

La resistencia a los antimicrobianos y las granjas familiares¹

Antimicrobial resistance and family farms

Investigadores USAL:

Vilte, Daniel A. (daniel.vilte@usal.edu.ar); Mercado, Elsa; Arregui, Matías;
Samartino, Luis E.

Investigadoras externas:

Martínez, Mara; Domínguez, Johana

Alumnas USAL:

Piñero Leañez, Anna Cecilia; Di Tada, Constanza Mariana; Lamela Mitsumori, Magalí

Palabras clave: resistencia a antimicrobianos, colistina, ESBL, pAmpC, animales

Keywords: *antimicrobial resistance, colistin, ESBL, pAmpC, animals*

Resumen

La resistencia a antimicrobianos (RAM) es una verdadera emergencia para la salud pública mundial que frecuentemente deja pocas opciones terapéuticas ante algunas infecciones. Se ha demostrado que los animales de producción y las mascotas son fuente de selección y reservorio de bacterias con distintos niveles de resistencia. En las granjas, el contacto estrecho entre animales de producción alimentaria, mascotas y humanos puede permitir la emergencia y transferencia de bacterias y genes de resistencia. Los animales de granjas familiares todavía no han sido estudiados en ese aspecto.

Abstract

Antimicrobial resistance (AMR) is a true global public health emergency that often leaves few therapeutic options against certain infections. Production animals and pets have been shown to be a source of selection and reservoir for bacteria with different levels of resistance. On farms, close contact between food production animals, pets, and humans can lead to the emergence and transfer of bacteria and resistance genes. Animals from family farms have not yet been studied in this regard.

La resistencia a los antimicrobianos

Se denomina resistencia antimicrobiana (RAM) a la capacidad de los microorganismos de producir mecanismos específicos que les permiten sobrevivir en presencia de sustancias nocivas para su desarrollo (antimicrobianos). Es decir que los productos farmacológicos antimicrobianos, entre los cuales se encuentran los antibióticos, pierden su eficacia en el tratamiento de una enfermedad causada por bacterias (SENASA, n.d.). Por otro lado, la resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno

¹ Este artículo trata un tema que se trabaja actualmente en un Proyecto de investigación USAL (Perfil de resistencia a antimicrobianos y prevalencia de genes de β -lactamasas de espectro extendido [ESBL], β -lactamasas tipo AmpC y resistencia a colistina [mcr-1], en *Escherichia coli* de animales de cría y mascotas de granjas familiares, 80020210100066US) y cuyos resultados preliminares se presentaron en la Primera Jornada Institucional de Investigación USAL 2022: “Ambiente y Sociedad. Objetivos y Desafíos para un desarrollo sostenible”.

natural que constituye un riesgo inherente asociado con cualquier uso de medicación antimicrobiana, y el uso inadecuado de los antimicrobianos puede acelerar este fenómeno.

La aparición y rápida propagación de bacterias patógenas multirresistentes (ausencia de sensibilidad a, al menos, un antibiótico de tres o más familias de antimicrobianos consideradas de utilidad para el tratamiento de las infecciones producidas), con resistencia extendida (ausencia de sensibilidad a, al menos, un antibiótico de todas las familias excepto una o dos) y panresistentes (ausencia de sensibilidad a todos los antibióticos de todas las familias habitualmente utilizadas en el tratamiento de la bacteria considerada), que provocan infecciones que no pueden tratarse con antibióticos de uso común (OPS, 2020; RENAVE, 2016), resulta alarmante. Anualmente, en el mundo mueren miles de personas por enfermedades ocasionadas por bacterias multirresistentes y se estima que el número de decesos podría llegar a 10 millones para el año 2050. Esta situación impulsó a la Asamblea Mundial de la Salud de 2015 a adoptar un Plan de Acción Mundial Sobre la Resistencia a los Antimicrobianos con el objetivo principal de asegurar el tratamiento y la prevención de enfermedades infecciosas con medicamentos de calidad garantizada, seguros y eficaces (OPS, 2020).

Los antimicrobianos y la producción pecuaria

El contexto descripto no constituye un problema solamente para las personas, ya que la RAM también afecta a la salud de los animales. El uso de antimicrobianos en medicina veterinaria es necesario para garantizar la sanidad y el bienestar animal, pero este uso debe ser adecuado y bajo prescripción, por lo que la cooperación del sector veterinario en la lucha contra esta problemática es imprescindible y debe incluir tanto al ámbito público como al privado. Las enfermedades de los animales pueden generar pérdidas de producción, afectan la seguridad alimentaria e impactan en la salud pública, dado que más del 75 % de las enfermedades animales infecciosas son transmisibles al hombre (OPS, 2020).

