



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Metaanálisis sobre la resistencia a la colistina en producción porcina

Metaanalysis of colistin resistance in swine production

Autor/es

Olaia González Hernández

Director/es

Ignacio de Blas Giral

Facultad de Veterinaria

2020

Índice

1. Resumen/Summary.....	1
1.1. Resumen	1
1.2. Summary	1
2. Introducción	2
2.1. Uso de antibióticos en sanidad animal	2
2.1.1. Definición y clasificación de los antibióticos.....	2
2.1.2. Mecanismos de resistencia de las bacterias a los antibióticos.....	4
2.1.3. Importancia del uso racional de antibióticos.....	6
2.1.4. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos	9
2.1.5 Categorías de antibióticos según su uso en humana.....	10
2.2. Colistina.....	12
2.2.1. Actividad y clasificación de la colistina	12
2.2.2. Vías de administración de la colistina	13
2.2.3. Efectos secundarios de la colistina	14
2.2.4. Mecanismos de resistencia a la colistina	16
2.2.5. Consumo de colistina en España.....	19
2.2.6. Programa Reduce Colistina	20
3. Justificación y Objetivos	21
3.1. Justificación	21
3.2. Objetivos	22
4. Metodología	22
5. Resultados y discusión	24
6. Conclusiones/Conclusions	26
6.1. Conclusiones	26
6.2. Conclusions	26
7. Valoración personal	27
8. Bibliografía	27

1. Resumen/Summary

1.1. Resumen

Hoy por hoy, el desarrollo de resistencia a los antibióticos es un gran problema de la salud pública que genera miles de muertes anuales. Debido a este fenómeno y a la falta de desarrollo de nuevos antibióticos, sobre todo para las bacterias Gram negativas, las instituciones sanitarias promueven recomendaciones sobre el uso racional de antimicrobianos, resultando especialmente relevantes aquellas orientadas a limitar el uso de los que son claves en la terapéutica antibiótica actual. A raíz de este problema, se están implementando estrategias para detener el desarrollo de la resistencia a los antibióticos con el enfoque *One Health*.

La colistina es un antibiótico eficaz frente a diversas bacterias aeróbicas Gram negativas y a causa de la escasa frecuencia con la que se ha utilizado en las últimas décadas, muchas cepas de las bacterias multirresistentes aún son susceptibles. En los últimos años, debido al aumento de infecciones causadas por bacterias multirresistentes en el ámbito hospitalario, su uso ha incrementado; Como resultado de diversas investigaciones, se detectó que el sector porcino era con gran diferencia el principal consumidor de colistina, por eso, en España dicho sector se propuso reducir el consumo de colistina y vigilar el consumo alternativo de antibióticos, evitando el uso de neomicina y/o apramicina (siendo estos una posible alternativa al uso de colistina).

En el metaanálisis, que se ha llevado a cabo en este trabajo, se han estudiado las resistencias fenotípicas y genotípicas a la colistina según dos períodos, el tipo de bacteria y el tipo de muestra. A raíz de ello, se ha podido detectar un incremento de resistencia del primer período al segundo, analizar las bacterias más resistentes en función de las distintas resistencias y, por último, observar en qué tipo de muestras dicha resistencia es mayor.

1.2. Summary

Today, the development of antibiotic resistance is a major public health problem that generates thousands of deaths annually. Due to this phenomenon and to the lack of development of new antibiotics, especially for Gram-negative bacteria, health institutions promote recommendations on the rational use of antimicrobials, being especially relevant those oriented to limit the use of those that are key in the current antibiotic therapy. As a result of this problem, strategies are being implemented to stop the development of antibiotic resistance with the One Health approach.

Colistin is an effective antibiotic against various Gram-negative aerobic bacteria and because of the low frequency with which it has been used in recent decades, many strains of multi-resistant bacteria are still susceptible. In recent years, due to the increase of infections caused by multiresistant bacteria

in the hospital environment, its use has increased; As a result of several investigations, it was detected that the swine sector was by far the main consumer of colistin. Therefore, in Spain this sector proposed to reduce the consumption of colistin and to monitor the alternative consumption of antibiotics, avoiding the use of neomycin and/or apramacin (these being a possible alternative to the use of colistin).

In the metaanalysis carried out in this work, phenotypic and genotypic resistances to colistin have been studied according to two periods, the type of bacteria and the type of sample. As a result, it has been possible to detect an increase of resistance from the first period to the second one, to analyze which bacteria are more resistant according to the different resistances and finally, to observe in which type of samples this resistance is higher.

2. Introducción

2.1. Uso de antibióticos en sanidad animal

2.1.1. Definición y clasificación de los antibióticos

Es importante saber diferenciar los términos “antimicrobiano” y “antibiótico” para poder emplearlos con propiedad. Los antimicrobianos incluyen los antivirales, antibacterianos, antiprotozoarios y antifúngicos, es decir, son cualquier compuesto con una acción directa sobre los microorganismos para tratar o prevenir las infecciones. Por otro lado, los antibióticos o antibacterianos son los compuestos que actúan frente a las bacterias, por lo que se deben administrar sólo en infecciones bacterianas (Plataforma Tecnológica Española de Sanidad Animal, 2019).

Los antibióticos detienen la reproducción de las bacterias facilitando su eliminación por parte de las defensas del organismo o acaban directamente con ellas, y según su estructura química, se agrupan en una gran variedad de familias, entre las que destacan las siguientes: aminoglucósidos, anfenicoles, betalactámicos, cefalosporinas, glicopéptidos, macrólidos, oxazolidinonas, pleuromutilinas, polipéptidos, quinolonas, rifamicinas, sulfonamidas y tetraciclinas (Werth, 2018a).

En cuanto a los mecanismos de acción, estos compuestos pueden inhibir la síntesis de la pared celular, aumentar la permeabilidad de la membrana celular o interferir en la síntesis de proteínas, el metabolismo de los ácidos nucleicos y otros procesos metabólicos (Werth, 2018a).

A continuación, se resumen los principales grupos de antibióticos y los de importancia de uso en la especie porcina, así como sus mecanismos de acción (Bregante y San Andrés, 2004; Hauser, 2007; Werth, 2008a; Werth, 2008b; Suárez y Gudiol, 2009; OIE, 2018):

- **Aminoglucósidos:** dentro de este grupo se encuentran los aminociclitolos (espectinomocinas y estreptomocinas) y las deoxiestrataminas (apramicina, fortimicina, gentamicina, kanamicina, paromomicina y neomicina). Su mecanismo de acción se basa en su capacidad para unirse a la fracción 30S de los ribosomas bacterianos, lo que produce proteínas bacterianas defectuosas, y puede llegar a inhibir totalmente la síntesis proteica bacteriana.
- **Anfenícolos:** florfenicol y tianfenicol son parte de este grupo y actúan inhibiendo la síntesis proteica bacteriana (se unen de forma reversible a la subunidad 50S de los ribosomas) impidiendo así la multiplicación bacteriana. El cloranfenicol también pertenece a este grupo, pero su uso está prohibido.
- **Betalactámicos:** en este grupo se encuentran los inhibidores de las betalactamasas (amoxicilina + ácido clavulánico y ampicilina + ácido clavulánico), las aminopenicilinas (mecilinam, amoxicilina, ampicilina), las fenoxipenicilinas (penicilina V), las isoxazolilpenicilinas (cloxacilina, dicloxacilina, oxacilina) y las penicilinas naturales (penicilina benzatina, penicilina G). Son responsables de evitar la síntesis de la pared celular en la última etapa y tienen una acción bactericida lenta. Por su modo de acción, actúan siempre en la fase de reproducción celular y no son efectivos contra formas latentes ni contra gérmenes que no posean pared bacteriana (por ejemplo, contra mycoplasmas).
- **Cefalosporinas:** ejercen sus efectos adhiriéndose a los PBP (proteínas fijadoras de penicilinas) fijadoras de e inhibiéndolos, impidiendo así la síntesis adecuada del peptidoglicano y en este grupo de antibióticos para uso porcino se encuentran las cefalosporinas de 1ª generación (cefalexina), 3ª generación (ceftiofur, ceftriaxona) y 4ª generación (cefquinoma). Cabe mencionar que algunos autores mencionan este grupo dentro de los betalactámicos.
- **Lincosamidas:** son antibióticos que también actúan uniéndose a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano evitando de ese modo la síntesis de proteínas. Algunos ejemplos son lincomicina y pirlimicina.
- **Macrólidos:** consiste en un amplio grupo donde se encuentran las estreptograminas (virginamicina), los macrólidos C14 (eritromicina), los macrólidos C15 (tulatromicina), los macrólidos C16 (espiramicina, josamicina, kitasamicina, mirosamicina, terdecamicina, tildipirosina, tilmicosina, tilosina, tilvalosina) y los macrólidos C17 (sedecamicina). Su mecanismo de acción consiste en unirse al ribosoma bacteriano en la subunidad 50S provocando el bloqueo de la salida del péptido recién sintetizado.
- **Polipéptidos:** en este grupo se encuentran las polimixinas (colistina), la bacitracina y la enramicina. Actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular o alterando la membrana celular bacteriana.
- **Quinolonas:** este grupo funciona inhibiendo enzimas bacterianas que regulan el enrollamiento del ADN por lo que impiden la síntesis del ADN. Las quinolonas de 1ª generación (ácido oxolónico,

flumequina) y 2ª generación o fluoroquinolonas (ciprofloxacina, danofloxacina, difloxacina, enrofloxacina, marbofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, orbifloxacina) forman parte de este grupo.

- **Sulfonamidas:** son compuestos que inhiben pasos distintos en la misma vía bloqueando así la producción de compuestos esenciales para el crecimiento de las bacterias. Se encargan de evitar la síntesis de tetrahidrofolato (THF), la forma activa de ácido fólico. El THF es un cofactor esencial para las vías metabólicas que generan desoxinucleótidos. Parte de este grupo son por ejemplo las diaminopirimidinas (baquiloprim, trimetroprim), sulfonamidas + diaminopirimidinas (sulfonamida + trimetroprim), ftalilsulfatiazol, sulfaclopiridazina, suldiazina, sulfadimetoxazol, sulfadimetoxina, sulfadimidina, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfametoxina, sulfamonometoxina, sulfapiridina.
- **Tetraciclinas:** en este grupo pueden encontrarse la clortetraciclina, la doxiciclina, la oxitetraciclina, y la tetraciclina. Estos antibióticos impiden la unión de las moléculas de ARNt cargadas con aminoácidos debido a que interactúan con la subunidad 30S del ribosoma bacteriano y como consecuencia, se bloquea la síntesis proteica.

2.1.2. Mecanismos de resistencia de las bacterias a los antibióticos

Tal y como afirman Puig, Espino y Leyva (2011, p. 31), “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”.

Al emplear antibióticos, estos eliminan las bacterias susceptibles en el huésped conservando así las resistentes, es decir, se seleccionan bacterias resistentes las cuales tienden a adquirir múltiples mecanismos de resistencia (Prescott, Baggot y Walker, 2002).

Los mecanismos de resistencia consisten esencialmente en modificaciones que dificultan la llegada del fármaco a la diana terapéutica, en alteraciones de esa diana o en la producción de enzimas bacterianas que inactivan los antibióticos (Daza Pérez, 1998).

Existen dos tipos de resistencias frente a los antibióticos: la intrínseca y la adquirida. La intrínseca consiste en que la bacteria no tiene los mecanismos celulares requeridos para la acción del fármaco (por ejemplo, como se ha mencionado previamente, la penicilina actúa evitando la síntesis de la pared celular y las *Mycoplasmataceae* carecen de pared) y, además, puede ocurrir que una bacteria susceptible *in vitro* no lo sea *in vivo* debido a problemas para que el antibiótico llegue a un tejido determinado (por ejemplo, la biodisponibilidad puede no resultar suficiente). Sin embargo, la resistencia adquirida, que es de suma importancia en *Enterobacteriaceae*, *Alcaligenaceae*, *Haemophilus*, *Pasteurellaceae* y *Pseudomonadaceae*, puede deberse a una mutación cromosómica o a la adquisición de material genético transferible (Prescott, Baggot y Walker, 2002).

Para comprender mejor la resistencia adquirida, a continuación se explicarán los mecanismos en los cuales se basa. La mutación cromosómica consiste en un cambio en la secuencia de nucleótidos cromosomales no influidos por la presencia del antibiótico (Prescott, Baggot y Walker, 2002). En cuanto a la resistencia transferible, puede ocurrir mediante la transducción (infección por un bacteriófago: un virus bacteriano incorpora el ADN del plásmido y luego lo transfiere a otra bacteria), transformación (el ADN desnudo pasa de una célula a otra por la unión y entrecruzamiento del ADN homólogo), conjugación (una bacteria donante sintetiza un pilus sexual mediado por plásmidos que se acopla a una bacteria receptora y le transfiere copias de genes de resistencia mediados por plásmidos convirtiéndose esta segunda bacteria en una bacteria potencial donante) o a través de los transposones (secuencias cortas de ADN que pueden pasar de plásmido a plásmido o cromosoma y viceversa, integrándose mediante una recombinación no homóloga y que pueden contener un gen de resistencia antimicrobiana) (Prescott, Baggot y Walker, 2002; Werth, 2018a).

El hecho de que las bacterias puedan intercambiar material genético y con el mismo, resistencias, aumenta la diseminación de los microorganismos con estas características y dan lugar a la multirresistencia, condición que implica que las bacterias se conviertan en reservorios para la resistencia frente a los antimicrobianos (Puig, Castillo y Leyva, 2011).

Cuando se desarrollan bacterias multirresistentes, el hecho de que puedan perdurar en el huésped o en el ambiente en ausencia de la selección antibiótica y puedan actuar como reservorios de genes de resistencia que pueden extenderse hacia otras bacterias, supone un grave problema (Prescott, Baggot y Walker, 2002).

Otra de las estrategias de resistencia es la modificación enzimática del antibiótico. Algunos microorganismos, además de la mera inactivación de los compuestos antimicrobianos, pueden continuar con una mayor degradación enzimática de la cadena de carbono de los compuestos, aprovechando así las ventajas nutricionales y energéticas del antiguo antibiótico (Perri, Kolvenbach y Corvini, 2020).

Como se puede apreciar, las resistencias frente a los antibióticos son consecuencia de diversos factores. Hay que tener en cuenta que el hecho de que no haya presión selectiva o la retirada de una sola familia de antibióticos, no tiene porqué implicar una disminución en los porcentajes de resistencia (AEMPS, 2018a).

