor entendimiento del movimiento de estas cepas.

En relación a las 4 cepas que resultaron susceptibles para Ceftiofur y Ceftriaxona (material suplementario 01), estas fueron aisladas en 4 regiones distintas del país, bastante distantes una de otra (Regiones de Valparaíso, Libertador Bernardo

O'Higgins, Biobío y Los Ríos) lo cual indica que la presencia de cepas. En cuanto a los resultados para Cefoxitin (10% de cepas con susceptibilidad intermedia al antimicrobiano), es relativamente bajo, comparado con los otros antimicrobianos analizados y se condice con los resultados de Proietti y cols. (30) quienes tuvieron un 0% de cepas resistentes al antimicrobiano (n: 87). En el mismo estudio, presentaron que el mayor número de cepas de *S. Infantis* presentaron 4 susceptibles a antibióticos, esto sí, contando con otros antimicrobianos que no eran del grupo de β -lactámicos. En nuestro estudio, mostramos 3 resistencias específicas en las cepas de *S. Infantis*, y 5 cepas tendrían 4 resistencias a antimicrobianos, sí se considera la susceptibilidad intermedia a Cefoxitin. Sería muy importante conocer como este aumento de resistencias a antimicrobianos ha ido aumentando con los años, es por esto por lo que es necesario continuar con la vigilancia y analizar retrospectivamente las cepas de *S. Infantis* y los otros serotipos de la especie que han sido aisladas desde matrices alimentarias. En cuanto a los genes de resistencia analizados, mayores análisis son requeridos, la presencia del gen *bla*_{CTX-M} es importante y a la vez demanda un mejor análisis debido a la presencia de variantes dentro del gen. Las bacterias que expresan β -lactamasas CTX-M son generalmente resistentes a la totalidad de los antimicrobianos, incluidos penicilinas, cefalosporinas de espectro extendido y oximino-cefalosporinas (CAZ, cefotaxima, ceftriaxona y cefepima) (31-32). Es por esto que las cepas estudiadas presentan una alta probabilidad de ser responsables de movilizar genes de resistencia, como bien lo realiza *Salmonella* en su genética propia, dentro del contexto de pandemia de bacterias multirresistentes. Identificar el tipo de variante genética del gen *bla*_{CTX-M} es necesario en nuestro plan de vigilancia y serán nuestros próximos pasos por seguir. Las 4 cepas que contenían el gen *bla*_{CMY-2} resultan de un gran interés epidemiológico. Es interesante ya que la identificación de este gen puede resultar muy importante en un brote epidémico del género *Salmonella*. Esto es debido a que el gen *bla*_{CMY-2} se encuentra predominantemente en plásmidos, y la transferencia horizontal del plásmido en un brote puede pasar desapercibida si solo se realiza la tipificación del cromosoma bacteriano. El gen *bla*_{CMY-2} es el más común que expresa AmpC β -lactamasas. Estas AmpC β -lactamasas son cefalosporinasas clínicamente significativas codificadas en los cromosomas de diversas Enterobacteriaceae, donde intervienen en la resistencia a cefalotina, cefazolina, cefoxitin, la mayoría de las penicilinas y combinaciones de inhibidor de β -lactamasas con β -lactámicos (33). El estudio de Mthembu y cols. (34) concuerda con los resultados obtenidos donde ellos también concluyen que estas cepas que contienen el gen *bla*_{CMY-2} necesitan mayor análisis, ya que la alta resistencia a ceftriaxona podría estar siendo mediada por la acción de esta β -lactamasa a través de transferencia genética horizontal.

Los resultados de este estudio probablemente no permiten determinar, en forma general, respecto a la

situación de resistencia antimicrobiana en Chile en cepas de *S. Infantis*. Esto podría tener varias razones que considerar. Por ejemplo, se debe aumentar el número de cepas de estudio, tanto retrospectivamente como de las que sean recibidas por el ISP en el futuro. Además, es necesario realizar un mayor número de genes de resistencia. Aumentar los blancos genéticos como también los fenotípicos. Incluso, realizar algunos análisis de PGFE o bioinformáticos mediante secuenciación de genomas completos de nuestras cepas nacionales, tanto de Arica a Punta Arenas.

