



La USC se suma a la lucha contra la resistencia de los antibióticos bajo el enfoque One Health

La doctora Azucena Mora nos recuerda la dimensión del problema y presenta los datos de las investigaciones realizadas por su grupo de la Facultad de Veterinaria del Campus Terra de la Universidad de Santiago de Compostela (USC).

LA PANDEMIA "SILENCIOSA"

La COVID-19 lleva más de un año haciendo estragos en todo el mundo. Afortunadamente, el desvelo de muchos investigadores permitió que, en un tiempo récord, se desarrollasen las armas de combate precisas en forma de vacunas. Pero esta pandemia nos dejará muchas ausencias y muchas secuelas, como las derivadas del eclipse temporal del mayor desafío sanitario al que se enfrenta actualmente el hombre: la resistencia a los antibióticos.

El incremento de bacterias multirresistentes a antibióticos de última elección como la colistina, los carbapenémicos o las cefalosporinas de cuarta generación, entre otras, limita enormemente las opciones terapéuticas en los hospitales, aumentando la tasa de mortalidad por infecciones, antes fácilmente curables, y los costes sanitarios derivados. Y el caso es que hace mucho tiempo que se inició la cuenta atrás para poder hacer frente a esta pandemia silenciosa, tal y como lo evidencian las 3.000 muertes al año ocurridas en los hospitales de España por infecciones bacterianas no curables dada su resistencia a los antibióticos (de la orden de 33.000 personas/año en Europa). La estimación es que para el 2050, si no se hace

nada para remediarlo, 10 millones de muertes anuales en el mundo estarán vinculadas a esta causa, por delante de las atribuidas al cáncer [1]. Dada la gravedad, el tripartito FAO-OIE-OMS llegó a la conclusión de que esta amenaza solo puede ser abordada desde una perspectiva One Health [2]. Nuestro grupo alertó de manera temprana del impacto de las infecciones secundarias por bacterias multirresistentes en pacientes infectados por COVID-19 [3], coincidiendo, además, con las previsiones de un experto mundial en la materia, el catedrático de Microbiología de la UCM, Bruno González-Zorn, de que es muy posible que la COVID acelerara el problema de la resistencia a los antibióticos [4].

LA LABOR DEL VETERINARIO EN EL CONCEPTO DE UNA 'SOLA SALUD' (ONE HEALTH)

Quizás la COVID-19 consiga al fin eliminar la frontera artificial que delimita sanidad humana y animal, para poder desarrollar un modelo One Health aplicable de forma efectiva frente a las amenazas que se avecinan. Este concepto no es algo nuevo; de hecho, lo encontramos referenciado en los escritos de Hipócrates (460-370 a. C.), que identificó la interdependencia de la salud pública



EN PRIMERA LÍNEA FRENTE A LAS RAM

Azucena Mora es veterinaria y profesora titular del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Universidad de Santiago de Compostela (USC). Estabilizó su trayectoria investigadora en el Laboratorio de Referencia de *E. coli* (LREC) gracias al Programa Nacional de Captación de Talento Ramón y Cajal (2009-2012).

Cuenta en su currículum con 90 publicaciones, 7 tesis dirigidas y 3 en desarrollo, y ha participado en más de veinte proyectos de investigación au-

tonómicos, nacionales y europeos (6 de ellos como investigadora principal).

Actualmente trabaja, junto con otros investigadores de proyección internacional, en la vigilancia de bacterias multirresistentes y en el desarrollo de estrategias alternativas a los antibióticos.