Dentro de este panorama podemos ver, por un lado, la situación de los animales de producción alimentaria intensiva, en la que muchas veces se realiza un sobreuso o uso incorrecto de antimicrobianos que ocasiona la emergencia de bacterias resistentes, que pueden contaminar la cadena de producción y el ambiente. Incluso, a pesar de algunas restricciones recientes, aún existe el empleo de determinados antimicrobianos en dosis subterapéuticas como promotores de crecimiento en varias especies animales. Esta utilización de antibióticos crea condiciones ideales para el desarrollo y la diseminación de cepas resistentes, que directa o indirectamente llegan a los humanos a través de los alimentos o el contacto directo. El agua y los suelos contaminados por estiércol animal, utilizado como fertilizante, pueden contener bacterias resistentes a antibióticos de uso clínico. Se han identificado relaciones homólogas entre bacterias resistentes aisladas de humanos y de animales, entre las cuales se encuentran los patógenos alimentarios más comunes, como algunos tipos de *Escherichia coli* (*E. coli*), *Salmonella*, diferentes tipos de enterococos y *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA) (Ma, Xu, Tang, Li, & Zhang, 2021).

La utilización de antimicrobianos como promotores de crecimiento se ha restringido o prohibido en diferentes países; en la Unión Europea fueron prohibidos en 2006 (EC, 2005). Tomando el caso de la colistina, un antibiótico que era de amplio uso como promotor de crecimiento en animales, fue prohibido su uso en muchos países, incluyendo Argentina en 2019 (Resolución 22/2019 del Servicio Nacional de Seguridad Agroalimentaria) (SENASA, 2019). Más aún, en 2015, la Resolución conjunta de los Ministerios de Salud y Agricultura, Ganadería y Pesca (No. 834/2015 y 391/2015), adoptando el concepto “Una salud” impulsado por la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), formalizó la Estrategia Argentina para el Control de la Resistencia Antimicrobiana. A través del Programa Nacional de Vigilancia de la RAM en animales de consumo, creado y aprobado mediante la Resolución SENASA 591/2015, se busca como objetivo primario determinar y monitorear de forma sostenida en el tiempo la prevalencia de la resistencia de bacterias comensales y zoonóticas a diferentes antimicrobianos de importancia en salud humana, y así poder evaluar posibles medidas que permitan retrasar o impedir la diseminación de bacterias resistentes y, de esta manera, minimizar su riesgo potencial sobre la salud pública y animal (SENASA, n.d.).

Importancia de las β -lactamasas y la resistencia a colistina en animales

La excesiva dependencia de los agentes antimicrobianos y su uso indebido son el resultado inevitable del acceso casi sin restricciones a este tipo de medicamentos, a pesar de las regulaciones existentes en varios países, incluido el nuestro. Los β -lactámicos se encuentran entre los antibióticos más utilizados en medicina veterinaria y humana. Son relativamente baratos y seguros, con una toxicidad muy baja en comparación con otras clases de medicamentos. La aparición y difusión de bacterias productoras de β -lactamasas con resistencias a las penicilinas y cefalosporinas de nuevas generaciones han reducido los beneficios derivados del uso de β -lactámicos en el tratamiento de enfermedades humanas y animales. La situación de esta familia de antimicrobianos amerita gran preocupación en el mundo. El número de estudios centrados en la epidemiología de las bacterias resistentes, con especial atención en la producción de β -lactamasas de espectro extendido (ESBL, *Extended Spectrum β -lactamases*), β -lactamasa Amp-C plasmídica (pAmpC) y carbapenemasas en *Enterobacteriaceae*, ha aumentado en los últimos años.

Por otro lado, entre 2011 y 2014 se detectó la presencia del gen *mcr-1* de resistencia a colistina en animales, carne cruda y humanos (Ma *et al.*, 2021). Por recomendación de organismos como la Agencia Europea de Medicamentos, se ha agregado la emergencia de *E. coli* resistente a colistina como un tema de preocupación. Se considera que la resistencia a la colistina tiene un alto impacto en la salud pública, particularmente después de la creciente información de resistencia a la colistina transferible codificada por los genes *mcr* (*mobilizable colistin resistance*) en animales productores de alimentos y humanos. Este antibiótico es una de las muy pocas opciones terapéuticas para pacientes infectados con *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemes, y esta resistencia es una indicación de la pérdida adicional de opciones de tratamiento eficaces para las infecciones por bacterias Gram negativas (ECDC [European Centre for Disease Prevention and Control], 2017).