Para concluir, es importante llegar a la conclusión de que los animales y los humanos no se hacen resistentes a los tratamientos con antibióticos, sino las bacterias de las que son portadores. Por un lado, los animales reciben tratamientos antibióticos, por lo que pueden ser portadores de bacterias resistentes. Por otro lado, los vegetales, a causa del abono empleado como fertilizante, también

pueden contaminarse con bacterias resistentes. Es decir, a través de los alimentos y el contacto directo con animales, dichas bacterias pueden propagarse a los humanos. Además, en las personas con infecciones tratadas con antibióticos, las bacterias pueden desarrollar resistencia a los antibióticos y transmitirse a otras personas a través de las manos y otros objetos contaminados. Asimismo, las personas que han viajado a un país con alta prevalencia de resistencia a antibióticos pueden contaminarse a través de la comida, un hospital o por el entorno durante el viaje y ser portadores de bacterias resistentes (AEMPS, 2020).

En consecuencia, debería hacerse un uso responsable, tanto en salud humana como en sanidad animal de todos los antibióticos, reduciendo al máximo el consumo de aquellos que resultan críticos para los humanos para que de ese modo, no exista riesgo de emergencia ni selección de bacterias resistentes (AEMPS, 2018a).

2.1.3. Importancia del uso racional de antibióticos

El revolucionario poder curativo de los antibióticos ha dado lugar a su uso generalizado, e inadecuado en numerosas ocasiones. Esto ha conllevado al desarrollo de resistencia a los antimicrobianos en muchas bacterias, con las consiguientes complicaciones y fallos en el tratamiento, además del aumento de los costes sanitarios tanto para la salud humana como para la salud animal (Cutler et al., 2020).

Hoy por hoy, el desarrollo de resistencia a los antibióticos es un gran problema de la salud pública que genera en España más de 2.500 muertes anuales (AEMPS, 2018b). En Europa, causan 33.000 muertes anuales y generan un gasto sanitario de 1.500 millones de euros (AEMPS, 2020).

Si se siguen consumiendo estos medicamentos al ritmo actual, en el futuro, una infección bacteriana podría suponer una sentencia de muerte, sufriendo así un retroceso a la era anterior a los antibióticos. El éxito de tratamientos como las cirugías, los trasplantes de órganos o la quimioterapia estará comprometido sin antibióticos eficaces. Las infecciones con bacterias resistentes son difíciles de tratar por lo que se prevé que en el año 2050 habrá un total de 40.000 muertes al año por infecciones que antes se curaban con facilidad (AEMPS, 2020).

Debido a este fenómeno y a la falta de desarrollo de nuevos antibióticos, sobre todo para las bacterias Gram negativas, las instituciones sanitarias promueven recomendaciones sobre el uso racional de antimicrobianos, resultando especialmente relevantes aquellas orientadas a limitar el uso de los que son claves en la terapéutica antibiótica actual. En efecto, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han publicado varias directrices con el fin de promover el uso prudente de los antibióticos, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria (AEMPS, 2017).

La vigilancia del consumo de antibióticos y de las resistencias microbianas es una de las estrategias del Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), que a través del proyecto ESVAC (*European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*), se lleva a cabo la vigilancia del consumo en salud animal y se elabora un análisis anual de las ventas nacionales de antibióticos veterinarios, el cual se presenta junto con el del resto de países miembros en un informe anual de ventas a nivel europeo (AEMPS, 2017).

La unidad de consumo de antimicrobianos es mg/PCU (*Population Correction Unit*, que es la unidad de corrección de la población) y se calcula sumando el consumo total de antimicrobianos en miligramos en el periodo estudiado, dividiéndolo por el número de animales vivos y sacrificados por su peso teórico en el momento previsible del tratamiento (Gil y Claver, 2017). Este indicador permite comparar los datos de venta entre los diferentes países.

En el ganado porcino, los pesos estandarizados son de la PCU: 25 kg para los lechones, 65 kg para el cerdo de engorde sacrificado y 240 kg para las cerdas (Gil y Claver, 2017).

Según el último informe ESVAC, en 2015, la venta de antimicrobianos en España fue de 402 mg/PCU, mientras que la media europea era de 135,5 mg/PCU (Gil y Claver, 2017). En cambio, en 2017 pese a los 230 mg/PCU de antibióticos consumidos, España seguía encabezando la lista de países con mayor consumo de antibióticos en la Unión Europea (UE), tanto en medicina humana como en veterinaria (Mesonero, 2020). Estos datos, reflejan claramente la necesidad que hay de actuar para reducir el consumo de antibióticos.

En el pasado, los cerdos se criaban en ambientes que a menudo fallaban en el cumplimiento de sus requerimientos. Cabe comentar que se ha reconocido desde hace mucho tiempo que las mejores respuestas a los antimicrobianos se observaron en condiciones de mala higiene debido a que la higiene, la calidad de aire, la nutrición y la gestión contribuyen a criarlos de manera que se reduce la dependencia de estos medicamentos. Por eso, la mejor práctica de la ganadería porcina se basa en la cría de animales bajo normas estrictas de dichos elementos. Además se ha observado que cuando las dietas estaban equilibradas en cuanto al crecimiento, la lisina y la eficiencia de los alimentos, los resultados no eran diferentes de los obtenidos con el carbadox (Cutler et al., 2020).

Asimismo, hubo una tendencia a controlar las enfermedades entéricas y respiratorias con antimicrobianos, en lugar de atender a las deficiencias subyacentes de manejo productivo, alojamiento o higiene. Las políticas de producción centradas en los beneficios financieros por metro cuadrado comprometen además del rendimiento biológico del rebaño, la salud de los animales y fomentan un mayor uso de los antimicrobianos. Debido a que hay pocas probabilidades de que se

disponga de nuevos medicamentos antibacterianos para su uso en animales destinados a la alimentación, este paradigma de producción debe cambiar (Cutler et al., 2020).

Para afrontar el problema previamente comentado y disponer de antibióticos efectivos es imprescindible adecuar el consumo de los antibióticos en veterinaria, cumpliendo la legislación y respetando la ficha técnica de los medicamentos (Gil y Claver, 2017). De esta forma, se garantiza la seguridad de los animales, del medio ambiente, de los consumidores y el éxito en el tratamiento. Los veterinarios desempeñan un papel fundamental ya que son los responsables de promover y explicar el uso responsable de los medicamentos, de prescribir medicamentos sólo cuando sean necesarios y después de un examen clínico y laboratorio para así poder elegir el tratamiento más adecuado. Es decir, siempre que sea posible, se realizará un antibiograma para comprobar que el microorganismo es sensible al antibiótico a utilizar, y como norma general, se empleará el antibiótico de espectro más restringido y más antiguo de entre los posibles. Además, es importante emplear diferentes antibióticos a lo largo del tiempo (“programa de rotación”) para preservar su eficacia a largo plazo debido a que minimiza la presión selectiva la cual aumenta el nivel de resistencia (Plataforma Tecnológica Española de Sanidad Animal, 2019).

Al establecer una prioridad de tratamiento, se pueden preservar los medicamentos de importancia alta o crítica, de manera que se preserve su eficacia antimicrobiana. En medicina humana este concepto está bien desarrollado, en la que se dispone de una amplia gama de agentes antimicrobianos para su uso. Sin embargo, en producción porcina hay menos medicamentos a los que dar prioridad debido a que hay relativamente pocos antimicrobianos autorizados (Cutler et al., 2020).

Además, para reducir de forma considerable el uso de antibióticos habría que abordar también otros puntos como son la confirmación del diagnóstico y la introducción de un plan de tratamiento específico. Por otra parte, es importante prestar atención a la gestión de la explotación, así como examinar las prácticas de higiene además de revisar las instalaciones. Con el tiempo, la modificación y mejora de los programas de limpieza y sistemas de ventilación, la reducción del tamaño de los grupos y la formación del personal, implicarán mejoras en el uso de los antimicrobianos (Cutler et al., 2020).

Todas estas medidas resultan de suma importancia debido a que la aparición de bacterias zoonóticas multirresistentes se ha incrementado en los animales y las personas que trabajan en contacto estrecho con el ganado, lo que conlleva un mayor riesgo de transportar dichas bacterias agravando así la situación actual (Verkola et al., 2019).

Resumiendo las ideas comentadas previamente y resaltando lo más importante, la FAO establece un conjunto de medidas para la prevención de enfermedades infecciosas sin antibióticos que se basan principalmente en las buenas prácticas de manejo productivo de los animales, la vacunación y en una

bioseguridad efectiva. En lo que respecta a las buenas prácticas productivas de animales, establece una serie de cuestiones a las que prestar atención como son un alojamiento seguro, limpio y confortable, una buena iluminación y calidad de aire, cuarentena de animales enfermos, una temperatura adecuada, etc. En cuanto a la vacunación, es importante que el veterinario conozca y se adapte a las enfermedades que circulan en su área de trabajo y a la fase productiva para seleccionar vacunas que protejan frente a las enfermedades más importantes, siendo necesaria la actualización regular de la pauta vacunal en base a la monitorización de las enfermedades y a través del chequeo del estado de salud de los animales. Por último, la bioseguridad se percibe como una de las medidas alternativas más importantes y prometedoras respecto al uso de antimicrobianos (Mesonero, 2020).

Actualmente en ganadería porcina, se están empleando nuevos ingredientes como alternativas a los antibióticos en los alimentos o el agua. Sirva de ejemplo, se ha demostrado que la acidificación de los piensos o el agua es eficaz para prevenir la diarrea post-destete causada por *Escherichia coli* enterotoxigénica. Por otro lado, también se usan probióticos para combatir las enfermedades entéricas, pero a pesar de tener cierto apoyo teórico, faltan estudios rigurosos publicados. Estos nuevos productos pueden ofrecer nuevas alternativas para el control eficaz de las enfermedades, pero el control de las enfermedades fuera de los estudios de laboratorio es muy difícil y todavía no se ha demostrado de manera convincente (Cutler et al., 2020). Además, la UE ha prohibido para el 2022 el uso de óxido de zinc (conocido por su efecto antimicrobiano frente a *E. coli* en lechones recién destetados) en dosis terapéuticas en el post-destete debido a los efectos negativos que presenta en el medio ambiente y su contribución al incremento de resistencias a los antibióticos. El hecho de que haya una herramienta menos para hacer frente a las bacterias y el progreso gradual de las alternativas a los antibióticos, resalta la importancia del enfoque holístico desde una perspectiva *One Health* (Mesonero, 2020).

Para hacer frente a la problemática actual, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) fomentó la creación de un plan estratégico y de acción para disminuir el riesgo de selección y diseminación de resistencias a los antibióticos, congregando a todos los profesionales involucrados. Por eso, como se ha mencionado previamente, se ha creado el PRAN (AEMPS, 2017).

2.1.4. Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos

Desde el Consejo de la UE, se instó a los estados miembros a implementar estrategias de acción para detener el desarrollo de la resistencia a los antibióticos con el enfoque *One Health*. Por eso, bajo la coordinación de la AEMPS y con la participación de instituciones públicas y sociedades científicas, en España se creó el PRAN (AEMPS, 2018b).

El PRAN ha permitido la realización del primer informe JIACRA en España (*Joint Inter-Agency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis*) en el que se analiza de forma integral la relación que puede haber entre el consumo de antibióticos en las poblaciones humana y animal, y la posible aparición de resistencias a dichos antibióticos en distintas bacterias patógenas (AEMPS, 2018a).

Según el informe JIACRA, en España los antibióticos de la familia betalactámicos son los más consumidos, seguidos de los macrólidos y las quinolonas, representando el 85,1% del consumo total de antibióticos en los ámbitos comunitarios (Atención Primaria). En cuanto al ámbito hospitalario, también betalactámicos, cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y carbapenemas son los más utilizados. Cabe comentar que entre los años 2012-2016 se advirtió un fuerte incremento del consumo de antibióticos de tipo polimixinas, cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y carbapenemas, justificado por el aumento de las resistencias a antibióticos y la mayor incidencia de infecciones por microorganismos multirresistentes (AEMPS, 2018a).

Por otro lado, gracias al trabajo realizado por las empresas adheridas a los Programas REDUCE creados en el marco del PRAN de porcino, el consumo total de antibióticos se ha reducido en un 52,3% (AEMPS, 2019). Además, esta iniciativa ha conseguido una reducción del 97,18% en el periodo 2015-2018 en relación al consumo de colistina en porcino (Mesonero, 2020).

En 2019 en el ámbito de sanidad animal, según los últimos datos publicados por el PRAN, se registró una reducción del 13,6% en las ventas de antibióticos (27,2 mg/PCU), mostrando así una reducción del 58,8% entre 2014 y 2019 en cuanto a las ventas totales de antibióticos de uso veterinario. Para concluir, cabe resaltar que España ha logrado pasar de los 418,8 mg/PCU en 2014 a los 172,4 mg/PCU en 2019, acercándose más a la media europea (107 mg/PCU) en 2018. Estas reducciones en los últimos años respecto al consumo, coinciden con el desarrollo del primer PRAN (2014-2018), el cual ha sido ampliado recientemente con una segunda etapa (2019-2021) (Mesonero, 2020).

2.1.5 Categorías de antibióticos según su uso en humana

Los antibióticos críticos se clasifican como críticamente importantes (Cat. 1), altamente importantes (Cat. 2) e importantes (Cat. 3) y las dos primeras categorías pueden, a su vez, clasificarse en otras dos subcategorías (CI-1 y CI-2). Por un lado, los antimicrobianos como única alternativa para tratar enfermedades humanas graves, y por otro lado, los antibióticos empleados para tratar enfermedades causadas por microorganismos que pueden transmitirse a los humanos por fuentes no humanas o por microorganismos que pueden adquirir genes de resistencia de fuentes no humanas. (AEMPS, 2018a).

En la Tabla 1 se muestran los antibióticos de distintos grupos según su importancia en relación con su utilización en medicina humana.

