



A USC súmase á loita contra a resistencia aos antibióticos baixo o enfoque One Health

A doutora Azucena Mora lémbra-nos a dimensión do problema e presenta os datos das investigacións realizadas polo seu grupo da Facultade de Veterinaria do Campus Terra da Universidade de Santiago de Compostela (USC).

A PANDEMIA "SILENCIOSA"

A COVID-19 leva máis dun ano facendo estragos en todo o mundo. Afortunadamente, o desvelo de moitos investigadores permitiu que, nun tempo récord, se desenvolvesen as armas de combate precisas en forma de vacinas. Pero esta pandemia deixáranos moitas ausencias e moitas secuelas, como as derivadas da eclipse temporal do maior desafío sanitario ao que se enfrenta actualmente o home: a resistencia aos antibióticos.

O incremento de bacterias multi-resistentes a antibióticos de última elección como a colistina, os carbapenémicos ou as cefalosporinas de cuarta xeración, entre outras, limita enormemente as opcións terapéuticas nos hospitais, aumentando a taxa de mortalidade por infeccións antes facilmente curables e os custos sanitarios derivados. E o caso é que hai moito tempo que se iniciou a conta atrás para poder facer fronte a esta pandemia silente, tal e como o evidencian as 3.000 mortes ao ano ocorridas nos hospitais de España por infeccións bacterianas non curables dada a súa resistencia aos antibióticos (da orde de 33.000 persoas/ano en Europa). A estimación é que para o 2050, se non se fai nada

para remedialo, 10 millóns de mortes anuais no mundo estarán vinculadas a esta causa, por diante das atribuídas ao cancro [1]. Dada a gravidade, o tripartito FAO-OIE-OMS chegou á conclusión de que esta ameaza só pode ser abordada desde unha perspectiva One Health [2]. O noso grupo alertou de xeito temperá do impacto das infeccións secundarias por bacterias multiresistentes en pacientes infectados por COVID-19 [3], coincidindo, ademais, coas previsións dun experto mundial na materia, o catedrático de Microbioloxía da UCM, Bruno González-Zorn, de que é moi posible que a COVID acelerase o problema da resistencia aos antibióticos [4].

O LABOR DO VETERINARIO NO CONCEPTO DUNHA 'SOA SAÚDE' (ONE HEALTH)

Quizais a COVID-19 consiga ao fin eliminar a fronteira artificial que delimita sanidade humana e animal, para poder desenvolver un modelo One Health aplicable de forma efectiva fronte ás ameazas que se aveciñan. Este concepto non é algo novo; de feito, atopámolo referenciado nos escritos de Hipócrates (460-370 a. C.), que identificou a interdependencia da saúde pública cun



EN PRIMEIRA LIÑA FRONTE ÁS RAM

Azucena Mora é veterinaria e profesora titular do Departamento de Microbioloxía e Parasitoloxía da Universidade de Santiago de Compostela (USC).

Estabilizou a súa traxectoria investigadora no laboratorio de referencia de *E. coli* (LREC), grazas ao Programa Nacional de Captación de Talento Ramón y Cajal (2009-2012).

Conta no seu currículo con 90 publicacións internacionais, 7 teses dirixidas e 3 en desenvolvemento, e leva participado en máis de vinte proxectos de in-

vestigación autonómicos, nacionais e europeos (6 deles como investigadora principal).

Actualmente traballa, xunto con outros investigadores de proxección internacional, na vixilancia de bacterias multirresistentes e no desenvolvemento de estratexias alternativas aos antibióticos.

► ESTA PANDEMIA DEIXARANOS MOITAS AUSENCIAS E MOITAS SECUELAS, COMO AS DERIVADAS DA ECLIPSE TEMPORAL DO MAIOR DESAFÍO SANITARIO AO QUE SE ENFRONTA ACTUALMENTE O HOME: A RESISTENCIA AOS ANTIBIÓTICOS