► **ESTA PANDEMIA NOS DEJARÁ MUCHAS AUSENCIAS Y MUCHAS SECUELAS, COMO LAS DERIVADAS DEL ECLIPSE TEMPORAL DEL MAYOR DESAFÍO SANITARIO AL QUE SE ENFRENTA ACTUALMENTE EL HOMBRE: LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS**

con un medio ambiente limpio. Poco después, Aristóteles (384-322 a. C.) introdujo el concepto de medicina comparada entre diferentes especies, incluidas las personas y otros mamíferos. Y a lo largo de la historia, fuimos testigos de que la interacción entre ecosistemas moldeó, y sigue moldeando, el curso de los acontecimientos de la humanidad [5]. Actualmente el concepto One Health se asume como una filosofía de trabajo basada en la certeza de que la salud ambiental, humana y animal están estrechamente interrelacionadas, lo que hace necesaria la sinergia de todos los profesionales implicados. En este sentido, la labor del veterinario es esencial para el mantenimiento de la sanidad y del bienestar animal, así como de la seguridad alimentaria. No debemos olvidar que alrededor del 60 % de las enfermedades que padece el ser humano tienen un origen animal, incluidas las transmitidas a través de la cadena alimentaria, y que aproximadamente el 75 % de las enfermedades emergentes/reemergentes son zoonóticas.

Esta filosofía de una Sola Salud es el pilar básico para la lucha frente a las resistencias, como así lo refleja el Plan Nacional de lucha contra la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), gestionado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En el caso de la medicina veterinaria, están en funcionamiento los programas de reducción voluntaria del consumo de colistina en el sector del ganado porcino y los acuerdos para reducir el uso de los

antibióticos en porcino, cunicultura, bovino de carne y leche, avicultura de carne (pollos *broiler*), ovino y caprino. En el segundo plan estratégico del PRAN (2019-2021) también aparecen reflejados los programas de nueva implantación en équidos, pequeños animales y acuicultura [6].

En concreto en el ganado vacuno, y en vista del éxito obtenido con el Programa de Reducción del Uso de Colistina en el Sector Porcino, los representantes de las asociaciones nacionales de veterinarios y profesionales del sector de producción del bovino de carne firmaron durante 2018 el denominado Acuerdo para el Uso Razonable de los Antibióticos en Bovino de Carne. El objetivo principal de esta alianza es fomentar el uso racional de los antibióticos y diseñar planes sanitarios preventivos que permitan la reducción de su uso, y específicamente: a) Eliminar por completo el uso sistemático de las premezclas medicamentosas con antibióticos en su composición. b) Limitar el uso de antibióticos en solución oral a necesidades clínicas definidas y justificar. c) Determinar los mejores antibióticos para cada patología.

Asimismo, el sector de producción del bovino de leche firmó el denominado Acuerdo para el desarrollo del Programa de Prescripción y Uso Razonable de Antibióticos en Bovino de Leche. Además de promover el uso prudente de antibióticos, los objetivos específicos más destacados son: a) Definir e implantar pautas de manejo y tratamiento con base científica para realizar un uso

más racional de los antibióticos. b) Reducir el consumo total de antibióticos críticos (quinolonas y cefalosporinas 3.ª y 4.ª generación) en dos fases: 1.ª fase (2019-2021) fluoroquinolonas y otras quinolonas; 2.ª fase (2022-2025) cefalosporinas de 3.ª y 4.ª generación.

BACTERIAS Y "SUPERBACTERIAS"

Las bacterias son la forma de vida más exitosa que tenemos sobre la tierra. Solo hay que pensar que llevan aquí por lo menos 3.700 millones de años y que no hay ningún ser vivo o ecosistema que no esté colonizado por ellas. En su supervivencia, aprendieron a competir unas con otras con distintos mecanismos, como es la producción de moléculas antibióticas, es decir, llevan millones de años produciendo antibióticos, pero, a su vez, llevan millones de años aprendiendo a resistir su efecto. Por tanto, la resistencia a estos es un fenómeno evolutivo natural mediante el cual una bacteria es capaz de sobrevivir en concentraciones de antibiótico que matarían a bacterias de su misma especie. Este fenómeno está acelerándose mucho con el abuso o su mal uso, tanto en animales como en personas, y provocó que nos encontremos con la emergencia de las conocidas como "superbacterias". Con este término nos referimos a aquellas cepas bacterianas que son resistentes a prácticamente cualquier antibiótico de los que se utilizan habitualmente (multirresistentes).