En este aspecto, el Ministerio de Salud ha promulgado la modificación al decreto 158 de 2004, ahora llamado decreto 7 de 2019, (Reglamento sobre notificación de enfermedades transmisibles de declaración obligatoria y su vigilancia), donde incluye en los artículos 6º y 7º la vigilancia de matrices ambientales u otros productos sanitarios frente a la ocurrencia de brotes. De la misma forma se actualizará y fortalecerá el Plan Nacional contra la Resistencia a los Antimicrobianos, enfocado en el concepto Una Salud. En este contexto, los resultados de este estudio realizado en el ISP, podrían ser considerados como el inicio de la vigilancia epidemiológica integrada en nuestro país, que contribuya a la adopción de políticas públicas.

FINANCIAMIENTO

Instituto de Salud Pública de Chile
Ministerio de Salud, Gobierno de Chile

Referencias bibliográfica

1. High Occurrence of Multiresistant *Salmonella* *Infantis* in Retail Meat in Ecuador. Mejia L, Vela G, Zapata S. Aug de 2020, Foodborne Pathog Dis, Vol. 17.
2. Emergence of a Clonal Lineage of Multidrug-Resistant ESBL-Producing *Salmonella* *Infantis* Transmitted from Broilers and Broiler Meat to Humans in Italy between 2011 and 2014. Franco, A., Leekitcharoenphon, P., Feltrin, F., Alba, P., Cordaro, G., Iurescia, M., Tolli, R., D'Incau, M., Staffolani, M., Di Giannatale, E., Hendriksen, R. S., & Battisti, A. (2015). Emergence of a Clonal Lineage of Multidrug-Resistant ESBL-Producing *S. 12*, 2015, PLoS one, Vol. 10, pág. e0144802.
3. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2016. European Food Safety Authority. 12, 2017, European Food Safety Authority Journal, Vol. 15.
4. Foodborne Illness, Australia, Circa 2000 and Circa 2010. Kirk, M., Ford, L., Glass, K., & Hall, G. 11, 2014, Emerging Infectious Diseases, Vol. 20, págs. 1857-1864.
5. Frequency of infectious gastrointestinal illness in