Tabla 1. Categorización de antibióticos según su importancia en humana

Grupo	0	Cat 1 / CI-1	Cat 1 / CI-2	Cat 2 / CI-1	Cat 2 / CI-2	Cat 3
Amino-glucósidos					Apramicina Espectinomicina Estreptomina Framicetina Gentamicina Kanamicina Neomicina	
Anfenicoles	Cloranfenicol Florfenicol Tianfenicol					
Beta lactámicos			Cloxacilina Penetamato Penicilina G Penicilina V		Amoxicilina Ampicilina Metampicilina	
Cefalosporinas	Cefacetil Cefadroxil Cefalexina Cefalonium Cefapirina			Cefoperazona Cefovecina Cefquinoma Ceftiofur		Ceftarolina Ceftobiprol
Esteroides	Ácido fusídico					
Macrólidos	Clindamicina Lincomicina Pirlimicina	Eritromicina Espiramicina Gamitromicina Tildipirosina Tilmicosina Tilosina Tilvalosina Tulatromicina				
Nitroimidazoles	Metronidazol					
Pleuromutilinas			Tiamulina Valnemulina			
Polipéptidos	Bacitracina				Colistina	
Quinolonas				Danofloxacina Difloxacina Enrofloxacina Flumequina Marbofloxacina Pradofloxacina		
Rifamicinas			Rifampicina Rifaximina			
Sulfonamidas	Sulfadiazina Sulfadimetoxina Sulfadimidina Sulfadoxina Sulfametoxipiridazina Sulfaquinoxalina					
Tetraciclinas			Clortetraciclina Doxiciclina Oxitetraciclina Tetraciclina			
Otros	Bronopol					Fosfomicina

Con respecto a las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación y las polimixinas, son los antibióticos utilizados en salud humana categorizados por la OMS como de importancia crítica y máxima prioridad debido a que para curar infecciones bacterianas graves en humanos, constituyen el único tratamiento disponible

Se emplean para hacer frente a bacterias que a partir de fuentes no humanas pueden obtener genes de resistencia o ser transmitidas a humanos. Además, son una de las pocas alternativas posibles para pacientes en entornos de atención sanitaria con infecciones bacterianas graves (OMS, 2017).

2.2. Colistina

2.2.1. Actividad y clasificación de la colistina

Las polimixinas son un grupo de antibióticos en el cual se integran la polimixina E (colistina) y la polimixina B.

La colistina es un decapeptido cíclico catiónico (con carga positiva) con una cadena lateral de ácidos grasos (Hauser, 2007). La carga positiva le permite que se una a los lipopolisacáridos cargados negativamente en la membrana externa de la bacteria, de este modo, desplaza a los iones Ca^{++} y Mg^{++} que normalmente estabilizan estos lípidos (Hauser, 2007). La colistina interrumpe los lipopolisacáridos, los cuales normalmente están muy compactos, lo que conlleva a un incremento de la permeabilidad y, posteriormente, a la lisis bacteriana (Hauser, 2007). Es decir, alteraciones en la membrana celular bacteriana, incrementando la permeabilidad y provocando la muerte celular (Hernández et al., 2010).

Actúa frente a diversas bacterias aeróbicas Gram negativas, incluyendo *Pseudomona aeruginosa*, *E. coli* y *Klebsiella* spp. A causa de la escasa frecuencia con la que se ha utilizado en las últimas décadas, muchas cepas de las bacterias multirresistentes aún son susceptibles. No obstante, carece de actividad frente algunas bacterias Gram negativas (por ejemplo, *Proteus* y *Serratia* spp.), bacterias Gram positivas y bacterias anaeróbicas (Hauser, 2007).

Frente a especies de *Acinetobacter* es bactericida con efecto concentración-dependiente, aun así, ya se han notificado casos de cepas resistentes. Por poner un ejemplo, *Acinetobacter baumannii* era considerado un microorganismo de escasa relevancia clínica, sin embargo, en los últimos años es un patógeno cada vez más frecuente en pacientes hospitalizados, pasando a formar parte de las infecciones nosocomiales multirresistentes (Hernández et al., 2010).

Las polimixinas pertenecen a la categoría 2, en la que también están incluidas las cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, fluoroquinolonas y otras quinolonas, aminopenicilinas (incluyendo combinaciones de

inhibidores de betalactamasas) y los aminoglucósidos (AEMPS, 2018b). Los antibióticos de la categoría 2, en medicina veterinaria deben ser utilizados como segunda elección y/o último recurso debido a que son antimicrobianos críticamente importantes para la salud humana, por eso, el tratamiento con colistina tiene que estar justificado con una prueba diagnóstica y test de sensibilidad además de limitarse al tiempo mínimo necesario para el tratamiento de la enfermedad (AEMPS, 2018a; AEMPS, 2018b).

2.2.2. Vías de administración de la colistina

La colistina está disponible como sulfato para la administración oral y sulfometato (colistimetato sódico) para uso parenteral (Prescott, Baggot y Walker, 2002). En humana, existen varias formas de administrar este medicamento, entre otras, la vía intravenosa (IV), intratecal e intraventricular en adultos y niños (incluidos los neonatos) para el tratamiento de infecciones graves causadas por algunos patógenos aerobios Gram negativos en pacientes con limitadas opciones de tratamiento. Por otra parte, la vía inhalatoria se emplea en adultos y pacientes pediátricos con fibrosis quística, para el tratamiento de infecciones pulmonares crónicas causadas por *P. aeruginosa* (Vademecum, 2019).

En el ganado, este antibiótico se utiliza como sulfato o en una forma sulfometilica (premezcla de sulfato de colistina) que se administra vía oral en la alimentación de cerdos, gallinas y ganado vacuno. En estas formas, estimula significativamente el crecimiento de los animales jóvenes y mejora la conversión de los alimentos. Además de la administración oral, la colistina inyectable desempeña un papel importante en el tratamiento de enfermedades causadas por bacterias Gram negativas en cerdos y bovinos, representando el 13,6% de las ventas mundiales de polimixina (la colistina oral constituye el resto) (QY Research Medical Research Centre, 2020).

Para el porcino, la mayoría de los productos que están comercializados tienen como principio activo la colistina sulfato. Dependiendo del fármaco, la dosis puede ir de 100.000 UI de colistina por kg de peso vivo (p.v.) al día a 180.000 UI de colistina por kg p.v. al día, se administran vía oral, en el agua de bebida o con la leche con una duración del tratamiento que varía entre 3 a 7 días (CIMAVET, 2018a).

Además de los fármacos con colistina sulfato, también hay productos con colistina sulfato y amoxicilina trihidrato cuya administración es vía intramuscular, durante 5 días y con una dosis de 1 o 1,5 ml de medicamento (dependiendo del medicamento)/10 kg p.v. (CIMAVET, 2018a).

En cuanto a los medicamentos con colistina sulfato y ampicilina trihidrato, se administran vía intramuscular o subcutánea con una dosis de 10-20 mg de ampicilina + 25.000-50.000 UI de sulfato de colistina/kg de p.v./12 h, durante 3-5 días (equivalente a 1-2 ml de medicamento/10 kg p.v./12 h, durante 3-5 días) (CIMAVET, 2018a).

Respecto a los fármacos con colistimetato de sodio como principio activo, se administran vía intramuscular durante 3 días con una dosis de 31.750-63.500 UI de colistimetato/kg p.v./12 h (equivalente a 0,5-1 ml de medicamento/10 kg p.v./12 h) (CIMA VET, 2018a).

Por último, existe la opción de emplear medicamentos con colistimetato de sodio y tiamulina hidrogeno fumarato vía intramuscular durante 3 días con 1 ml de medicamento/10 kg p.v./día (equivalente a 18.000 UI de colistimetato sódico + 12,35 mg de hidrógenofumarato de tiamulina /kg p.v./día) (CIMA VET, 2018a).

2.2.3. Efectos secundarios de la colistina

En relación a las contraindicaciones o advertencias en porcino, con la colistina sulfato vía oral a las dosis adecuadas no se han descrito reacciones adversas (CIMA VET, 2018b).

Aun así, hay que tener en cuenta que no debe administrarse en animales con insuficiencia renal ni con hipersensibilidad a la colistina. En los recién nacidos o en aquellos con alteraciones gastrointestinales y renales, puede incrementarse la exposición sistémica. Además, puede haber alteraciones neuro y nefrotóxicas y efectos bloqueantes neuromusculares (CIMA VET, 2018c; CIMA VET, 2018d; CIMA VET, 2018e).

En relación con las advertencias y precauciones en humana a tener en cuenta, hay que valorar la administración IV simultánea con otros agentes antibacterianos. Además, sólo cuando los antibióticos comúnmente prescritos no sean eficaces o apropiados es cuando se debe administrar (Vademecum, 2019).

Es necesario realizar una evaluación de electrolitos plasmáticos y de la función renal al inicio del tratamiento y durante la terapia debido al riesgo de nefrotoxicidad que existe (Rosales et al., 2018).

En relación con la neurotoxicidad, pueden observarse los siguientes síntomas: parestesias faciales y periféricas, alteraciones visuales, vértigo, debilidad, mareos, ataxia, confusión y bloqueo neuromuscular que puede originar una insuficiencia respiratoria (Luque et al., 2011).

Por otra parte, también hay riesgo de colitis ligado a antibióticos y colitis pseudomembranosa y de paro respiratorio. No se deben administrar medicamentos que inhiban el peristaltismo, y en caso de que se dé una reacción alérgica, hay que interrumpir el tratamiento. Además, hay que tener máxima precaución en casos de miastenia gravis, porfiria, en hipovolémicos, en niños menores a un año y en el tratamiento de meningitis en caso de que se emplee por vía intratecal o intraventricular (Vademecum, 2019). En el caso de la vía inhalatoria, por una parte, existe el riesgo de hiperreactividad bronquial con el uso continuado y por otra parte, existe el riesgo de broncoespasmo (Wikipedia, 2020), por eso, la primera dosis hay que administrarla bajo supervisión y es aconsejable que previamente se administre de forma rutinaria un broncodilatador. Si persiste el broncoespasmo hay que interrumpir

el tratamiento. Hay que mencionar además que suele darse una resistencia adquirida a colistimetato de sodio en *P. aeruginosa mucoide*, por lo que hay que realizar el test de sensibilidad en un tratamiento prolongado y en caso de exacerbación de la enfermedad (Vademecum, 2019).

En el caso de que exista una reacción de hipersensibilidad a la colisitina o a otras polimixinas, este fármaco está contraindicado. Además, hay que tener máxima precaución con relajantes musculares no despolarizantes, antibióticos nefro o neurotóxicos, macrólidos (azitromicina, claritromicina), fluoroquinolonas (norfloxacino, ciprofloxacino) y otras formulaciones de colistimetato de sodio debido a las interacciones que existen entre sí. En cuanto a los antibióticos eritromicina, tetraciclina y cefalotina son incompatibles con la colistina. Cabe mencionar que en el embarazo la seguridad no está establecida, aunque se sabe que la colistina es capaz de atravesar la barrera placentaria, por lo que existe riesgo de toxicidad fetal (Vademecum, 2019).

Con respecto a la lactancia, en vista de que este medicamento se excreta por la leche materna, hay que evitar la lactancia durante el tratamiento (Vademecum, 2019).

Acerca de las reacciones adversas en humanos, este medicamento puede provocar: mareos, psicosis, alteraciones visuales, lenguaje farfullante, parestesias faciales transitorias, inestabilidad vasomotora, confusión, apnea, neuro y nefrotoxicidad, erupción cutánea. Además por vía inhalatoria: tos, broncoespasmo y opresión en el pecho (Vademecum, 2019).

La toxicidad de la colistina se asocia con neurotoxicidad (manifestada como mareos, ataxia, parestesias, debilidad y vértigo) y nefrotoxicidad (disminución de la depuración de creatinina) (Hauser, 2007).

Debido a su toxicidad y a la posibilidad de emplear otros antibióticos más seguros, a principios de la década de 1980 la colistina se dejó de usar. Sin embargo, como ya se ha comentado previamente, en los últimos años se ha convertido en una de las pocas alternativas en el tratamiento de las bacterias Gram negativas multirresistentes (Hauser, 2007).

Hay que tener en cuenta ciertas recomendaciones a la hora de emplear este medicamento. Por ejemplo, en animales no debe usarse como preventivo ni en agua ni en alimentos en ausencia de signos clínicos en los animales tratados. Además, no debería utilizarse como primera opción de tratamiento (sólo si su uso está justificado) y en el caso de que sea como segunda alternativa, siempre basándose en pruebas bacteriológicas. Por otra parte, el uso de la colistina fuera de lo que se indica en su autorización de comercialización o distinto del resumen de las características del producto, tendrá que limitarse a los casos en los que no haya otra alternativa y ser compatible con la legislación nacional en vigor. Por último, queda prohibido su uso como promotor de crecimiento (OIE, 2018).

2.2.4. Mecanismos de resistencia a la colistina

A raíz del descubrimiento de los genes de resistencia a la colistina de gran movilidad (*mcr*), la resistencia a la colistina se ha convertido en foco de atención, un problema mundial cada vez más urgente (Shen et al., 2020).

La colistina, utilizada ampliamente durante décadas para la prevención y el tratamiento de enfermedades infecciosas en la cría de animales, también ha sido usada para la promoción del crecimiento (Kempf, Jouy y Chauvin, 2016). A pesar de las enormes cantidades de colistina empleadas, entre las *Enterobacteriaceae* de los animales, los niveles de resistencia a dicho antibiótico se mantuvieron bajos hasta hace poco tiempo (Kempf et al., 2013; Olaitan et al., 2014).

Hasta ahora, las bacterias únicamente tenían una pequeña zona del cromosoma para mutaciones que proporcionaba resistencia y no existían elementos transmisibles horizontales de resistencia a la colistina (AEMPS, 2017). Hoy en día se conoce que la resistencia mediada por plásmidos se puede transmitir por transferencia horizontal desde los animales a los humanos (Falgenhauer et al., 2016).

Por ello es importante tener presente que la cría intensiva de animales es un reservorio de resistencia a la colistina, debido a que posiblemente el *mcr-1* se haya originado a raíz de las bacterias de origen animal y posteriormente se haya propagado a las bacterias asociadas al ser humano (Liu et al., 2016). Recientemente, un estudio formuló una hipótesis que planteaba el hecho de que la acuicultura es una fuente importante de genes de resistencia (Cabello et al., 2017). Además, se han identificado fuertes correlaciones entre una alta prevalencia de bacterias *mcr-1* positivas en los seres humanos y factores antropogénicos, incluyendo el consumo de productos alimenticios derivados de animales y de la acuicultura (Shen et al., 2018).