Las resistencias adquiridas por las bacterias se transmiten de forma vertical a ►

la descendencia por medio de mutaciones o mediante transmisión horizontal de elementos genéticos que codifican para esas resistencias (TGH), incluso entre distintas especies bacterianas. La TGH es la principal responsable de la diseminación de genes de resistencia. Hoy en día tenemos un elevado nivel de resistencias y muy pocos antibióticos disponibles en el mercado; tanto es así que estamos en riesgo de volver a la era pre-antibiótica, anterior al descubrimiento de la penicilina en 1928. Curiosamente, ya en el discurso de aceptación del Nobel de Medicina en 1945, Fleming advirtió del posible peligro del uso incorrecto de las sustancias antibióticas: “Existe el peligro de que un hombre ignorante pueda fácilmente aplicarse una dosis insuficiente de antibiótico y, al exponer los microbios a una cantidad no letal del medicamento, los haga resistentes”. Y las peores predicciones están cumpliéndose.

Dentro de los antibióticos de última línea para el tratamiento de infecciones humanas complicadas está la colistina. Se usó en los años 60 en medicina humana, pero, debido a sus efectos secundarios (nefrotoxicidad principalmente), dejó de prescribirse; con todo, se siguió utilizando en medicina veterinaria. A causa de la reciente emergencia de infecciones por cepas multirresistentes (MDR), se retomó su uso en los hospitales sobre el año 2000. Para empeorar este panorama, a finales de 2015 se realiza el hallazgo de un gen plasmídico *mcr*, que codifica para la resistencia a la colistina. Este gen, por el hecho de ir codificado en un plásmido, puede transmitirse de una forma más exitosa tanto a su descendencia como de forma horizontal a diferentes individuos de la misma familia Enterobacteriaceae. A día de hoy, hay de la orden de 10 tipos de *mcr* y varios subtipos. Son, sobre todo, los miembros de la familia Enterobacteriaceae los implicados en su diseminación. Otro de los graves problemas son las resistencias generadas frente a los carbapenémicos. Debido a lo expuesto anteriormente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) estableció recientemente una nueva categorización de los antibióticos en función de su uso en medicina veterinaria, con el objetivo de preservar los más críticos para la clínica humana [7]. Esta actualización incluye cuatro categorías: categoría A (“Evitar”) con antibióticos que actualmente no están autorizados en medicina veterinaria en la Unión Europea (UE) en los animales de producción y que se pueden dar individualmente a animales de compañía solo en casos excepcio-

nales; categoría B (“Restringir”), que se refiere a quinolonas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación y polimixinas, los cuales son de importancia crítica en la medicina humana y su uso en animales debe restringirse para mitigar el riesgo para la salud pública; categoría C (“Precaución”), que cubre los antibióticos para los cuales existen alternativas en la UE en medicina humana, pero solo unas pocas alternativas están disponibles en determinadas indicaciones veterinarias; categoría D (“Prudencia”), que incluye antibióticos que deben usarse como tratamientos de primera línea, cuando sea posible, evitándose el uso innecesario y los periodos de tratamiento prolongados.

EL PAPEL DE LOS ANIMALES DE PRODUCCIÓN Y LOS ALIMENTOS EN LA TRANSMISIÓN DE RESISTENCIAS AL SER HUMANO

Cada vez que le damos una molécula de antibiótico a un animal, igual que pasa con los humanos, estamos seleccionando las bacterias que se hacen resistentes a ese antibiótico. Los alimentos obtenidos a partir de los animales de producción se pueden contaminar con estos microorganismos resistentes, que también pueden llegar al medio ambiente y contaminar las verduras u otros productos agrícolas que se fertilizan con estiércol o se riegan con agua contaminada. Las personas están expuestas a las bacterias resistentes en la manipulación o en el consumo de alimentos de origen animal o vegetales contaminados. El peligro no es solo debido a que las infecciones alimentarias causadas por bacterias resistentes a los antibióticos tienen consecuencias más graves para la salud que las infecciones provocadas por bacterias sensibles en los grupos de riesgo; el peligro está también en que estas bacterias se incorporen al microbiota normal del hospedador, compartan genes de resistencia con otros miembros de ese microbiota y se amplifique la diseminación de resistencias.