Estos problemas también afectan a los animales de compañía, hay varios reportes de este tipo de bacterias en estos animales, sobre todo en el hemisferio norte (Pomba *et al.*, 2017). La creciente prevalencia de resistencias a ESBL en mascotas afecta el uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación y amenaza el uso futuro de estos antimicrobianos (Rubin & Pitout, 2014), al igual que la presencia de la resistencia a colistina.

En Gram negativos, la producción de ESBL es responsable de los altos niveles de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación (C3G u oximino-cefalosporinas) y cuarta generación (C4G) (cefepime), y monobactamas (aztreonam), aunque no son resistentes a las cefamicinas (cefotaxina, cefotetan), los carbapenemes y las combinaciones de β -lactamámicos más inhibidor (ácido clavulánico o sulbactam). Las infecciones humanas asociadas con ESBL han alcanzado la proporción de una pandemia. La introducción de C3G como ceftiofur en animales de consumo constituye un factor de riesgo (Cavaco, Abatih, Aarestrup, & Guardabassi, 2008; Winokur *et al.*, 2000). Por otra parte, la presencia de β -lactamasas tipo AmpC plasmídicas (pAmpC), que son transferibles y suelen producir muy alto nivel de resistencia a C3G, cefamicinas (cefotaxina), monobactamas y a las combinaciones de β -lactámicos más inhibidor (ácido clavulánico o sulbactam), también es tema de preocupación para la salud pública.

Las ESBL de tipo CTX-M, actualmente con más de 172 variantes, dividida en 5 grupos, se han convertido en la familia predominante dentro de esta categoría. Esta expansión ha venido dada por el éxito en la supervivencia de clones que portan estas enzimas en plásmidos y facilitada por el propio entorno genético donde se las encuentra, que incluye secuencias de inserción, integrones y transposones, fácilmente transmisibles por fenómenos de transferencia horizontal. La propagación horizontal de genes blaCTX-M entre cepas de la misma o diferentes especies de enterobacterias es promovida en gran medida por plásmidos, que a menudo son autoconjugativos y llevan determinantes de resistencia adicionales. Por otra parte, el gen de AmpC plasmídico más común informado en *Enterobacteriaceae*, incluida *E. coli*, es blaCMY-2. Estos hallazgos apuntan hacia un potencial zoonótico para la diseminación de estos determinantes de resistencia.

ESBL, pAmpC y *mcr-1* en nuestro país

La detección de ESBL ocurrió en Argentina a partir del año 1996, en cepas de bacilos Gram negativos aisladas de infecciones humanas (Arduino *et al.*, 2002; Bauernfeind, Stemplinger, Jungwirth, Ernst, & Casellas, 1996; Di Conza, Ayala, Power, Mollerach, & Gutkind, 2002; Power, Galleni, Di Conza, Ayala, & Gutkind, 2005), y se ha detectado la emergencia y/o prevalencia de ESBL tipo CTX-M-2, pAmpC tipo CMY-2 y la carbapenemasa tipo KPC-2 (Pasteran *et al.*, 2008; Radice *et al.*, 2007; Rapoport *et al.*, 2008), como también la resistencia a colistina medida por el gen *mcr-1* (Rapoport *et al.*, 2016). En los estudios realizados en animales se encontró un grado alto de multirresistencias (Dominguez *et al.*, 2021; Luna *et al.*, 2016; Mercado *et al.*, 2004). En el año 2015, se realizó un estudio en INTA que identificó por primera vez en el país una enterobacteria que portaba pAmpC CMY-2 en un animal doméstico (Dominguez, Gutkind, Di Conza, & Mercado, 2015). También se encontraron aislamientos en grandes establecimientos de producción de aves y bovinos con detección de *mcr-1*, β -lactamasas ESBL y pAmpC (Dominguez *et al.*, 2019, 2017; Domínguez, Rabinovitz, Martorelli, Vilte, & Mercado, 2013). En 2019, se detectaron *mcr-1* y ESBL CTX-M en cepas de cerdos (Facone *et al.*, 2019). En mascotas, se ha detectado resistencia a β -lactámicos mediada por ESBL CTX-M-2 o pAmpC CMY-2, junto a la manifestación de *mcr-1*, en aislamientos de *E. coli* (Rumi *et al.*, 2019).