En un proyecto de vigilancia sobre la resistencia a los antimicrobianos en *E. coli* de animales destinados al consumo en China, se aisló una cepa de *E. coli* SHP45, resistente a la colistina y cuando se supo que dicha resistencia se podía transferir a otra cepa, empezaron a analizar más detalladamente la posible resistencia a la polixina mediada por plásmidos, reportando así la aparición del primer mecanismo de resistencia frente a la polixina mediada por plásmidos, *MCR-1* en enterobacterias (Liu et al., 2015). Este gen recientemente descubierto mediaba resistencia tanto a la colistina como a la polimixina B (Liu et al., 2016) Tras la identificación y caracterización del *MCR-1* en más de 50 países distribuidos en todos los continentes, se informó de la existencia de enterobacterias *mcr-1* positivas, en particular *E. coli* de diferentes orígenes (Wang et al., 2017; Sun et al., 2018). En resumen, se demostró que la resistencia a la colistina se debe particularmente al gen *mcr-1* mediado por el plásmido (Liu et al., 2015). Además, se conoce que de entre varios grupos de plásmidos, *Incl2*, *IncX4* e *InchI2* son los tipos de plásmidos más predominantes que transportan *mcr-1* (Sun et al., 2018). Desde entonces, se han

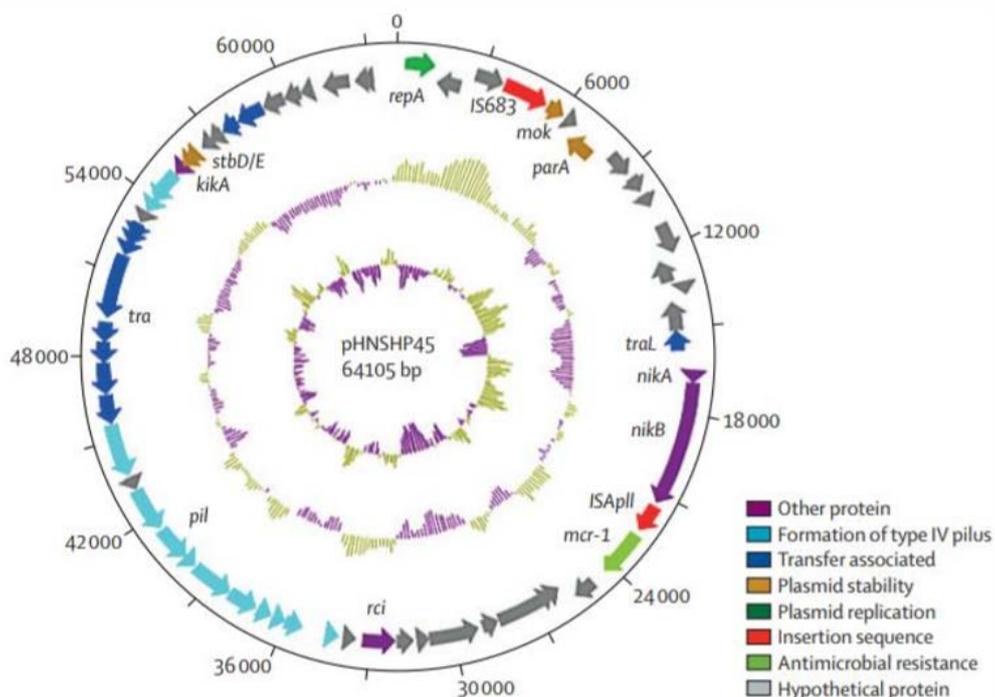
identificado los genes *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-5*, *mcr-6*, *mcr-7*, *mcr-8* y *mcr-9*. Aun así, el gen *mcr-1* es el más estudiado y mencionado en los artículos científicos publicados además de seguir siendo el gen de resistencia a la colistina más prevalente entre las bacterias de origen animal (Shen et al., 2016; Zajac et al., 2019).

En efecto, el gen *mcr-1*, el cual ha sido aislado en China, EE.UU., Holanda, Francia, Reino Unido, Dinamarca, España y Portugal, concede resistencia a las enterobacterias frente a este antibiótico (AEMPS, 2017). En un estudio que se realizó en una granja comercial de cerdos en Canadá, estos genes se identificaron principalmente de aislamientos de *E. coli*, *Salmonella* y *Klebsiella* resistentes a la colistina, siendo el *mcr-1* el gen más frecuentemente identificado de entre todos los genes *mcr* descritos (Rhouma et al., 2019).

En estudios realizados con posterioridad, se confirmó que los plásmidos portadores del *mcr-1* pueden ser transferidos entre las enterobacterias y entre especies no enterobacteriaceas (Liu et al., 2016; Lu et al., 2019).

El MCR-1 (Figura 1) es de la familia de la enzima transferasa fosfoetanolamina que da como resultado la adición de fosfoetanolamina al lípido A en la expresión en *E. coli* (Liu et al., 2015).

Figura 1. Estructura del plásmido pHNSHP45 de soporte *mcr-1* de *E. coli* cepa SHP45 (Liu et al., 2015).



Las bacterias portadoras de los genes *mcr* correspondientes se aislaron inicialmente de animales, incluidos cerdos (*mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-6* y *mcr-8*) y pollos (*mcr-5* y *mcr-7*). Los genes *mcr-9* y *mcr-10* sólo se identificaron en un aislado de *Salmonella enterica* del serotipo Typhimurium y un

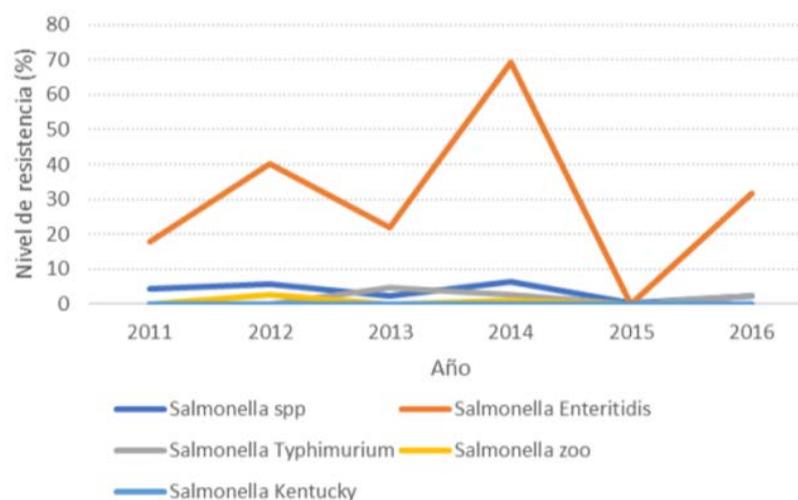
aislado de *Enterobacter roggkampii*, respectivamente, ambos de pacientes humanos (Carroll et al., 2019). Con la excepción de un aislado de *Moraxella* spp. (*mcr-6*), todas las bacterias huéspedes eran enterobacterias, incluyendo *E. coli* (*mcr-1*, *mcr-2* y *mcr-3*), *Salmonella enterica* (*mcr-4*, *mcr-5* y *mcr-9*), *Klebsiella pneumoniae* (*mcr-7* y *mcr-8*) y *E. roggkampii* (*mcr-10*) (Xabier et al., 2016; AbuOun et al., 2017; Borowiak et al., 2017; Carattoli et al., 2017; Yin et al., 2017; AbuOun et al., 2018; Wang et al., 2018; Yang et al., 2018).

Existen bacterias indicadoras, como lo son *E. coli* y *Enterococcus*, que se emplean para monitorizar la existencia de marcadores de resistencia en animales para consumo humano debido a que se caracterizan por su facilidad para adquirir genes de resistencia (AEMPS, 2017).

En lo que concierne a España, este gen ha sido detectado en bacterias de la familia *Enterobacteriaceae*, en *Salmonella* y *E. coli* procedentes de aves y cerdos (AEMPS, 2017).

Por ejemplo, en la Figura 2 se puede observar los porcentajes de resistencias frente a colistina de las cepas de *Salmonella* spp., *Salmonella Enteritidis*, *Salmonella Typhimurium*, *Salmonellas zoonóticas* y *Salmonella Kentucky* aisladas de animales (AEMPS, 2018a).

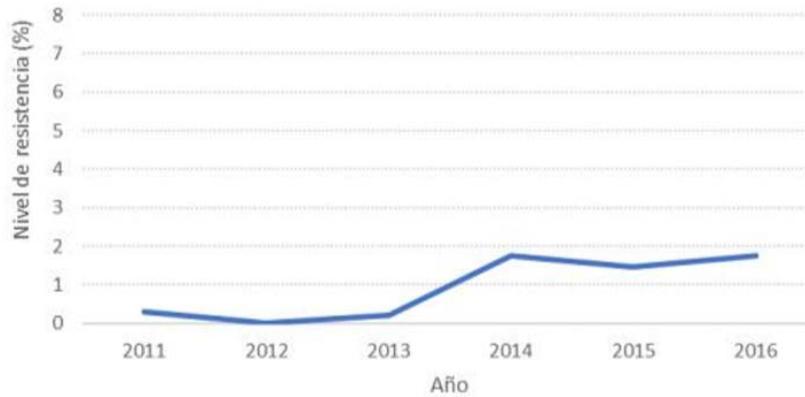
Figura 2. Evolución del porcentaje anual de resistencias frente a la colistina de las cepas de *Salmonella* spp., *Salmonella Enteritidis*, *Salmonella Typhimurium*, *Salmonellas zoonóticas* y *Salmonella Kentucky* (AEMPS, 2018a).



En cuanto a las cepas de *E. coli*, en la Figura 3 se pueden ver los porcentajes anuales de resistencias fenotípicas frente a la colistina. Son cepas de *E. coli* aisladas de aves o mamíferos entre los años 2011-2016 (AEMPS, 2018a).

La aparición de genes *mcr* resistentes a la colistina mediada por plásmidos amenaza la eficacia de las polimixinas, las cuales son de último recurso para tratar infecciones causadas por bacterias Gram negativas resistentes a los medicamentos (Zajac et al., 2019).

Figura 3. Evolución del porcentaje anual de resistencias fenotípicas frente a la colistina de las cepas de *E. coli* de cualquier origen animal durante el periodo 2011-2016 (AEMPS, 2018a).



Puesto que las alternativas a los agentes antimicrobianos que desarrollen menor resistencia son necesarias, el descubrimiento de derivados de la polimixina puede ser una opción de hacer frente a las bacterias resistentes a la colistina. En un artículo de revisión se concluyeron distintos programas de desarrollo entre los cuales se encuentran los compuestos de Monash, los compuestos de Cantab, los compuestos de MicuRx y los compuestos antibióticos del Norte, que son más eficaces que las polimixinas frente a las infecciones por *A. baumannii* y/o *P. aeruginosa* y/o *E. coli* en los modelos de infección animal (Vaara, 2018).

Por otro lado, algunos productos de la Medicina Tradicional China (MTC) pueden ser posibles adyuvantes de los antibióticos empleados frente a las bacterias resistentes como, por ejemplo, el pterostilbeno. Dicho producto, conocido por sus potentes propiedades anticancerígenas, antiinflamatorias y antioxidantes (Roupe et al., 2006), resulta ser un posible inhibidor de la MCR-1 y, por consiguiente, mejora la eficacia tanto de la polimixina B como de la colistina contra las bacterias *mcr-1* positivas (Zhou et al., 2018a; Zhou et al., 2018b).

2.2.5. Consumo de colistina en España

La producción mundial de sulfato de colistina ha disminuido notablemente en los últimos años: de 13.746 tm en 2016 a 4.725 tm en 2017 y sólo 4.292 tm en 2019. Aun así, las industrias avícola y porcina siguen representando alrededor del 96% del uso total (QYResearch Medical Research Centre, 2019).

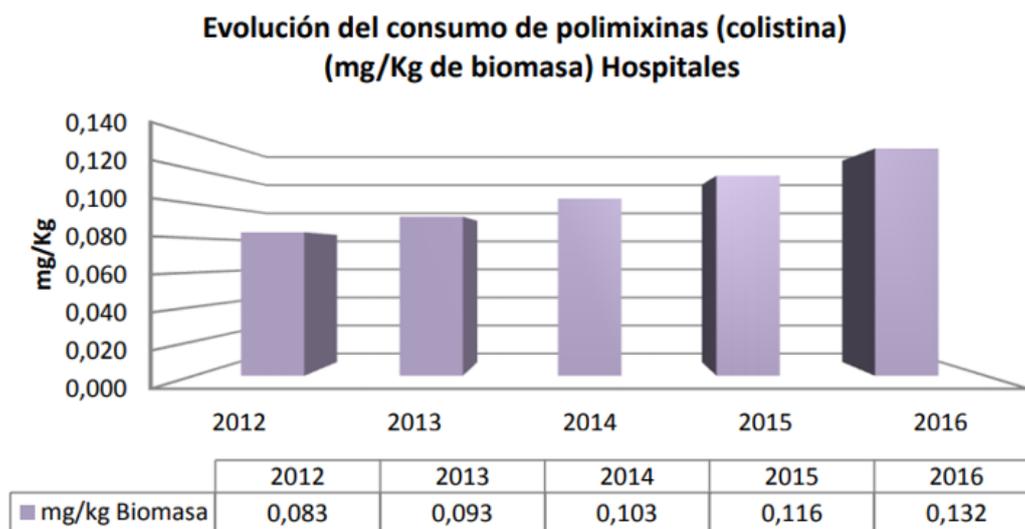
En España en los últimos años, su uso se ha incrementado debido al aumento de infecciones causadas por bacterias multirresistentes en el ámbito hospitalario (Figura 4) y debido a las escasas opciones terapéuticas frente a estos microorganismos, fundamentalmente en el tratamiento de bacilos Gram negativos resistentes a carbapenemas (AEMPS, 2018a). En estas situaciones, las polimixinas son una de las limitadas opciones terapéuticas (AEMPS, 2018a). En otras palabras, las polimixinas son una de

las pocas opciones para tratar enfermedades humanas graves, por lo que la aparición y diseminación de resistencias a estos antibióticos, resulta un riesgo para la salud pública (AEMPS, 2018b).

La colistina es la principal polimixina consumida en España y como se ha comentado previamente, es de importancia crítica para la medicina humana (AEMPS, 2018a).

En España, en los últimos 5 años el consumo de colistina en los hospitales se ha incrementado notablemente (Figura 4), debido a eso y con el objetivo de conservar el uso de este antibiótico para el tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias multirresistentes en humanos, se han establecido como ya se ha comentado, objetivos de reducción del uso de este antibiótico en medicina veterinaria hasta un máximo de 5 mg/PCU. Además, se pretende reducir el riesgo de transmisión de genes de resistencia a este fármaco (AEMPS, 2018a).

Figura 4. Evolución del consumo de polimixinas (colistina mg/Kg de biomasa, ámbito hospitalario) en salud humana (AEMPS, 2018a).