De forma particular, se señala el sector de producción intensiva porcina y aviar como fuentes principales de cepas de bacterias resistentes a diferentes tipos de antimicrobianos [8, 9]. Los productos cárnicos de esos animales fueron reconocidos recientemente como transmisores potenciales, no solo de patógenos intestinales, sino también de extraintestinales, como *Escherichia coli* patógena extraintestinal (ExPEC) y otras Enterobacteriaceae de relevancia

▶ LA ESTIMACIÓN ES QUE PARA 2050, SI NO SE HACE NADA PARA REMEDIARLO, 10 MILLONES DE MUERTES ANUALES EN EL MUNDO ESTARÁN VINCULADAS A ESTA CAUSA

clínica [10]. Nuestro grupo fue uno de los pioneros en demostrarlo [11-14]. Es dentro del grupo de los ExPEC donde emergen los clones virulentos y MDR. El análisis genómico les permitió demostrar que existe circulación de determinados clones ExPEC MDR entre animales de producción, alimentos, humanos y fauna silvestre [11,15].

LA FACULTAD DE VETERINARIA DE LA USC, A LA VANGUARDIA EN LA LUCHA CONTRA LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

La USC, que no es ajena a esta situación de riesgo, está trabajando intensamente junto con otras instituciones españolas y europeas. Nuestro grupo inició la línea de investigación de antibiorresistencias en el año 2014, concretamente en fauna silvestre, gracias a un proyecto para investigadores emergentes financiado por la Consellería de Cultura, Educación y Ordenación Universitaria (Xunta de Galicia). El resultado de esas investigaciones se plasmó en una tesis doctoral defendida en 2017 y titulada *Estudio de la fauna silvestre como reservorio de cepas de Escherichia coli productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y del grupo clonal pandémico ST131 en el noroeste de España* [16], cuyo objetivo era saber qué ocurre con las poblaciones silvestres que en las últimas décadas experimentaron un importante incremento demográfico en el noroeste español, igual que en otras partes de la península, creando un nexo de unión entre el hombre y el resto de la fauna silvestre. Estos estudios son ▶▶



Pida cita a su concesionario
autorizado CLAAS

Revisión poscampaña CLAAS.

El final de ésta cosecha es solo el comienzo de la siguiente. Fieles a este lema, le ofrecemos con la revisión poscampaña CLAAS un servicio con el que el estado técnico de su máquina es analizado en detalle inmediatamente después de la campaña. Pequeños daños, fallos o desgaste pueden tener un efecto extremo durante la próxima campaña. Esto es algo que debe ser evitado a toda costa. Lo que sea necesario. CLAAS Service&Parts

claas.es

CLAAS



posibles gracias a la participación en el grupo de la Dra. Ana López Beceiro, también profesora de la Facultad de Veterinaria, que cuenta con una dilatada experiencia en la actividad clínica y gestión sanitaria de la fauna silvestre, ecotoxicología ambiental y distintos aspectos relacionados con las enfermedades infectocontagiosas que afectan a los animales salvajes, domésticos y al hombre y que, desde hace años, tiene convenios con los centros de recuperación gallegos, asociaciones cinegéticas y autoridades ambientales.

Los resultados de nuestro proyecto evidenciaron la presencia de portadores en su contenido intestinal de cepas de *E. coli* productoras de BLEE y MDR entre todos los grupos animales muestreados con una prevalencia del 13,4 % (83 de los 620 analizados), lo que permitiría señalar gaviotas, aves rapaces, zancudas, palomas, zorros y jabalís como animales silvestres centinela en programas de vigilancia y control de diseminación de genes de resistencia a antimicrobianos. Como novedad a nivel mundial, se aisló de las heces de un zorro una cepa de *E. coli* positiva para el gen plasmídico *mcr-1*, que codifica la resistencia a la colistina. La densidad de población vulpina en Galicia, así como el grado de interacción con su entorno, podrían hacer posible la diseminación de resistencia a colistina mediada por plásmido a un amplio rango de hospedadores. Además, se confirmó la similitud genética de clones de alto riesgo MDR de *E. coli*, como los pertenecientes a la secuencia tipo ST131, de origen animal (jabalí) y de origen clínico humano. Estas investigaciones confirman que estos animales silvestres pueden desempeñar un papel relevante en la circulación y en el mantenimiento de clones epidemiológicamente importantes de *E. coli*, lo que supone, además, un riesgo de contaminación ambiental.