- Australia, 2002: regional, seasonal and demographic variation. Hall G V, Kirk M D, Ashbolt R, Stafford R, Lalor K. 1, 2006, *Epidemiol Infect*, Vol. 134, págs. 111-118.
6. Engineering serendipity: High-throughput discovery of materials that resist bacterial attachment. Magennis, E. P., Hook, A. L., Davies, M. C., Alexander, C., Williams, P., & Alexander, M. R. 2016, *Acta Biomaterialia*, Vol. 34, págs. 84-92.
 7. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. 3, 2012, *Clin Microbiol Infect.*, Vol. 18, págs. 268-281.
 8. Synergistic activity profile of an antimicrobial peptide against multidrug-resistant and extensively drug-resistant strains of Gram-negative bacterial pathogens. Pollini S, Brunetti J, Sennati S, Rossolini GM, Bracci L, Pini A, Falciani C. 4, 2017, *J Pept Sci.*, Vol. 23, págs. 329-333.
 9. WHO (OMS). OMS. [En línea] 2015. [Citado el: 14 de diciembre de 2020.] https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_20-sp.pdf.
 10. Ministerio de Salud de Chile. Minsal. [En línea] [Citado el: 20 de diciembre de 2020.] <https://www.minsal.cl/plan-nacional-contra-la-resistencia-a-los-antimicrobianos-descarga/>.
 11. Resistencia a antibióticos, una crisis global. Medina-Morales Diego Alejandro, Machado-Duque Manuel Enrique, Machado-Alba Jorge E. 1, 2015, *Revista médica Risaralda [Internet]*, Vol. 21, pág. 74.
 12. Multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar *Infantis*, Israel. Gal-Mor, O., Valinsky, L., Weinberger, M., Guy, S., Jaffe, J., Schorr, Y. I., Raisfeld, A., Agmon, V., & Nissan, I. 11, 2010, *Emerging infectious diseases*, Vol. 16, págs. 1754-1757.
 13. *Salmonella enterica* serovar *infantis* from food and human infections, Switzerland, 2010-2015: Poultry-related multidrug resistant clones and an emerging ESBL producing clonal lineage. Hindermann, D., y otros. 2017, *Front. Microbiol.*, Vol. 8.
 14. Prevalence, resistance patterns, and risk factors for antimicrobial resistance in bacteria from retail chicken meat in Colombia. Donado-Godoy P, Byrne BA, León M, Castellanos R, Vanegas C, Coral A, Arevalo A, Clavijo V, Vargas M, Romero Zuñiga JJ, Tafur M, Pérez-Gutierrez E, Smith WA. 4, 2015, *J Food Prot.*, Vol. 78, págs. 751-759.
 15. A temporal study of *Salmonella enterica* serotypes from broiler farms in Brazil. Voss-Rech D, Vaz CS, Alves L, Coldebella A, Leão JA, Rodrigues DP, Back A. 3, 2015, *Poult Sci.*, Vol. 94, págs. 433-441.
 16. Prevalence and Diversity of *Salmonella* Serotypes in Ecuadorian Broilers at Slaughter Age. Vinueza-Burgos C, Cevallos M, Ron-Garrido L, Bertrand S, De Zutter L. 7, 2016, *PLoS One*, Vol. 11.
 17. Phenotypic and Genotypic Characterization of Virulence Factors and Susceptibility to Antibiotics in *Salmonella* *Infantis* Strains Isolated from Chicken Meat: First Findings in Chile. Lapierre L, Cornejo J, Zavala S, Galarce N, Sánchez F, Benavides MB, Guzmán M, Sáenz L. 6, 2020, *Animals (Basel)*, Vol. 10.
 18. Plasmid-mediated quinolone resistance determinant *qnrS1* found in *Salmonella enterica* strains isolated in the UK. Katie L. Hopkins, Lara Wootton, Martin R. Day, E. John Threlfall. 2007, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, págs. 1071-1075.
 19. Acquired antibiotic resistance: are we born with it? Zhang, L., Kinkelaar, D., Huang, Y., Li, Y., Li, X., & Wang, H. H. 20, 2011, *Appl Environ Microbiol*, Vol. 77, págs. 7134-7141.
 20. Mechanisms of resistance in multiple-antibiotic-resistant *Escherichia coli* strains of human, animal, and food origins. Saenz, Y., Brinas, L., Dominguez, E., Ruiz, J., Zarazaga, M., Vila, J., & Torres, C. 10, 2004, *Antimicrob Agents Chemother*, Vol. 48.
 21. Beta-lactamases in ampicillin-resistant *Escherichia coli* isolates from foods, humans, and healthy animals. Brinas, L., Zarazaga, M., Saenz, Y., Ruiz-Larrea, F., & Torres, C. 10, 2002, *Antimicrob Agents Chemother*, Vol. 46, págs. 3156-3163.
 22. Are SHV beta-lactamases universal in *Klebsiella pneumoniae*? Babini, G. S., & Livermore, D. M. 8, 2000, *Antimicrob Agents Chemother*, Vol. 44, pág. 2230.
 23. Detection of *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases of the CTX-M, TEM and SHV classes in faecal samples of wild animals in Portugal. Costa, D., Poeta, P., Saenz, Y., Vinue, L., Rojo-Bezares, B., Jouini, A., Zarazaga, M., Rodrigues, J., & Torres, C. 6, 2006, *J Antimicrob Chemother*, Vol. 58, págs. 1311-1312.
 24. Global monitoring of salmonella serovar distribution from the world health organization global foodborne infections network country data bank: results of quality assured laboratories from 2001 to 2007. Hendriksen RS, Vieira AR, Karlsmose S, Lo Fo Wong DM, Jensen AB, Wegener HC, Aarestrup FM. 2011, *Foodborne Pathog Dis.*, Vol. 8, págs. 887-900.
 25. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017. European Food Safety Authority. 12, 2018, *European Food Safety Authority Journal*, Vol. 16.
 26. WGS based study of the population structure of *Salmonella enterica* serovar *Infantis*. Gymoese P, Kiil K, Torpdahl M, Østerlund MT, Sørensen G, Olsen JE, Nielsen EM, Litrup E. 1, 2019, *BMC Genomics.*, Vol. 20, pág. 870.