Las granjas familiares

Las granjas, en general, pueden entenderse como un ecosistema conformado por varios nichos que tienden a solaparse: los humanos que trabajan y viven en el lugar, los animales de producción, mascotas y el ambiente. En todos estos distintos nichos existe la posibilidad de encontrar bacterias resistentes a antimicrobianos. Se han realizado estudios que encontraron cepas bacterianas resistentes similares tanto en las personas como en los animales (Acar & Moulin, 2006). En los animales se ha encontrado tanto bacterias comensales como patógenas con resistencia a los antimicrobianos utilizados en esos establecimientos (Acar & Moulin, 2006). El tracto digestivo de los animales es un importante reservorio bacteriano donde se pueden adquirir genes de resistencia y desde donde se pueden diseminar cepas resistentes. Al mismo tiempo, la materia fecal y orina de los animales pueden contener bacterias resistentes y residuos de antibióticos.

La producción animal de alimentos a pequeña escala se practica cada vez más en todo el mundo. La evidencia sugiere que este tipo de producción puede proporcionar a los hogares un medio para reducir la pobreza, la inseguridad alimentaria y mejorar la equidad de género, especialmente en países de ingresos bajos y medianos.

Argentina no escapa de esta tendencia ya que, además de los grandes establecimientos productivos comerciales, existen gran cantidad de establecimientos productivos pequeños o de tipo familiar, que se definen como establecimientos en los cuales la unidad doméstica y la unidad productiva están físicamente integradas y generalmente la familia aporta la fracción predominante de la fuerza de trabajo utilizada en la producción, que se dirige tanto al autoconsumo como al mercado (Catalano, Mosse, & Maggio, 2014). De hecho, los agricultores familiares representan el 65 % del total de los productores agropecuarios. La agricultura familiar es responsable de la producción del 83 % del ganado caprino, el 61 % de pollos parrilleros y el 60 % de los porcinos (INTA, 2017). En este tipo de granjas suelen convivir personas, animales domésticos de producción y animales domésticos de compañía como perros y gatos. También es usual que las mascotas puedan moverse libremente, con acceso al ambiente destinado a la producción y también al ambiente hogareño humano. Debido al estrecho contacto entre mascotas y humanos en los hogares, podría haber un fácil intercambio de bacterias resistentes, así como patógenas, como se ha reportado recientemente (Okpara *et al.*, 2018; Toombs-Ruane *et al.*, 2020). El probable traspaso de bacterias debido al contacto estrecho entre humanos y animales es algo que podría darse en estas condiciones, además del que podría ocurrir entre las mascotas y los animales de producción alimentaria. El intercambio de genes de resistencia entre animales de producción y mascotas y entre humanos y mascotas podría ser así una consecuencia del tipo de organización que caracteriza a los establecimientos familiares.

Como ya se ha mencionado, en nuestro país existe el Programa Nacional de Vigilancia de la RAM en animales de consumo que se encarga de determinar y monitorear la RAM en bacterias comensales y zoonóticas de establecimientos productivos. Pero algunas veces este tipo de controles —necesarios, adecuados y esenciales sin dudas— puede pasar por alto la situación que existe en los pequeños establecimientos familiares, que a su vez son muy heterogéneos en sus características generales (más grandes, más pequeños, mixtos, solo de animales, más o menos agroecológicos, etc.). En nuestro conocimiento, todavía no se ha publicado ningún tipo de información en relación con esta temática en este tipo de granjas y pensamos que sería adecuado comenzar a trabajar en este tema desde nuestro lugar como profesionales e investigadores.