Consolidamos nuestra línea de investigación de resistencias a antibióticos con el Proyecto Nacional del programa RETOS AGL2016-79343-R (MINECO), titulado *El potencial zoonótico de las cepas de Escherichia coli aisladas de carne de ave: estudio de resistencias y definición de grupos clonales patógenos para el hombre*. Para desarrollarlo iniciamos un consorcio multidisciplinar con investigadores externos, como el Dr. Javier Fernández Domínguez del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) y la Dra. María de Toro, responsable de

la Plataforma de Genómica y Bioinformática del CIBIR de La Rioja. La motivación del proyecto se basaba en los resultados obtenidos por el grupo en estudios anteriores, que nos indicaban que los alimentos, especialmente productos avícolas, pueden actuar como reservorio para humanos de cepas ExPEC productoras de BLEE y que se estaba produciendo una rápida diseminación de este tipo de cepas asociada a grupos clonales de riesgo como el pandémico ST131. Entre 2016 y 2017 analizamos muestras de carne de ave adquirida en puntos de venta directa. Esto permite obtener datos de lo que está ocurriendo en la granja, en el matadero y de lo que potencialmente le llega a la cocina al consumidor. En la caracterización de las bacterias recuperadas de alimentos, se consideró cepa de riesgo a aquella con capacidad para desarrollar una infección extraintestinal grave (ya sea por el potencial de virulencia de la bacteria y/o por su resistencia a los antibióticos). Como resultado de estas investigaciones, se desarrolló una metodología de trabajo que permite evaluar el riesgo para el consumidor. Los datos indicaron que el 82 % de las carnes eran portadoras de enterobacterias productoras de BLEE (fundamentalmente *E. coli*, pero también se aislaron cepas de *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia fonticola* y *Enterobacter cloacae*) sin diferencias significativas entre la carne de pollo y de pavo. Además, el 79 % de las muestras de carne eran portadoras de cepas de *E. coli* con potencial patógeno extraintestinal. La caracterización de las resistencias frente a los antibióticos de las cepas productoras de BLEE aisladas determinó que era MDR, incluida la resistencia frente a fluoroquinolonas (50 % de ellas). La caracterización genética y genómica también confirmó la presencia en carnes de clones de *E. coli* y *K. pneumoniae* de importancia clínica para los seres humanos [11-13].

Actualmente, la línea de trabajo de nuestro grupo evolucionó hacia el desarrollo de estrategias alternativas al uso de los antimicrobianos con un nuevo Proyecto Nacional de la modalidad RETOS (PID2019-104439 RB-C21), financiado por la Agencia Estatal de Investigación (AEI) con 160.000 euros (de los de mayor dotación económica del Campus de Lugo) y titulado *Seguridad alimentaria: estudio de clones de alto riesgo como candidatos vacunales y aplicación de estrategias anti-biofilm basadas en el Quorum Sensing*. Bus-

► NUESTRO GRUPO ALERTÓ TEMPRANAMENTE DEL IMPACTO DE LAS INFECCIONES SECUNDARIAS POR LAS BACTERIAS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES INFECTADOS POR COVID-19