2.2.6. Programa Reduce Colistina

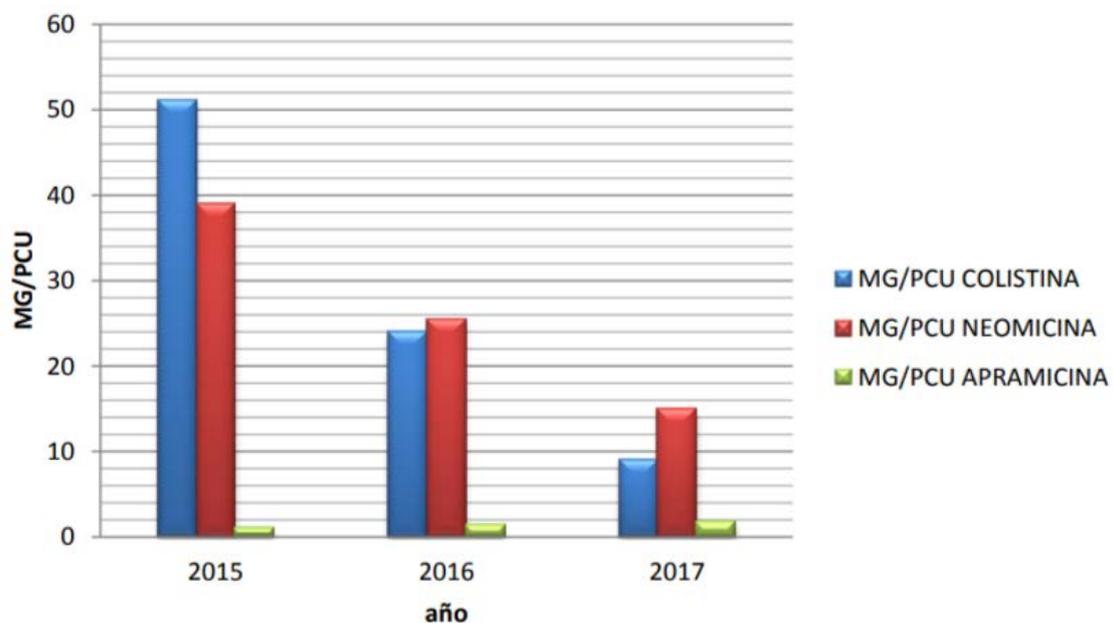
En la actualidad, sólo hay un objetivo de reducción y está fijado para la colistina. En España el consumo de colistina en 2015 fue de 51,09 mg/PCU y se quiere bajar a 5 mg/PCU en un periodo máximo de 3 años. En efecto, la cifra de 51,09 mg/PCU se ha reducido a 1,44 mg/PCU en 2018, lo que supone una reducción del 97,18% (Gil y Claver, 2017; Diario Veterinario, 2019).

Como consecuencia del uso de unidades de consumo (mg/PCU), se detectó que el sector porcino era con gran diferencia el principal consumidor de colistina (AEMPS, 2019). A raíz de eso, el sector porcino español firmó el “Acuerdo para la Reducción Voluntaria del Consumo de Colistina en el Sector del Ganado Porcino” el cual tiene dos objetivos (AEMPS, 2019). Por una parte, reducir el consumo de colistina en la producción porcina a 5 mg/PCU en 3 años y, por otro lado, vigilar el consumo alternativo

de antibióticos, evitando el incremento de neomicina y/o apramacina (siendo estos una posible alternativa al uso de colistina) (AEMPS, 2019).

Por eso, se desarrolló el “Programa Reduce Colistina” en el cual más de 40 empresas productoras de ganado porcino se comprometieron, reduciendo así el consumo un 82% desde el 2015 hasta junio del 2017 (Figura 5) (AEMPS, 2018a). Asimismo, el consumo de neomicina también ha disminuido de manera importante y sin embargo, el consumo de apramacina ha sufrido un ligero aumento (AEMPS, 2017).

Figura 5. Evolución del consumo de colistina, neomicina y apramacina en mg/PCU (AEMPS, 2018a).



3. Justificación y Objetivos

3.1. Justificación

En la actualidad, existe una iniciativa en la que se engloban conjuntamente, debido a que están interrelacionadas, la salud humana, la sanidad animal y el medio ambiente con el objetivo de hablar de una única salud, *One Health*, y así poder mejorar el bienestar de todas las especies (Gil y Claver, 2017). Un claro ejemplo de dicha interrelación es la existencia de multitud de microorganismos que son capaces de afectar tanto a los animales como a las personas mediante una transmisión de tipo directo (de animal a humano), por medio de vectores o a través de alimentos contaminados (Mesonero, 2020). A raíz de este concepto, es imprescindible la cooperación entre los profesionales de los distintos ámbitos, es decir, un enfoque interdisciplinario, entre los cuales, los veterinarios juegan un papel fundamental (One Health Initiative, 2019).

A raíz de este concepto, los tres sectores (humano, animal y vegetal) deben minimizar las presiones de selección de resistencia a los agentes antimicrobianos, sobre los patógenos de los seres humanos y demás patógenos, ya que la resistencia a los antibióticos es una preocupación mundial tanto para la salud pública como para la salud animal a causa del uso de los citados agentes en medicina humana y veterinaria (OIE, 2018). Por ello, es muy importante llevar a cabo la utilización sensata y moderada de los antibióticos de importancia crucial (Gil y Claver, 2017).

La colistina es un antibiótico que recientemente ha adquirido gran interés debido a que se ha convertido de suma importancia a la hora de tratar en el ámbito hospitalario, algunas infecciones causadas por bacterias Gram negativas. La aparición de bacterias multirresistentes, ha causado que haya escasas opciones terapéuticas, siendo la colistina una de las pocas opciones para hacer frente a estas infecciones.

A raíz de ello, se han tomado medidas para hacer frente a la problemática de la antibiorresistencia y con el fin de preservar la eficacia de la colistina, se han establecido restricciones respecto a su uso en sanidad animal y así poder evitar que los humanos sean resistentes a dicho antibiótico.

3.2. Objetivos

En este trabajo se pretende, por un lado, comprender la problemática que existe en torno a los antibióticos en cuanto a su uso y resistencia y las medidas que se están tomando para hacer frente a esta cuestión.

Por otro lado, se quiere analizar concretamente la resistencia que existe hacia la colistina en la producción porcina. Se ha descubierto recientemente el mecanismo por el cual las bacterias resisten a la acción de dicho antibiótico, el cual se debe principalmente al gen *mcr-1* y mediante un metaanálisis, se analizará este fenómeno.

4. Metodología

Se ha realizado una revisión bibliográfica sistemática y un metaanálisis mediante la revisión de artículos científicos a partir de una búsqueda relacionada con el tema del trabajo de acuerdo con las directrices de la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*) (Prisma, 2015).

La búsqueda bibliográfica se ha realizado fundamentalmente utilizando la base de datos Web of Science, utilizando operadores booleanos y que incluirán, entre otros, los siguientes términos: *swine*, *colistine* y *resistance*.

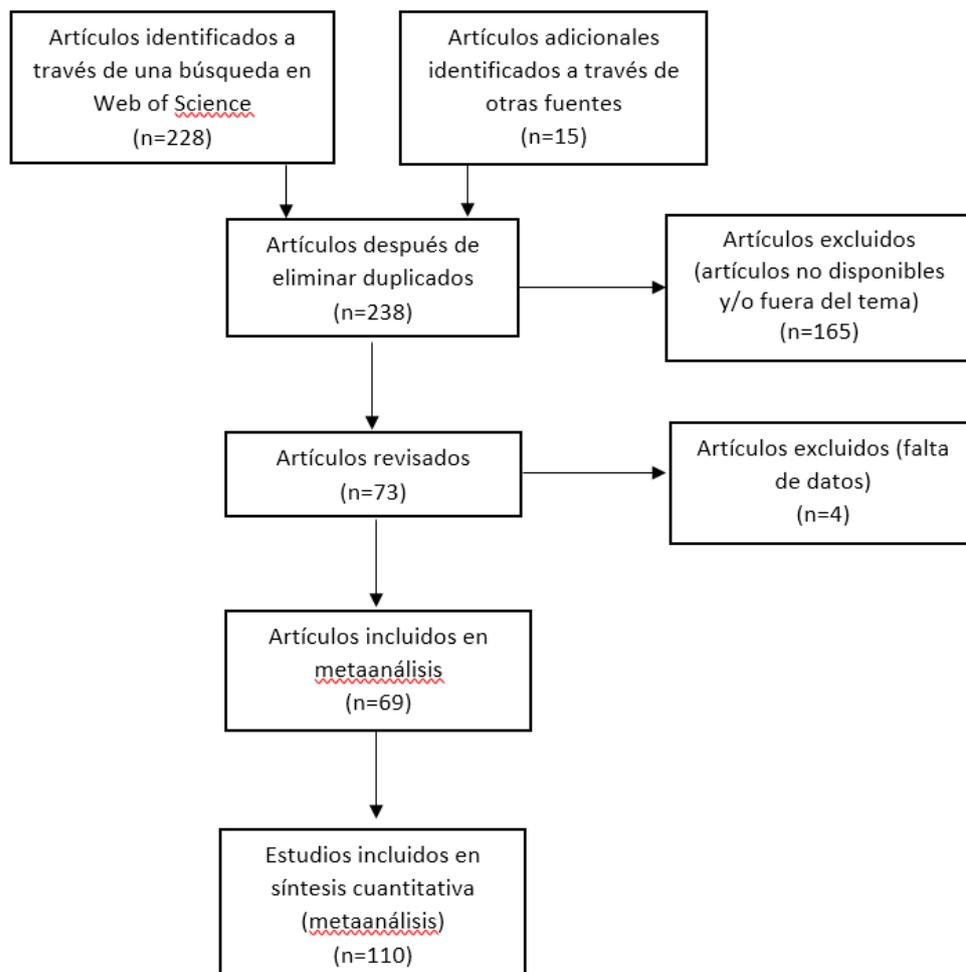
Como resultado de dicha búsqueda se han encontrado un total de 238 referencias, y una vez analizadas se han seleccionado finalmente 69 que corresponden a un total de 110 estudios ya que algunos artículos daban información de más de una población y/o bacteria (Figura 6).

En los estudios de las referencias seleccionadas (incluidas en la bibliografía) se han obtenido los datos correspondientes al tamaño de la muestra y al número de aislamientos resistentes a colistina mediante métodos bacteriológicos (antibiograma) y/o moleculares (PCR).

A partir de estos datos se han calculado medianas ponderadas de resistencias fenotípica y genotípica (por gen *mcr-1*), estratificando por periodos, especies bacterianas y tipo de muestra. La normalidad de los datos se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la comparación entre categorías se hizo con la prueba U de Mann-Whitney cuando eran dos categorías y la prueba de Kruskal-Wallis cuando se compararon tres o más categorías.

Los análisis se han realizado con SPSS 19.0 para Windows, y se fijó el nivel de significación en 0,05.

Figura 6. Esquema de selección de estudios incluidos en el metaanálisis.



5. Resultados y discusión

En los 69 artículos seleccionados se ha descrito la existencia de resistencias a colistina en los siguientes países: Europa (Alemania, Bélgica, Dinamarca, España, Francia, Hungría, Italia, Polonia, Portugal, Reino Unido y Serbia), América (Brasil, Canadá, Estados Unidos y Venezuela) y Asia (Camboya, China, Corea del Sur, Japón, Malasia, Nepal, Taiwan y Vietnam).

Al analizar la resistencia fenotípica y genotípica en general (sin tener en cuenta la especie de bacteria aislada) en dos períodos (Tabla 1), se han obtenido los resultados que se comentarán a continuación. En el primero periodo, en el 75% de los casos hay menos 4,48% de cepas resistentes a la colistina; sin embargo, en el segundo periodo, en el 75% de los casos las cepas resistentes incrementan hasta un 24,44% por lo que aparentemente, la resistencia a este antibiótico aumenta entre la primera y segunda década. En cuanto a la resistencia genotípica, en el 75% de los casos, la presencia del gen *mcr-1* pasa de un 0,99% en el primer período a un 29,43% en el segundo período por lo que se puede concluir que la presencia de dicho gen incrementa. Por todo ello, se puede concluir que en el período 2010-2019 la resistencia a la colistina ha aumentado.

Tabla 1. Resistencias según periodo

Resistencia	Periodo	n	min	Q1	Q2	Q3	Max	p
Colistina	2000-2009	9234	0,00%	1,86%	1,86%	4,48%	100,00%	<0,001
	2010-2019	18.449	0,00%	2,57%	10,15%	24,44%	97,53%	
<i>mcr-1</i>	2000-2009	10.869	0,00%	0,96%	0,97%	0,99%	100,00%	<0,001
	2010-2019	12.831	0,00%	1,45%	9,86%	29,43%	97,53%	

Por otro lado, se ha comparado la resistencia de *E. coli*, *Salmonella*, enterobacterias y *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus parasuis*, *Streptococcus suis* y *Pasteurella multocida* que han sido incluidas en la categoría “otros” (Tabla 2). Al observar la mediana, *E. coli* es la bacteria que presenta mayor resistencia a la colistina y *Salmonella* la que menor. En cambio, el gen *mcr-1* aparece con más frecuencia en las bacterias incluidas en la categoría otros y en el caso de *Salmonella*, hay más genes de resistencia que resistencia a la colistina. Esto significa que *E. coli* además del gen *mcr-1*, tendrá otros genes de resistencia debido a que fenotípicamente presenta un 7,07% de resistencia y genotípicamente sólo 1,45%. No obstante, en las otras bacterias la resistencia se debe fundamentalmente a dicho gen. Con estos resultados, puede deducirse que en *E. coli* es dónde más resistencia fenotípica se ha observado y sin embargo, genotípicamente se ha observado más en otras bacterias.

Tabla 2. Resistencias según bacteria

Resistencia	Bacteria	n	min	Q1	Q2	Q3	Max	p
Colistina	<i>E. coli</i>	27.060	0,00%	1,85%	7,07%	24,30%	100,00%	<0,001
	Enterobacterias	4.719	0,98%	1,86%	1,86%	1,86%	80,00%	
	Otros	670	0,00%	0,93%	3,92%	15,74%	100,00%	
	<i>Salmonella</i>	961	0,00%	0,34%	0,34%	1,54%	21,00%	
<i>mcr-1</i>	<i>E. coli</i>	18.640	0,34%	0,96%	1,45%	16,09%	88,61%	<0,001
	Enterobacterias	5.105	0,98%	0,99%	0,99%	0,99%	82,89%	
	Otros	148	2,94%	2,94%	2,94%	6,52%	6,52%	
	<i>Salmonella</i>	511	0,81%	0,81%	0,81%	14,79%	14,79%	

Por último, se ha estudiado la resistencia fenotípica y genotípica según el tipo de muestra (Tabla 3). La categoría denominada “ambas” incluye las muestras combinadas de órganos y muestras fecales, la cual presenta tanto fenotípicamente como genotípicamente la mayor resistencia. Este hecho puede deberse a que estas muestras proceden de animales clínicamente enfermos los cuales han sido tratados con antibióticos.