27. Antimicrobial Resistance Profile of Salmonella and Listeria monocytogenes Isolated from Products Marketed on the Border of Brazil with Argentina and Uruguay. Pereira JG, Soares VM, Tadielo LE, Ramires T, da Silva WP. 11, 2020, J Food Prot., Vol. 83, págs. 1941-1946.
28. Global trends in antimicrobial use in food animals. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, Teillant A, Laxminarayan R. 18, 2015, Proc Natl Acad Sci U S A., Vol. 112, págs. 5649-5654.
29. Antibiotic resistance in Salmonella spp. isolated from poultry: A global overview. Castro-Vargas RE, Herrera-Sánchez MP, Rodríguez-Hernández R, Rondón-Barragán IS. 10, 2020, Vet World., Vol. 13, págs. 2070-2084.
30. Genetic Profiles and Antimicrobial Resistance Patterns of Salmonella Infantis Strains Isolated in Italy in the Food Chain of Broiler Meat Production. Proietti PC, Stefanetti V, Musa L, Zicavo A, Dionisi AM, Bellucci S, Mensa A, Menchetti L, Branciarri R, Ortenzi R, Franciosi MP. 11, 2020, Antibiotics (Basel), Vol. 9, pág. 814.
31. β -lactamase-mediated resistance: a biochemical, epidemiological and genetic overview. Gutkind GO, Di Conza J, Power P, Radice M. 2, 2013, Curr Pharm Des., Vol. 19, págs. 164-208.
32. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. Cantón R, González-Alba JM, Galán JC. 2012, Front Microbiol., Vol. 3.
33. AmpC β -Lactamases. Jacoby, George A. 1, 2009, Clinical Microbiology Reviews, Vol. 22, págs. 161-182.
34. Molecular Detection Of Multidrug-Resistant Salmonella Isolated From Livestock Production Systems In South Africa. Mthembu TP, Zishiri OT, El Zowalaty ME. 2019, Infect Drug Resist., Vol. 12, págs. 3537-3548.

La responsabilidad en salud

Dr. Emilio La Rosa Rodríguez

La salud no solamente se encuentra amenazada por la pobreza, la malnutrición, la falta de acceso a la atención médica, sino también por el calentamiento climático, las poluciones y últimamente, por la pandemia de Covid 19. Las responsabilidades que resultan de esta constatación constituyen desafíos importantes, que son analizados dentro del marco de la responsabilidad social en salud, definida como un deber moral de la comunidad y sus instituciones para con la salud. El autor cuestiona la responsabilidad social de los principales sectores implicados en la salud y analiza los aspectos éticos de dichas responsabilidades, considerando que la equidad no solo significa acceso universal a la atención médica de calidad sino también acceso a la alimentación, educación, medioambiente sano...

El libro tiene cinco capítulos. El primero analiza el concepto y la historia de la responsabilidad social en salud y la influencia sobre la salud del sistema y las políticas de salud, del medioambiente y el entorno social. El segundo describe la situación sanitaria mundial tomando como referencia el artículo 14 de la Declaración Universal sobre Bioética. El tercero analiza las responsabilidades de los diferentes sectores implicados en la salud, especialmente de la industria farmacéutica. Los capítulos cuatro y cinco analizan las responsabilidades del sector agroalimentario (industria de pesticidas y agroalimentaria) y del sector laboral y social.

El Dr. La Rosa, médico-antropólogo, exvicepresidente del Comité Internacional de Bioética de la UNESCO. Su libro ha sido publicado por el Fondo de Cultura Económica.