ca aportar conocimiento y soluciones a este problema a lo largo de toda la cadena alimentaria, “desde la granja a la mesa”. Este proyecto cuenta con doble liderazgo en femenino: junto con la Dra. Azucena Mora (Grupo LREC-USC), dirige la investigación la Profesora Ana Otero (Aquabiotec-USC). La sinergia entre ambas investigadoras se inició en el seno de la Agrupación Estratégica Bio-Redes del Campus de Lugo. La Dra. Ana Otero lidera el Grupo de Investigación en Biotecnología Marina y Acuicultura (Aquabiotec), con más de 25 años de experiencia en biotecnología microbiana y con fuertes vínculos con industria. En los últimos años, Aquabiotec se centró en el desarrollo de varias patentes basadas en nuevos compuestos antimicrobianos dirigidos a los sistemas de detección de quórum bacterianos. Más reciente, su grupo estuvo trabajando con varios patógenos y modelos de microcosmos para el desarrollo de nuevas estrategias antibiofilm. Este proyecto suma, además de los investigadores de los centros nacionales HUCA (Oviedo) y CIBIR (La Rioja), el Dr. Jens Andre Hammerl, del Instituto Federal de Evaluación de Riesgos (BfR) de Berlín; la Dra. Ana Herrero-Fresno, profesora del Departamento de Veterinaria y Ciencias Animales de la Universidad de Copenhague (UCPH), y la Dra. Ana Cristina Oliveira, del Centro de Ingeniería Biológica de la Universidad del Miño. El carácter multidisciplinar del consorcio garantiza el modelo One Health de nuestras investigaciones. Los trabajos realizados hasta el momento en el marco de este proyecto se basan en el monitoreo de resistencia a ►►



Variedades de MAÍZ recomendadas para ENSILAJE en GALÍCIA

Sciello

500| 400

Isia

400| 300

Scoff

400| 300

Ilustrado

400| 300

Pompeo

300| 200

Surreal

300| 200

Conbrío

300| 200

Expresión vegetal

www.rocalba.com

► ALREDEDOR DEL 60 % DE LAS ENFERMEDADES QUE PADECE EL SER HUMANO TIENEN UN ORIGEN ANIMAL, INCLUIDAS LAS TRANSMITIDAS A TRAVÉS DE LA CADENA ALIMENTARIA

de las granjas. 2) En la transmisión de la cadena alimentaria mediante el diseño, evaluación e implementación de nuevas estrategias antibiofilm basadas en el uso de enzimas aplicables en la industria de procesamiento de alimentos. 3) En la granja mediante el diseño de alternativas al uso de antibióticos en la ganadería a partir de la identificación de candidatos vacunales de clones potencialmente zoonóticos. Esta triple propuesta integradora de intervenciones sobre el tratamiento de aguas residuales, granja y procesamiento de alimentos constituye un enfoque nuevo de reducir la transmisión de resistencias, actuando sobre la salud animal y el medio ambiente y que, en última instancia, beneficiará la salud humana.

CONCLUSIONES

Uno de los mayores retos del siglo XXI es solucionar la falta de alternativas a los antibióticos para poder preservar la salud global y garantizar que la medicina moderna, tal y como la conocemos hoy, siga funcionando. La solución no es sencilla y esto solo va a ser posible si conseguimos entender que veterinarios, médicos y otros profesionales de la salud deben trabajar conjuntamente. Los veterinarios nos movemos dentro de este concepto One Health en todos nuestros ámbitos de actuación, también en investigación. Y es precisamente en investigación donde son imprescindibles más recursos, si no queremos que “nos pille el toro” en las presentes y en las futuras pandemias. ■

antibióticos en cepas aisladas en 2020, en la misma área geográfica, de muestras de carne de los principales sistemas de producción (vacuno, porcino y aves de corral) y de cepas humanas implicadas en infecciones extraintestinales (infecciones del tracto urinario principalmente). En este momento estamos llevando a cabo el análisis genómico comparativo de las cepas de ambos orígenes. Al mismo tiempo, se están realizando ensayos para la caracterización de la producción de biofilm de las cepas y ensayos antibiofilm sobre microbiota mixta de los productos cárnicos. En la Universidad de Copenhague estamos desarrollando los estudios de infección celular previos a las infecciones en modelos *in vivo*.