Tabla 3. Resistencias según tipo de muestra

Resistencia	Muestra	n	min	Q1	Q2	Q3	Max	p
Colistina	Ambas	4.243	0,00%	10,15%	10,15%	10,15%	97,53%	<0,001
	Fecales	17.173	0,34%	0,53%	2,57%	24,44%	97,00%	
	Órganos	8.022	0,00%	1,86%	1,86%	1,86%	100,00%	
	Sin definir	3.972	0,00%	4,48%	4,48%	20,00%	100,00%	
<i>mcr-1</i>	Ambas	3.369	6,52%	29,43%	71,64%	79,23%	88,61%	<0,001
	Fecales	11.370	0,34%	1,45%	2,94%	25,57%	90,74%	
	Órganos	8.156	0,81%	0,96%	0,96%	0,96%	72,55%	
	Sin definir	3.521	0,97%	0,97%	0,97%	1,10%	13,16%	

6. Conclusiones/Conclusions

6.1. Conclusiones

1. A raíz del uso generalizado e inadecuado de los antibióticos tanto en salud humana como en sanidad animal durante décadas, se ha producido un inconcebible incremento de las bacterias multirresistentes por lo que los medicamentos de los que disponemos hoy en día cada vez resultan menos eficaces.
2. El concepto *One Health* cobra importancia pues un enfoque multidisciplinar resulta indispensable para abordar la problemática actual.
3. Este hecho ha sido objeto de múltiples programas de control para hacer frente a dicha problemática mediante el uso prudente y la reducción el consumo de los antibióticos.
4. La colistina se ha convertido de suma importancia para el tratamiento de ciertas infecciones causadas por bacterias Gram negativas debido a que es una de las escasas opciones terapéuticas frente a dichas infecciones.
5. Se ha constatado un incremento de la resistencia en la segunda década del siglo XXI especialmente en *E. coli* aislado de muestras fecales.

6.2. Conclusions

1. As a result of the widespread and inadequate use of antibiotics in both human and animal health for decades, there has been an inconceivable increase in multi-resistant bacteria, making the medicines available today increasingly ineffective.
2. Nowadays, the One Health concept results more important because a multidisciplinary approach is essential to address the current problems.
3. This fact has been the subject of multiple control programs to address this problem through the prudent use and reduction of antibiotic consumption.
4. Colistin has become very important for the treatment of certain infections caused by Gram-negative bacteria because it is one of the few therapeutic options against such infections.
5. An increment of colistin-resistance has been observed in the second decade of XXI century, especially in *E. coli* in faecal specimens.

7. Valoración personal

La realización de este trabajo me ha permitido obtener una visión general de la problemática actual en cuanto a la resistencia antimicrobiana, además de conocer más específicamente la importancia de la colistina en salud humana y animal.

Asimismo, este trabajo me ha sido útil para, por un lado, aprender cómo se hace un metaanálisis, y por otro lado, mejorar mi capacidad de búsqueda de artículos académicos, estudios científicos o páginas web de interés así como mejorar mi capacidad para seleccionar la información.

8. Bibliografía

AbuOun, M., Stubberfield, E.J., Duggett, N.A., Kirchner, M., Dormer, L., Nunez-Garcia, J., et al. (2017). “*mcr-1* and *mcr-2* variant genes identified in *Moraxella* species isolated from pigs in Great Britain from 2014 to 2015”. *Journal of Antimicrobials and Chemotherapy*, 72(10), pp. 2745-2749. DOI: 10.1093/jac/dkx286

AbuOun, M., Stubberfield, E.J., Duggett, N.A., Kirchner, M., Dormer, L., Nunez-Garcia, J., et al. (2018). “*mcr-1* and *mcr-2* (*mcr-6.1*) variant genes identified in *Moraxella* species isolated from pigs in Great Britain from 2014 to 2015”. *Journal of Antimicrobials and Chemotherapy*, 73(10), pp. 2904. DOI: 10.1093/jac/dky272

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2019). **Jornada del Día Europeo para el Uso Prudente de los antibióticos**. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/eventos-aemps/jornada-del-dia-europeo-para-el-uso-prudente-de-los-antibioticos-2019/> [Consultado 02-10-2020].

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2020). **Plan Nacional Resistencia Antibióticos**. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.resistenciaantibioticos.es/es/sumate-al-pran> [Consultado 06-05-2020].

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2017). **Primer Informe Programa Reduce Colistina**. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Disponible en: http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/content_images/primer_informe_programa_reduce_colistina.pdf [Consultado 11-02-2020].

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2018a). **Plan Nacional Resistencia Antibióticos. Informe JIACRA España. Primer análisis integrado del consumo de antibióticos y su relación con la aparición de resistencia**. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Disponible en: http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/informe_jiacra-espana.pdf?file=1&type=node&id=410&force=0 [Consultado 11-02-2020].

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2018b). **Plan Nacional Resistencia Antibióticos. Categorización de antibióticos en veterinaria**. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: http://www.resistenciaantibioticos.es/es/system/files/field/files/categorizacion_de_antibioticos_en_veterinaria_0.pdf?file=1&type=node&id=358&force=0 [Consultado 11-02-2020].

Alba, P., Leekitcharoenphon, P., Franco, A., Feltrin, F., Lanzano, A., Caprioli, A., et al. (2018). "Molecular Epidemiology of *mcr*-Encoded Colistin Resistance in Enterobacteriaceae From Food-Producing Animals in Italy Revealed Through the EU Harmonized Antimicrobial Resistance Monitoring". **Frontiers in Microbiology**, 9 (1217). DOI: 10.3389/fmicb.2018.01217

Anjum, M.F., Duggett, N.A., AbuOun, M., Randall, L., Nunez-Garcia, J., Ellis, R., et al. (2016). "Colistin resistance in *Salmonella* and *Escherichia coli* isolates from a pig farm in Great Britain". **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 71(8), pp.2306-2313. DOI: 10.1093/jac/dkw149

Astorga M., Rafael J., Salaberria, A. E., Maldonado Garcia, A., Valdezate J.S., Carbonero M.A., Aladueña, A., et al. (2007). "Surveillance and antimicrobial resistance of *Salmonella* strains isolated from slaughtered pigs in Spain". **Journal of Food Protection**, 70(6), pp.1502-1506. DOI: 10.4315/0362-028X-70.6.1502

Atterby, C., Osbjør, K., Tepper, V., Rajala, E., Hernandez, J., Seng, S., et al. (2019). "Carriage of carbapenemase- and extended-spectrum cephalosporinase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in humans and livestock in rural Cambodia; gender and age differences and detection of bla(OXA-48)in humans". **Zoonoses and Public Health**, 66(6), pp.603-617. DOI: 10.1111/zph.12612

Bai, L., Hurley, D., Li, J., Meng, Q., Wang, J., Fanning, S., et al. (2016). "Characterisation of multidrug-resistant Shiga toxin-producing *Escherichia coli* cultured from pigs in China: co-occurrence of extended-spectrum beta-lactamase- and *mcr-1*-encoding genes on plasmids". **International Journal of Antimicrobial Agents**, 48(4), pp.445-448. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.06.021

Belloc, C., Lam, D.N. y Laval, A. (2008). "Low occurrence of colistin-resistant *Escherichia coli* in faecal content of pigs in French commercial herds". **Revue de Médecine Veterinaire**, 159(12), pp.634-637. ISSN: 0035-1555

Borowiak, M., Fischer, J., Hammerl, J.A., Hendriksen, R.S., Szabo, I., y Malorny, B. (2017). "Identification of a novel transposon-associated phosphoethanolamine transferase gene, *mcr-5*, conferring colistin resistance in d-tartrate fermenting *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar

- Paratyphi B". *Journal of Antimicrobials and Chemotherapy*, 72(12), pp. 3317-3324. DOI: 10.1093/jac/dkx327
- Brauer, A., Telling, K., Laht, M., Kalmus, P., Lutsar, I., Remm, M., et al. (2016). "Plasmid with Colistin Resistance Gene *mcr-1* in Extended-Spectrum-beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae isolated from food animals and its public health implication: A review". *Journal of Advances Veterinary and Animal Research*, 5(1), pp.1-11. DOI: 10.1128/AAC.00443-16
- Bregante, M.A. y San Andrés, M.I. (2004). *Anfenicoles/fenicoles. Farmacología y terapéutica*. Portal Farma Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2004/5/20/19252.pdf> [Consultado 11-02-2020].
- Brisola, M.C., Crecencio, R.B., Bitner, D.S., Frigo, A., Rampazzo, L., Stefani, L., et al. (2019). "Escherichia coli used as a biomarker of antimicrobial resistance in pig farms of Southern Brazil". *Science of the Total Environment*, 647, pp. 362-368. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.07.438
- Cabello, F.C., Tomova, A., Ivanova, L., Godfrey, H.P. y Bush, K. (2017). "Aquaculture and mcr colistin resistance determinants". *mBio*, 8(5), pp. e01229-17. DOI: 10.1128/mBio.01229-17
- Carattoli, A., Villa, L., Feudi, C., Curcio, L., Orsini, S., Luppi, A., Pezzotti, G. y Magistrali, C.F. (2017). "Novel plasmid-mediated colistin resistance mcr-4 gene in *Salmonella* and *Escherichia coli*, Italy 2013, Spain and Belgium, 2015 to 2016". *Euro Surveillance*, 22(31), pp. 30589. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.31.30589
- Carroll, L.M., Gaballa, A., Guldemann, C., Sullivan, G., Henderson, L.O. y Wiedmann, M. (2019). "Identification of novel mobilized colistin resistance gene *mcr-9* in a multidrug-resistant, colistin-susceptible *Salmonella enterica* serotype typhimurium isolate". *mBio*, 10(3), pp. e00853-19. DOI: 10.1128/mBio.00853-19.
- Chao Nguyen, V., Zhang, L., Tam Vu T.T., Hoang, H., Ngoc, T., Huang, Q., et al. (2002). "Association between the Phenotypes and Genotypes of Antimicrobial Resistance in *Haemophilus parasuis* Isolates from Swine in Quang Binh and Thua Thien Hue Provinces, Vietnam". *Engineering*, 6(1), pp. 40-48. DOI: 10.1016/j.eng.2019.10.014
- CIMAVET. (2018a). "Medicamentos Veterinarios". *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario*. Disponible en: <https://cimavet.aemps.es/cimavet/publico/lista.html> [Consultado 12-02-2020].
- CIMAVET. (2018b). "Etiqueta-prospecto. Apsasol colistina 22.500.000 ui/g polvo para administración en agua de bebida". *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario*. Disponible en: https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/p/2435+ESP/P_2435+ESP.pdf [Consultado 12-02-2020].

- CIMAVET. (2018c). “Resumen de las características del producto”. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario**. Disponible en: https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/ft/3525+ESP/FT_3525+ESP.pdf [Consultado 12-02-2020].
- CIMAVET. (2018d). “Prospecto: colimicina 635.000 ui/ml solución inyectable”. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario**. Disponible en: https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/p/855+ESP/P_855+ESP.pdf [Consultado 12-02-2020].
- CIMAVET. (2018e). “Prospecto: Eupenplus suspensión inyectable”. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitario**. Disponible en: https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/p/2575+ESP/P_2575+ESP.pdf [Consultado 12-02-2020].
- Clemente, L., Manageiro, V., Correia, I., Amaro, A., Albuquerque T., Themudo, P., et al. (2019). “Revealing mcr-1-positive ESBL-producing *Escherichia coli* strains among *Enterobacteriaceae* from food-producing animals (bovine, swine and poultry) and meat (bovine and swine), Portugal, 2010-2015”. **International Journal of Food Microbiology**, 296, pp. 37-42. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2019.02.006
- Costa, M.M., Drescher, G., Maboni, F., Weber, W.W., Schrank, A., Vainstein, M.H., et al. (2010). “Virulence factors, antimicrobial resistance, and plasmid content of *Escherichia coli* isolated in swine commercial farms”. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia**, 62(1), pp. 30-36. DOI: 10.1590/S0102-09352010000100004
- Curcio, L., Luppi, A., Bonilauri, P., Gherpelli, Y., Pezzotti, G., Persciaroli, M., et al. (2017). “Detection of the colistin resistance gene *mcr-1* in pathogenic *Escherichia coli* from pigs affected by post-weaning diarrhoea in Italy”. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, 10, pp. 80-83. DOI: 10.1016/j.jgar.2017.03.014
- Cutler, R., Gleeson, B., Page, S., Norris, J. y Browning, G. (2020). “Antimicrobial prescribing guidelines for pigs”. **Australian Veterinary Journal**, 98(4), pp. 105-134. DOI: 10.1111/avj.12940
- Daza Pérez, R. M. (1998). “Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria”. **Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud**, 22 (3), pp. 57-67. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/bacterias.pdf> [Consultado 29-04-2020].
- de Jong, A., Bywater, R., Butty, P., Deroover, E., Godinho, K., Klein, U., et al. (2009). “A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals”. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 63(4), pp. 733-744. DOI: 10.1093/jac/dkp012