Referencias

- Acar, J. F., & Moulin, G. (2006). Antimicrobial resistance at farm level. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 25(2), 775–792.
- Arduino, S. M., Roy, P. H., Jacoby, G. A., Orman, B. E., Pineiro, S. A., & Centron, D. (2002). bla CTX-M-2 Is Located in an Unusual Class 1 Integron (In35) Which Includes Orf513. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(7), 2303–2306. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.7.2303>
- Bauernfeind, A., Stemplinger, I., Jungwirth, R., Ernst, S., & Casellas, J. (1996). Sequences of Beta-Lactamase Genes Encoding CTX-M-1 (MEN-1) and CTX-M-2 and Relationship of Their Amino Acid Sequences with Those of Other Beta-Lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 40(2), 509–513.
- Catalano, J., Mosse, L., & Maggio, A. (2014). Agricultura familiar en Argentina. Innovación institucional en el INTA. *Cadernos de Ciência & Tecnologia*, 21(2), 265–288.
- Cavaco, L., Abatih, E., Aarestrup, F., & Guardabassi, L. (2008). Selection and persistence of CTX-M-producing *Escherichia coli* in the intestinal flora of pigs treated with amoxicillin, cefotiofur, or cefquinome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(10), 3612–3616. <https://doi.org/10.1128/AAC.00354-08>
- Di Conza, J., Ayala, J. A., Power, P., Mollerach, M., & Gutkind, G. (2002). Novel Class 1 Integron (InS21) Carrying bla CTX-M-2 in *Salmonella enterica* Serovar Infantis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 46(7), 2257–2261. <https://doi.org/10.1128/AAC.46.7.2257>
- Domínguez, J., Faccone, D., Tijet, N., Gomez, S., Corso, A., Fernández-Miyakawa, M. E., & Melano, R. G. (2019). Characterization of *Escherichia coli* carrying mcr-1-plasmids recovered from food animals from Argentina. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9(MAR), 1–5. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00041>
- Domínguez, J., Figueroa Espinosa, R., Redondo, L., Cejas, D., Gutkind, G., Chacana, P., Fernández-Miyakawa, M. (2017). Plasmid-mediated colistin resistance in *Escherichia coli* recovered from healthy poultry. *Revista Argentina de Microbiología*, 49(3), 297–298. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2017.02.001>
- Domínguez, J., Gutkind, G. O., Di Conza, J. A., & Mercado, E. C. (2015). Occurrence of plasmidic AmpC β -lactamase in a *Salmonella* Typhimurium isolate of equine origin: First report of CMY-2 in animals in Argentina. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 3(4), 315–316. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2015.09.006>
- Domínguez, J., Rabinovitz, B. C., Martorelli, L., Vilte, D. A., & Mercado, E. C. (2013). Prevalence and antibiotic resistance pattern of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolated from diarrheic calves in Buenos Aires, Argentina. In *31st World Veterinary Congress (WVC)* (p. P333).
- Domínguez, J., Viñas, M., Herrera, M., Moroni, M., Gutkind, G., Mercado, E., ... Chacana, P. (2021). Molecular characterization and antimicrobial resistance profiles of *Salmonella* Heidelberg isolates from poultry. *Zoonoses and Public Health*, 68(4), 309–315. <https://doi.org/10.1111/zph.12819>
- EC (2005). *European Commission, Ban on Antibiotics as Growth Promoters in Animal Feed Enters into Effect*. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_05_1687, 2005

- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), E. B. P. (European F. S. A. P. on B. H. and C. (EMA C. for M. P. for V. U. (2017). *ECDC, EFSA and EMA Joint Scientific Opinion on a list of outcome indicators as regards surveillance of antimicrobial resistance and antimicrobial consumption in humans and food-producing animals*. *EFSA Journal* (Vol. 15). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.5017>
- Faccone, D., Moredo, F. A., Giacoboni, G. I., Albornoz, E., Alarcón, L., Nievas, V. F., & Corso, A. (2019). Multidrug-resistant *Escherichia coli* harbouring *mcr-1* and *bla* CTX-M genes isolated from swine in Argentina. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, *18*, 160–162. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.03.011>
- INTA (2017). La agricultura familiar produce casi el 80 por ciento de los alimentos. <https://inta.gob.ar/noticias/la-agricultura-familiar-produce-casi-el-80-por-ciento-de-los-alimentos>
- Luna, F., Nacinovich, F., Giacoboni, G., Pantozzi, F., Mestorino, N., Mercado, E., ... Lazovski, J. (2016). Líneas estratégicas para la vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana (RAM) en salud animal y producción agroalimentaria: logros y desafíos para mejorar la salud humana. In *XVII Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología SADI*. Mendoza.
- Ma, F., Xu, S., Tang, Z., Li, Z., & Zhang, L. (2021). Use of antimicrobials in food animals and impact of transmission of antimicrobial resistance on humans. *Biosafety and Health*, *3*(1), 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.bshealth.2020.09.004>
- Mercado, E. C., Gioffré, A., Rodríguez, S. M., Cataldi, A., Irino, K., Elizondo, A. M., ... Méndez, M. A. (2004). Non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolated from diarrhoeic calves in Argentina. *Journal of Veterinary Medicine Series B: Infectious Diseases and Veterinary Public Health*, *51*(2), 82–88. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.2004.00729.x>
- Okpara, E. O., Ojo, O. E., Awoyomi, O. J., Dipeolu, M. A., Oyekunle, M. A., & Schwarz, S. (2018). Antimicrobial usage and presence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in animal-rearing households of selected rural and peri-urban communities. *Veterinary Microbiology*, *218* (October 2017), 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.03.013>
- OPS (2020). Resistencia a los antimicrobianos. <https://www.paho.org/es/panaftosa/resistencia-antimicrobiana-produccion-animal>
- Pasteran, F., Otaegui, L., Guerriero, L., Radice, G., Maggiora, R., Rapoport, M., ... Galas, M. (2008). *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-2, Buenos Aires, Argentina. *Emerging Infectious Diseases*, *14*(7), 9169–9171. <https://doi.org/10.1128/CMR.00037-06>
- Pomba, C., Rantala, M., Greko, C., Baptiste, K. E., Catry, B., van Duijkeren, E., ... Törneke, K. (2017). Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *72*(4), 957–968. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw481>
- Power, P., Galleni, M., Di Conza, J., Ayala, J. A., & Gutkind, G. (2005). Description of In116, the first *bla*CTX-M-2-containing complex class 1 integron found in *Morganella morganii* isolates from Buenos Aires, Argentina. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, (March), 461–465. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh556>
- Radice, M., Cittadini, R., Stortz, M., Ruggiero, M., Gutkind, G., & Vay, C. (2007). Emergence of plasmid-mediated AmpC β -lactamases in ESBL-producing enterobacteria in Buenos Aires, Argentina. In *47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Washington DC.
- Rapoport, M., Faccone, D., Pasteran, F., Ceriana, P., Albornoz, E., Petroni, A., ... Corso, A. (2016). First Description of *mcr-1* -Mediated Colistin Resistance in Human Infections Caused by *Escherichia coli* in Latin America. *Antimicrob Agents Chemother*, *60*(7), 4412–4413. <https://doi.org/10.1128/AAC.00573-16>.Address
- Rapoport, M., Monzani, V., Pasteran, F., Morvay, L., Faccone, D., Petroni, A., & Galas, M. (2008). CMY-2-type plasmid-mediated AmpC Beta-lactamase finally emerging in Argentina. *International Journal OfAntimicrobial Agents*, *31*, 385–387. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.11.009>

- RENAVE (2016). Protocolo General De Vigilancia Y Control De Microorganismos Multirresistentes O De Especial Relevancia Clínico-Epidemiológica. *Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)*, 1–85. http://www.isciii.es/isciii/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-procedimientos/pdf_2016/protocolo-mmr.pdf
- Rubin, J. E., & Pitout, J. D. D. (2014). Extended-spectrum β -lactamase, carbapenemase and AmpC producing Enterobacteriaceae in companion animals. *Veterinary Microbiology*, *170*(1–2), 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.01.017>
- Rumi, M. V., Mas, J., Elena, A., Cerdeira, L., Muñoz, M. E., Lincopan, N., ... Gutkind, G. (2019). Co-occurrence of clinically relevant β -lactamases and MCR-1 encoding genes in *Escherichia coli* from companion animals in Argentina. *Veterinary Microbiology*, *230*(February), 228–234. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.02.006>
- SENASA (n.d.). Resistencia antimicrobiana. Recuperado de [https://www.argentina.gob.ar/senasa/resistencia-antimicrobiana#:~:text=Se denomina resistencia antimicrobiana \(RAM,para su desarrollo \(antimicrobianos\).](https://www.argentina.gob.ar/senasa/resistencia-antimicrobiana#:~:text=Se denomina resistencia antimicrobiana (RAM,para su desarrollo (antimicrobianos).)
- SENASA (2019). Resolución 22/2019. Recuperado de <https://www.argentina.gob.ar/noticias/se-prohibe-el-uso-de-productos-veterinarios-que-contengan-colistina>
- Toombs-Ruane, L. J., Benschop, J., French, N. P., Biggs, P. J., Midwinter, A. C., Marshall, J. C., ... Burgess, S. A. (2020). Carriage of Extended-Spectrum- Beta-Lactamase-and AmpC Beta-Lactamase -Producing *Escherichia coli* Strains from Humans and Pets in the Same Households. *Applied and Environmental Microbiology*, *86*(24), 1–15.
- Winokur, P., Brueggemann, A., DeSalvo, D., Hoffmann, L., Apley, M., Uhlenhopp, E., ... Doern, G. (2000). Animal and human multidrug-resistant, cephalosporin-resistant *Salmonella* isolates expressing a plasmid-mediated CMY-2 AmpC β -lactamase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *44*(10), 2777–2783. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.10.2777-2783.2000>