Es importante destacar que el consorcio internacional, creado en el marco de este proyecto, surgió con la ambición de consolidarse para acceder a convocatorias europeas. Ya hemos dado ese paso con la propuesta recientemente presentada a la convocatoria de ERA-NET JPIAMR ACTION *One Health Interventions to prevent or reduce the development and transmission of antimicrobial resistance*, que coordinamos desde la USC. El proyecto que presentamos tiene como objetivo frenar el desarrollo y la transmisión de la resistencia a los antimicrobianos De la Granja a la Mesa [From Farm to Fork] actuando en tres niveles: 1) En la transmisión ambiental mediante la evaluación de la eficacia de dos nuevos sistemas de tratamiento de aguas residuales para reducir patógenos MDR y genes de resistencia en los efluentes

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- O'Neill. (2016). Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations the review on antimicrobial resistance chaired by Jim O'Neill. https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf
- CDDEP. (2021). The State of the World's Antibiotics 2021. <https://cddep.org/blog/posts/the-state-of-the-worlds-antibiotics-report-in-2021/>
- García-Meniño I et al. (2021). Spread of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* among COVID-19-infected patients: The storm after the storm. *J. Infect. Public Health*. 14:50-52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.11.001>
- González-Zorn B. (2021). Antibiotic use in the COVID-19 crisis in Spain. *Clin. Microbiol. Infect.* 27:646-647. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.055>
- Evans BR and Leighton FA. (2014). A history of One Health. *Rev. Sci. Tech.* 33:413-420. doi: 10.20506/rst.33.2.2298
- PRAN. (2021). Programas de Reducción en Sanidad Animal. <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/control/programas-reduccion-sanidad-animal>
- EMA/688114/2020. Categorisation of antibiotics used in animals promotes responsible use to protect public and animal health. https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/categorisation-antibiotics-used-animals-promotes-responsible-use-protect-public-animal-health_en.pdf
- Mora A et al. (2010). Recent emergence of clonal group O25b-K1:H4-B2-ST131 *ibcA* strains among *Escherichia coli* poultry isolates, including CTX-M-9-producing strains, and comparison with clinical human isolates. *Appl. Environ. Microbiol.* 76:6991-6997. doi:10.1128/AEM.01112-10
- García V et al. (2018a). 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). *Int. J. Antimicrob. Agents.* 52(1):104-108. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.03.022
- Riley LW. (2020). Extraintestinal Food-borne Pathogens. *Annual Rev. Food Sci. Tech.* <https://doi.org/10.1146/annurev-food-032519-051618>
- Díaz-Jiménez D, García-Meniño I, Herrera A, García V, López-Beceiro AM, Alonso MP, Blanco J, Mora A. (2020a). Genomic Characterization of *Escherichia coli* Isolates Belonging to a New Hybrid aEPEC/ExPEC Pathotype O153:H10-A-ST10 eae-beta1 Occurred in Meat, Poultry, Wildlife and Human Diarrheagenic Samples. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(4): 192. doi: 10.3390/antibiotics9040192
- Díaz-Jiménez D., García-Meniño I., Fernández J., García V., Mora A. (2020b). Chicken and turkey meat: Consumer exposure to multidrug-resistant Enterobacteriaceae including mcr-carriers, uropathogenic *E. coli* and high-risk lineages such as ST131. *Int. J. Food Microbiol.* 331: 108750. doi: 10.1016/j.jfoodmicro.2020.108750
- Díaz-Jiménez D., García-Meniño I., Herrera A., Lestón L., Mora A. (2021). Microbiological risk assessment of Turkey and chicken meat for consumer: Significant differences regarding multidrug resistance, mcr or presence of hybrid aEPEC/ExPEC pathotypes of *E. coli*. *Food Control*; 123: 107713. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107713>
- García-Meniño I., García V., Mora A., Díaz-Jiménez D., Flament-Simon SC., Alonso MP, Blanco JE., Blanco M., Blanco J. (2018b). Swine Enteric Colibacillosis in Spain: Pathogenic Potential of mcr-1 ST10 and ST131 *E. coli* Isolates. *Front Microbiol.* 2018;9:2659. doi: 10.3389/fmicb.2018.02659
- Flament-Simon S. et al. (2020). Whole Genome Sequencing and Characteristics of mcr-1-Harboring Plasmids of Porcine *Escherichia coli* Isolates Belonging to the High-Risk Clone O25b:H4-ST131 Clade B. *Front. Microbiol.* 11:387. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00387>
- Viso S. (2017). Estudio de la fauna silvestre como reservorio de cepas de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y del grupo clonal pandémico ST131 en el noroeste de España. Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela. <http://hdl.handle.net/10347/15485>