- Delannoy, S., Le Devendec, L., Jouy, E., Fach, P., Drider, D. y Kempf, I. (2007). "Characterization of Colistin-Resistant *Escherichia coli* Isolated from Diseased Pigs in France". **Frontiers in Microbiology**, 8(2278). DOI: 10.3389/fmicb.2017.02278
- Delgado-Blas, J.F., Ovejero, C.M., Abadia-Patino, L. y Gonzalez-Zorn, B. (2016). "Coexistence of *mcr-1* and *bla*(NDM-1) in *Escherichia coli* from Venezuela". **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 60(10), pp. 6356-6358. DOI: 10.1128/AAC.01319-16
- Diario Veterinario. (2019). "España reduce el uso de colistina en ganado porcino en un 97% en 3 años". **Diario Veterinario**, 3 de julio. Disponible en: <https://www.diarioveterinario.com/t/1471186/espana-reduce-colistina-ganado-porcino-97-3-anos> [Consultado 16-06-2020].
- Do, K., Park, H., Byun, J. y Lee, W. (2020). "Virulence and antimicrobial resistance profiles of *Escherichia coli* encoding *mcr* gene from diarrhoeic weaned piglets in Korea during 2007-2016". **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, 20, pp. 324-327. DOI: 10.1016/j.jgar.2019.09.010
- Dohne, S., Merle, R., Altrock, A.V., Waldmann, K.H., Verspohl, J., Grüning, P., Hamedy, A. y Kreienbrock, L. (2012). "Antibiotic Susceptibility of *Salmonella*, *Campylobacter coli*, and *Campylobacter jejuni* Isolated from Northern German Fattening Pigs". **Journal of Food Protection**, 75(10), pp. 1839-1845. DOI: 10.4315/0362-028X.JFP-12-051
- Duggett, N.A., Randall, L.P., Horton, R.A., Lemma, F., Kirchner, M., Nunez-Garcia, J., et al. (2018). "Molecular epidemiology of isolates with multiple *mcr* plasmids from a pig farm in Great Britain: the effects of colistin withdrawal in the short and long term". **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 73(11), pp. 3025-3033. DOI: 10.1093/jac/dky292
- Duggett, N.A., Sayers, E., AbuOun, M., Ellis, R. J., Nunez-Garcia, J., Randall, L., et al. (2017). "Occurrence and characterization of *mcr-1*-harbouring *Escherichia coli* isolated from pigs in Great Britain from 2013 to 2015". **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 72(3), pp. 691-695. DOI: 10.1093/jac/dkw477
- El Garch, F., de Jong, A., Bertrand, X., Hocquet, D. y Sauget, M. (2018). "*mcr-1*-like detection in commensal *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. from food-producing animals at slaughter in Europe". **Veterinary Microbiology**, 213, pp. 42-46. DOI: 10.1016/j.vetmic.2017.11.014
- El Garch, F., Sauget, M., Hocquet, D., LeChaudee, D., Woehrlé, F. y Bertrand, X. (2017). "*mcr-1* is borne by highly diverse *Escherichia coli* isolates since 2004 in food-producing animals in Europe". **Clinical Microbiology and Infection**, 23(1). DOI: 10.1016/j.cmi.2016.08.033
- Falgenhauer, L., Waezsada, S., Yao, Y., Imirzalioglu, C., Käsbohrer, A., Roesler, U. et al. (2016). "Colistin resistance gene *mcr-1* in extended-spectrum β lactamase-producing and carbapenemase-

- producing Gram-negative bacteria in Germany”. *The Lancet*, 16 (3), pp. 282-283. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00009-8
- Fournier, C., Aires-de-Sousa, M., Nordmann, P. y Poirel, F. (2020). “Occurrence of CTX-M-15-and MCR-1-producing Enterobacterales in pigs in Portugal: Evidence of direct links with antibiotic selective pressure”. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(2). DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.09.006
- García, V., García-Menino, I., Mora, A., Flament-Simon, S.C., Díaz-Jiménez, D., Blanco, J.E., et al. (2018). “Co-occurrence of *mcr-1*, *mcr-4* and *mcr-5* genes in multidrug-resistant ST10 Enterotoxigenic and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Spain (2006-2017)”. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 52(1), pp. 104-108. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.03.022
- García-Feliz, C., Collazos, J.A., Carvajal, A., Herrera, S., Echeita, M.A. y Rubio, P. (2008). “Antimicrobial resistance of *Salmonella enterica* isolates from apparently healthy and clinically ill finishing pigs in Spain”. *Zoonoses and Public Health*, 55(4), pp. 195-205. DOI: 10.1111/j.1863-2378.2008.01110.x
- García-Menino, I., García, V., Mora, A., Díaz-Jiménez, D., Flament-Simon, S.C., Alonso, M.P., et al. (2018). “Swine Enteric Colibacillosis in Spain: Pathogenic Potential of *mcr-1* ST10 and ST131 *E. coli* Isolates”. *Frontiers in Microbiology*, 9(2659). DOI: 10.3389/fmicb.2018.02659
- Ghimire, L., Singh, D.K., Basnet, H.B., Bhattarai, R.K., Dhakal, S. y Sharma, B. (2014). “Prevalence, antibiogram and risk factors of thermophilic *Campylobacter* spp. in dressed porcine carcass of Chitwan, Nepal”. *BMC Microbiology*, 14(85). DOI: 10.1186/1471-2180-14-85
- Gil, R. y Claver, M. (2017). “¿Cómo afrontar el reto de las resistencias antimicrobianas en el sector porcino?”. *Porcino Info*. Disponible en: <https://porcino.info/afrontar-reto-resistencias-antimicrobianas/> [Consultado 27-10-2019].
- Habrún, B., Kompes, G., Cvetnic, Z., Spicic, S., Benic, M. y Mitak M. (2010). “Antimicrobial sensitivity of *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Pasteurella multocida*, *Streptococcus suis* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolated from diagnostic samples from large pig breeding farms in Croatia”. *Veterinarski Arhiv*, 80(5), pp. 571-583.
- Habrún, B., Stojanovic, D., Kompes, G. y Benic, M. (2011). “Antimicrobial susceptibility of enterotoxigenic strains of *Escherichia coli* isolated from weaned pigs in Croatia”. *Acta Veterinaria-Beograd*, 61(5-6), pp. 585-590. DOI: 10.2298/AVB1106585H
- Hallenberg, G.S., Borjesson, S., Sokerya, S., Sothyra, T. y Magusson, U. (2019). “Detection of mcr-Mediated Colistin Resistance in *Escherichia coli* Isolates from Pigs in Small-Scale Farms in Cambodia”. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(3). DOI: 10.1128/AAC.02241-18

- Han, D., Choi, C., Kim, J., Cho, W.S., Chun, H.K., Ha, S.K., et al. (2002). "Anti-microbial susceptibility for east1 (+) *Escherichia coli* isolated from diarrheic pigs in Korea". **Journal of Veterinary Medicine Series B-Infectious Diseases and Veterinary Public Health**, 49(7), pp. 346-348. DOI: 10.1046/j.1439-0450.2002.00577.x
- Harada, K., Asai, T., Kojima, A., Oda, C., Ishihara, K. y Takahashi, T. (2005). "Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs in Japan". **Journal of Veterinary Medical Science**, 67(10), pp. 999-1003. DOI: 10.1292/jvms.67.999
- Hauser, A.R. (2007). **Antibiotic basics for clinicians**. (2ª ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Hernández Torres, A., García Vázquez, E., Yagüe, G. y Gómez Gómez, J. (2010). "*Acinetobacter baumannii* multirresistente: situación clínica actual y nuevas perspectivas". **Revista Española de Quimioterapia**, 23(1), pp 12-19. Disponible en: <https://seq.es/seq/0214-3429/23/1/hernandez.pdf> [Consultado 19-10-2019].
- Hille, K., Roschanski, N., Ruddat, I., Woydt, J., Hartmann, M., Rösler, U., et al. (2018). "Investigation of potential risk factors for the occurrence of *Escherichia coli* isolates from German fattening pig farms harbouring the *mcr-1* colistin-resistance gene". **International Journal of Antimicrobial Agents**, 51(2), pp. 177-180. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.08.007
- Holmer, I., Salomonsen, C.M., Jorsal, S.E., Astrup, L.B., Jensen, V.F., Borck Hog, B., et al. (2019). "Antibiotic resistance in porcine pathogenic bacteria and relation to antibiotic usage". **BMC Veterinary Research**, 15(1). DOI: 10.1186/s12917-019-2162-8
- Huang, X., Yu, L., Chen, X., Zhi, C., Yao, X., Liu, Y., et al. (2017). "High Prevalence of Colistin Resistance and *mcr-1* Gene in *Escherichia coli* Isolated from Food Animals in China". **Frontiers in Microbiology**, 8(562). DOI: 10.3389/fmicb.2017.00562
- Irrgang, A., Roschanski, N., Tenhagen, B., Grobbel, M., Skladnikiewicz-Ziemer, T., Thomas, K., et al. (2016). "Prevalence of *mcr-1* in *E. coli* from Livestock and Food in Germany, 2010-2015". **PLoS One**, 11(7). DOI: 10.1371/journal.pone.0159863
- Kawanishi, M., Abo, H., Ozawa, M., Uchiyama, M., Shirakawa, T., Suzuki, S., et al. (2017). "Prevalence of Colistin Resistance Gene *mcr-1* and Absence of *mcr-2* in *Escherichia coli* Isolated from Healthy Food-Producing Animals in Japan". **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 61(1). DOI: 10.1128/AAC.02057-16
- Kempf, I., Fleury, M.A., Drider, D., Bruneau, M., Sanders, P., Chauvin, C., et al. (2013) "What do we know about resistance to colistin in Enterobacteriaceae in avian and pig production in Europe?".

- International Journal of Antimicrobial Agents*, 42(5), pp. 379-383. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.06.012.
- Kempf, I., Jouy, E. y Chauvin, C. (2016). "Colistin use and colistin resistance in bacteria from animals". *International Journal of Antimicrobial Agents*, 48(6), pp. 598-606. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.09.016.
- Kieffer, N., Aires-de-Sousa, M., Nordmann, P. y Poirel, L. (2017). "High Rate of MCR-1-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* among Pigs, Portugal". *Emerging Infectious Diseases*, 23(12), pp. 2023-2029. DOI: 10.3201/eid2312.170883
- Kieffer, N., Nordmann, P., Millemann, Y. y Poirel, L. (2019). "Functional Characterization of a Miniature Inverted Transposable Element at the Origin of *mcr-5* Gene Acquisition in *Escherichia coli*". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63(7). DOI: 10.1128/AAC.00559-19
- Lai, C., Lin, Y., Lin, Y. T., Lu, M. C., Shi, Z. Y., Chen, Y. S., et al. (2018). "Clinical characteristics of patients with bacteraemia due to the emergence of *mcr-1*-harbouring *Enterobacteriaceae* in humans and pigs in Taiwan". *International Journal of Antimicrobial Agents*, 52(5), pp. 651-657. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.08.015
- Li, W., Hou, M., Liu, C., Xiong, W. y Zeng, Z. (2019). "Dramatic decrease in colistin resistance in *Escherichia coli* from a typical pig farm following restriction of colistin use in China". *International Journal of Antimicrobial Agents*, 53(5), pp. 707-708. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.03.021
- Li, X., Liu, B., Dong, P., Li, F.L., Yuan, L. y Hu, G.Z. (2018). "The prevalence of *mcr-1* and resistance characteristics of *Escherichia coli* isolates from diseased and healthy pigs". *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 91(1), pp. 63-65. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.12.014
- Liu, Y., Wang, Y., Walsh, T. y Yi, L. (2015). "Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study". *The Lancet*, 16(2), pp 161-168. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7
- Liu, Y.Y., Wang, Y., Walsh, T.R., Yi, L.X., Zhang, R., Spencer, J., et al. (2016). "Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study". *Lancet Infectious Diseases*, 16(2) pp. 161-168. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.
- Lu, X., Zeng, M., Xu, J., Zhou, H., Gu, B., Li, Z., et al. (2019). "Epidemiologic and genomic in sights on *mcr-1*-harbouring *Salmonella* from diarrhoeal outpatients in Shanghai, China, 2006-2016". *EBio Medicine*, 42, pp. 133-144. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.006.

- Luque, S., Grau, S., Berenguer, N., Horcajada, J.P., Sorli, L., Montero, M.M. y Salas, E. (2011). “Luces y sombras en el uso de colistina: falta mucho por conocer”. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29(4), pp. 287-296. DOI: 10.1016/j.eimc.2011.02.003
- Magistrali, C.F., Curcio, L., Luppi, A., Pezzotti, G., Orsini, S., Tofani, S., et al. (2018). “Mobile colistin resistance genes in *Escherichia coli* from pigs affected by colibacillosis”. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 52(5), pp. 744-746. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.08.008
- Meinersmann, R.J., Ladely, S.R., Plumlee, J.R., Cook, K.L. y Tacker, E. (2017). “Prevalence of *mcr-1* in the Cecal Contents of Food Animals in the United States”. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(2). DOI: 10.1128/AAC.02244-16
- Mesonero, S. (2020). “Reducción de antibióticos desde una perspectiva ONE HEALTH”. *PorciNews*. Disponible en: <https://porcino.info/reduccion-antibioticos-desde-perspectiva-one-health/> [Consultado 02-10-2020].
- Miguela-Villoldo, P., Hernandez, M., Moreno, M.A., Rodríguez-Lázaro, D., Quesada, A., Domínguez, L. y Ugarte-Ruiz, M. (2019). “National colistin sales versus colistin resistance in Spanish pig production”. *Research in Veterinary Science*, 123, pp. 141-143. DOI: 10.1016/j.rvsc.2019.01.010
- Migura-García, L., Gonzalez-Lopez, J.J., Martínez-Urtaza, J., Aguirre Sánchez, J.R., Moreno-Mingorance, A., Perez de Rozas, A., et al. (2020). “*mcr-Colistin* Resistance Genes Mobilized by *IncX4*, *InchI2*, and *Incl2* Plasmids in *Escherichia coli* of Pigs and White Stork in Spain”. *Frontiers in Microbiology*, 10(3072). DOI: 10.3389/fmicb.2019.03072
- Mobasser, G., Teh, C.S.J., Ooi, P.T. y Thong, K.L. (2019). “The emergence of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains from swine in Malaysia”. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 17, pp. 227-232. DOI: 10.1016/j.jgar.2018.12.015
- Moennighoff, C., Thomas, N., Nienhaus, F., Hartmann, M., Menrath, A., Merkel, J., et al. (2020). “Phenotypic antimicrobial resistance in *Escherichia coli* strains isolated from swine husbandries in North Western Germany - temporal patterns in samples from laboratory practice from 2006 to 2017”. *BMC Veterinary Research*, 16(1), DOI: 10.1186/s12917-020-2268-z
- Morales, A.S., de Araujo, J.F., de Moura Gomes, V.T., Reis Costa, A.T., Prazeres Rodrigues, D., Porfida Ferreira, T.S., et al. (2012). “Colistin Resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* Strains Isolated from Swine in Brazil”. *Scientific World Journal*, 109795. DOI: 10.1100/2012/109795
- Nguyen V.C., Nguyen T.N., Nguyen H.N., Mai Hoa, N.T., Trung, N.V., Thwaites, G., et al. (2016). “Antimicrobial Consumption in Medicated Feeds in Vietnamese Pig and Poultry Production”. *Ecohealth*, 13(3), pp. 490-498. DOI: 10.1007/s10393-016-1130-z

- Ohsaki, S., Song, J., Kim, J. y Shin, J. (2020). "Increasing prevalence of multidrug-resistant mcr-1-positive *Escherichia coli* isolates from fresh vegetables and healthy food animals in South Korea". ***International Journal of Infectious Diseases***, 92, pp. 53-55. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.12.025
- Olaitan, A.O., Diene, S.M., Kempf, M., Berrazeg, M., Bakour, S., Gupta, S.K., et al. (2014). "Worldwide emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* from healthy humans and patients in Lao PDR, Thailand, Israel, Nigeria and France owing to inactivation of the PhoP/PhoQ regulator mgrB: an epidemiological and molecular study". ***International Journal of Antimicrobial Agents***, 44(6), pp. 500-507. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.07.020.
- One Health Initiative. (2019). ***One Health Initiative will unite human and veterinary medicine*** Disponible en: <https://www.onehealthinitiative.com/> [Consultado 05-11-2019].
- Organización Mundial de la Salud. (2017). ***Lista OMS de Antimicrobianos de Importancia Crítica para la Medicina Humana (Lista OMS de AIC)***. Disponible en: <https://www.who.int/foodsafety/publications/cia2017es.pdf> [Consultado 05-11-2019].
- Organización Mundial de Sanidad Animal. (2018). ***Lista de agentes antimicrobianos importantes para la medicina veterinaria***. Disponible en: https://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/E_OIE_Lista_antimicrobianos_Mayo2018.pdf [Consultado 08-02-2020].
- Peng, Z., Li, X., Hu, Z., Li, Z., Lv, Y., Lei, M., et al. (2019). "Characteristics of Carbapenem-Resistant and Colistin-Resistant *Escherichia coli* Co-Producing NDM-1 and MCR-1 from Pig Farms in China". ***Microorganisms***, 7(11). DOI: 10.3390/microorganisms7110482
- Perri, R., Kolvenbach, B.A. y Corvini, P.F.X. (2020). "Subsistence and complexity of antimicrobial resistance on a community- wide level". ***Environmental Microbiology***, 22(7), pp. 2463-2468. DOI: 10.1111/1462-2920.15018.
- Perrin-Guyomard, A., Bruneau, M., Houee, P., Deleurme, K., Legrandois, P., Poirier, C., et al. (2016). "Prevalence of *mcr-1* in commensal *Escherichia coli* from French livestock, 2007 to 2014". ***Euro Surveillance***, 21(6), pp. 6-8. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.6.30135
- Petrin, S., Patuzzi, I., Di Cesare, A., Tiengo, A., Sette, G., Biancotto, G. et al. (2019). "Evaluation and quantification of antimicrobial residues and antimicrobial resistance genes in two Italian swine farms". ***Environmental Pollution***, 255. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.113183
- Plataforma Tecnológica Española de Sanidad Animal (2019). ***Guía de Uso Responsable de Medicamentos Veterinarios***. Disponible en: http://www.vetresponsable.es/vetresponsable/guias-de-uso-responsable-porespecie-animales/guia-sobre-porcino_3928_340_4074_0_1_in.html [Consultado 11-02-2020].

- Prapasarakul, N., Tummaruk, P., Niyomtum, W., Tripipat, T. y Serichantalergs, O. (2010). "Virulence Genes and Antimicrobial Susceptibilities of Hemolytic and Nonhemolytic *Escherichia coli* Isolated from Post-Weaning Piglets in Central Thailand". *Journal of Veterinary Medical Science*, 72(12), pp. 1603-1608. DOI: 10.1292/jvms.10-0124
- Prescott, J., Baggot, J. y Walker, R. (2002). *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. (3ª ed.) Oxford: Wiley Blackwell.
- PRISMA. (2020). *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*. Disponible en: <http://www.prisma-statement.org/> [Consultado 08-11-2020].
- Puig Peña, Y., Espino Hernández, M. y Leyva Castillo, V. (2011). "Resistencia antimicrobiana en *Salmonella* y *E. coli* aisladas de alimentos: revisión de la literatura". *Panorama Cuba y Salud*, 6(1), pp. 30-38. Disponible en: <http://revpanorama.sld.cu/index.php/panorama/article/view/74> [Consultado 28-04-2020].
- Quesada, A., Concepcion Porrero, M., Tellez, S., Palomo, G., García, M. y Domínguez, L. (2015). "Polymorphism of genes encoding PmrAB in colistin-resistant strains of *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from poultry and swine". *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(1), pp. 71-74. DOI: 10.1093/jac/dku320
- QY Research Medical Research Centre (2019). *Global colistin sulphate market research report 2019*. Disponible en: <https://www.qyresearch.com/index/detail/1069011/global-colistin-sulphate-market> [Consultado 06-08-2020].
- QY Research Medical Research Centre (2020). *The global polymyxin industry report 2015*. Disponible en: <https://www.qyresearch.com/index/detail/1514768/global-polymyxin-industry> [Consultado 06-08-2020].
- Rhouma, M., Thériault, W., Rabhi, N., Duchaine, C., Quessy, S. y Fravallo, P. (2019). "First identification of *mcr-1/mcr-2* genes in the fecal microbiota of Canadian commercial pigs during the growing and finishing period". *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 10, pp.65-67. DOI: 10.2147/VMRR.S202331
- Rosales, R., Rojas, L., Zamora, F., Izquierdo, G., Benavides, C. y González, C. (2018). "El desafío en la dosificación de colistin: actualización de las recomendaciones disponibles". *Revista Chilena de infectología*, 35(2), pp. 105-116. DOI: 10.4067/s0716-10182018000200105.
- Roschanski, N., Falgenhauer, L., Grobbel, M., Guenther, S., Kreienbrock, L., Imirzalioglu, C., et al. (2017). "Retrospective survey of *mcr-1* and *mcr-2* in German pig-fattening farms, 2011-2012". *International Journal of Antimicrobial Agents*, 50(2), pp. 266-271. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.03.007

- Roupe, K.A., Remsberg, C.M., Yanez, J.A. y Davies, N.M. (2006). "Pharmacometrics of stilbenes: segueing towards the clinic". **Current Clinical Pharmacology**, 1(1), pp. 81-101. DOI: 10.2174/157488406775268246.
- Sellyei, B., Varga, Z., Szentesi-Samu, K., Kaszanyitzky, E. y Magyar, T. (2009). "Antimicrobial susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from swine and poultry". **Acta Veterinaria Hungarica**, 57(3), pp. 357-367. DOI: 10.1556/AVet.57.2009.3.2
- Shafiq, M., Huang, J., Rahman, S., Shah, J.M., Chen, L., Gao, Y., et al. (2019). "High incidence of multidrug-resistant *Escherichia coli* coharboring *mcr-1* and *bla*(CTX)-(M-15) recovered from pigs". **Infection and Drug Resistance**, 12, pp. 2135-2149. DOI: 10.2147/IDR.S209473
- Shen, Y., Zhang, R., Schwarz, S., Wu, C., Shen, J., Walsh, T.R. y Wang, Y. (2020). "Farm animals and aquaculture: significant reservoirs of mobile colistina resistance genes". **Environmental Microbiology**, 22(7), pp. 2469-2484. DOI: 10.1111/1462-2920.14961.
- Shen, Y., Zhou, H., Xu, J., Wang, Y., Zhang, Q., Walsh, T.R., et al. (2018). "Anthropogenic and environmental factors associated with high incidence of *mcr-1* carriage in humans across China". **Nature Microbiology**, 3, pp. 1054-1062. DOI: 10.1038/s41564-018-0205-8.
- Shen, Z., Wang, Y., Shen, Y., Shen, J. y Wu, C. (2016). "Early emergence of *mcr-1* in *Escherichia coli* from food producing animals". **Lancet Infectious Disease**, 16(3), pp. 293. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00061-X.
- Strom, G., Boqvist, S., Albihn, A., Fernström, L.L., Andersson, A., Sokerya, S., et al. (2018). "Antimicrobials in small-scale urban pig farming in a lower middle-income country - arbitrary use and high resistance levels". **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, 7(35). DOI: 10.1186/s13756-018-0328-y
- Suárez, C. y Gudiol, F. (2009). "Antibióticos betalactámicos". **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, 27(2), pp. 116-129. DOI: 10.1016/j.eimc.2008.12.001
- Sun, J., Zhang, H., Liu, Y.H. y Feng, Y. (2018). "Towards understanding MCR-like colistin resistance". **Trends in Microbiology**, 26(9), pp. 794-808. DOI: 10.1016/j.tim.2018.02.006.
- Tong, H., Liu, J., Yao, X., Jia, H., Wei, J., Shao, D., et al. (2018). "High carriage rate of *mcr-1* and antimicrobial resistance profiles of *mcr-1*-positive *Escherichia coli* isolates in swine faecal samples collected from eighteen provinces in China". **Veterinary Microbiology**, 225, pp. 53-57. DOI: 10.1016/j.vetmic.2018.09.018
- Vaara, M. (2018). "New polymyxin derivatives that display improved efficacy in animal infection models as compared to polymyxin B and colistin". **Medicinal Research Reviews**, 38(5), pp. 1661-1673. DOI: 10.1002/med.21494.

- Vademecum (2019). **Colistina**. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-colistina-j01xb01> [Consultado 04-11-2019].
- Verkola, M., Pietola, E., Järvinen, A., Lindqvist, K., Kinnunen, P.M. y Heikinheimo, A. (2019). "Low prevalence of zoonotic multidrug-resistant bacteria in veterinarians in a country with prudent use of antimicrobials in animals". **Zoonoses and Public Health**, 66(6), pp.667-678. DOI: 10.1111/zph.12619
- Wang, Q., Li, Z., Lin, J., Wang, X., Deng, X. y Feng, Y. (2016). "Complex dissemination of the diversified *mcr-1* -harbouring plasmids in *Escherichia coli* of different sequence types". **Oncotarget**, 7(50), pp. 82112-82122. DOI: 10.18632/oncotarget.12621
- Wang, X., Wang, Y., Zhou, Y., Li, J., Yin, W., Wang, S., et al. (2018). "Emergence of a novel mobile colistin resistance gene, *mcr-8*, in NDM-producing *Klebsiella pneumoniae*". **Emerging Microbes & Infections**, 7(1), pp. 122. DOI: 10.1038/s41426-018-0124-z.
- Wang, Y., Tian, G.B., Zhang, R., Shen, Y., Tyrrell, J.M., Huang, X., et al. (2017). "Prevalence, risk factors, outcomes, and molecular epidemiology of *mcr-1*-positive *Enterobacteriaceae* in patients and healthy adults from China: an epidemiological and clinical study". **Lancet Infectious Diseases**, 17(4), pp. 390-399. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30527-8.
- Wang, Z., Fu, Y., Schwarz, S., Yin, W., Walsh, T.R., Zhou, Y., et al. (2019). "Genetic environment of colistin resistance genes *mcr-1* and *mcr-3* in *Escherichia coli* from one pig farm in China". **Veterinary Microbiology**, 230, pp. 56-61. DOI: 10.1016/j.vetmic.2019.01.011
- Werth, B. (2018a). "Generalidades sobre los fármacos antibacterianos". **MSD Manuals**. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/generalidades-sobre-los-f%C3%A1rmacos-antibacterianos> [Consultado 04-11-2019].
- Werth, B. (2018b). "Antibióticos polipeptídicos: bacitracina, colistina, polimixina B". **MSD Manuals**. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacterias-y-f%C3%A1rmacos-antibacterianos/antibi%C3%B3ticos-polipept%C3%ADicos-bacitracina,-colistina,-polimixina-b> [Consultado 11-02-2020].
- Wikipedia. (2020). **Colistina** Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Colistina#Reacciones_adversas [Consultado 12-02-2020].
- Wu, R., Yi, L., Yu, L., Wang, J., Liu, Y., Chen, X., et al. (2018). "Fitness Advantage of *mcr-1*-Bearing IncI2 and IncX4 Plasmids in Vitro". **Frontiers in Microbiology**, 9(331). DOI: 10.3389/fmicb.2018.00331
- Xavier, B.B., Lammens, C., Ruhai, R., Kumar-Singh, S., Butaye, P., Goossens, H., y Malhotra-Kumar, S. (2016). "Identification of a novel plasmid-mediated colistin resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia*

- coli*, Belgium, June 2016". **Euro Surveillance**, 21(27), pp. 30280. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.27.30280.
- Yang, Y.Q., Li, Y.X., Lei, C.W., Zhang, A.Y. y Wang, H.N. (2018). "Novel plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-7.1* in *Klebsiella pneumoniae*". **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 73(7), pp. 1791-1795. DOI: 10.1093/jac/dky111.
- Yassin, A.K., Zhang, J., Wang, J., Chen, L., Kelly, P., Butaye, P., et al. (2017). "Identification and characterization of *mcr* mediated colistin resistance in extraintestinal *Escherichia coli* from poultry and livestock in China". **Fems Microbiology Letters**, 364(24). DOI: 10.1093/femsle/fnx242
- Yi, L., Wang, J., Gao, Y., Liu, Y., Doi, Y., Wu, R., et al. (2017). "*mcr-1*-Harboring *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Sequence Type 34 in Pigs, China". **Emerging Infectious Diseases**, 23(2), pp. 291-295. DOI: 10.3201/eid2302.161543
- Yin, W., Li, H., Shen, Y., Liu, Z., Wang, S., Shen, Z., et al. (2017). "Novel plasmid-mediated colistin resistance gene *mcr-3* in *Escherichia coli*". **mBio**, 8(3), pp. e00543-e00517. DOI: 10.1128/mBio.00543-17.
- Zajac, M., Sztromwasser, P., Bortolaia, V., Leekitcharoenphon, P., Cavaco, L., Zietek-Barszcz, A., et al. (2019). "Occurrence and Characterization of *mcr-1*-Positive *Escherichia coli* Isolated From Food-Producing Animals in Poland, 2011-2016". **Frontiers in Microbiology**, 10(1753), pp. 1-14. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01753
- Zhang, J., Chen, L., Wang, J., Yassin, A. K., Butaye, P., Kellu, P., et al. (2018). "Molecular detection of colistin resistance genes (*mcr-1*, *mcr-2* and *mcr-3*) in nasal/oropharyngeal and anal/cloacal swabs from pigs and poultry". **Scientific Reports**, 8(3705). DOI: 10.1038/s41598-018-22084-4
- Zhang, X., Zhang, B., Guo, Y., Wang, J., Zhao, P., Liu, J. y He, K. (2019). "Colistin resistance prevalence in *Escherichia coli* from domestic animals in intensive breeding farms of Jiangsu Province". **International Journal of Food Microbiology**, 291, pp. 87-90. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2018.11.013
- Zhou, Y., Liu, S., Wang, T., Li, H., Tang, S., Wang, J., Wang, Y. y Deng, X. (2018a). "Pterostilbene, a potential MCR-1 inhibitor that enhances the efficacy of polymyxin B". **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 62(4), pp. e02146-e02117. DOI: 10.1128/AAC.02146-17.
- Zhou, Y., Wang, T., Guo, Y., Liu, S., Wang, J., Shen, Y., et al. (2018b). "In vitro/vivo activity of potential MCR-1 inhibitor in combination with colistin againsts *mcr-1*-positive *Klebsiella pneumoniae*". **Frontiers in Microbiology**, 9, pp. 1615. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01615.