medio ambiente limpo. Pouco despois, Aristóteles (384-322 a. C.) introduciu o concepto de medicina comparada entre diferentes especies, incluídas as persoas e outros mamíferos. E ao longo da historia, fomos testemuñas de que a interacción entre ecosistemas moldeou, e segue a moldear, o curso dos acontecementos da humanidade [5]. Actualmente o concepto One Health asúmese como unha filosofía de traballo baseada na certeza de que a saúde ambiental, humana e animal están estreitamente interrelacionadas, o que fai necesaria a sinerxia de todos os profesionais implicados. Neste sentido, o labor do veterinario é esencial para o mantemento da sanidade e do benestar animal, así como da seguridade alimentaria. Non debemos esquecer que ao redor do 60 % das enfermidades que padece o ser humano teñen unha orixe animal, incluídas as transmitidas a través da cadea alimentaria, e que aproximadamente o 75 % das enfermidades emerxentes/reemerxentes son zoonósicas.

esta filosofía dunha soa saúde é o pilar básico para a loita fronte ás resistencias, como así o reflicte o Plan Nacional de loita contra a Resistencia aos Antibióticos (PRAN), xestionado pola Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios (AEMPS). No caso da medicina veterinaria, están en funcionamento os programas de redución voluntaria do consumo de colistina no sector do gando porcino, e os acordos

para reducir o uso dos antibióticos en porcino, cunicultura, bovino de carne e leite, avicultura de carne (pitos *broiler*), ovino e caprino. No segundo plan estratéxico do PRAN (2019-2021) tamén aparecen reflectidos os programas de nova implantación en équidos, pequenos animais e acuicultura [6].

En concreto no gando vacún, e en vista do éxito obtido co Programa de Redución do Uso de Colistina no Sector Porcino, os representantes das asociacións nacionais de veterinarios e profesionais do sector de produción do bovino de carne asinaron durante 2018 o denominado Acordo para o Uso Razoable dos Antibióticos en Bovino de Carne. O obxectivo principal desta alianza é fomentar o uso racional dos antibióticos e deseñar plans sanitarios preventivos que permitan a redución do seu uso, e especificamente: a) Eliminar por completo o uso sistemático das premesturas medicamentosas con antibióticos na súa composición. b) Limitar o uso de antibióticos en solución oral a necesidades clínicas definidas e xustificadas. c) Determinar os mellores antibióticos para cada patoloxía.

Así mesmo, o sector de produción do bovino de leite asinou o denominado Acordo para o desenvolvemento do Programa de Prescrición e Uso Razoable de Antibióticos en Bovino de Leite. Ademais de promover o uso prudente de antibióticos, os obxectivos específicos máis destacados son: a) Definir e implantar pautas

de manexo e tratamento con base científica para realizar un uso máis racional dos antibióticos. b) Reducir o consumo total de antibióticos críticos (quinolonas e cefalosporinas 3.º e 4.ª xeración) en dúas fases: 1.ª fase (2019-2021) fluoroquinolonas e outras quinolonas; 2.ª fase (2022-2025) cefalosporinas de 3.ª e 4.ª xeración.

BACTERIAS E "SUPERBACTERIAS"

As bacterias son a forma de vida máis exitosa que temos sobre a terra. Só hai que pensar que levan aquí polo menos 3.700 millóns de anos e que non hai ningún ser vivo ou ecosistema que non estea colonizado por elas. Na súa supervivencia, aprenderon a competir unhas con outras con distintos mecanismos, como é a produción de moléculas antibióticas, é dicir, levan millóns de anos producindo antibióticos, pero, á súa vez, levan millóns de anos aprendendo a resistir o seu efecto. Por tanto, a resistencia a estes é un fenómeno evolutivo natural mediante o cal unha bacteria é capaz de sobrevivir en concentracións de antibiótico que matarían bacterias da súa mesma especie. Este fenómeno está a acelerarse moito co abuso ou o seu mal uso, tanto en animais como en persoas, e provocou que nos atopemos coa emerxencia das coñecidas como "superbacterias". Con este termo referímonos a aquelas cepas bacterianas que son resistentes a practicamente calquera antibiótico dos que se utilizan habitualmente (multirresistentes). ►►

As resistencias adquiridas polas bacterias transmitense de forma vertical á descendencia por medio de mutacións, ou mediante transmisión horizontal de elementos xenéticos que codifican para esas resistencias (TGH), mesmo entre distintas especies bacterianas. A TGH é a principal responsable da diseminación de xenes de resistencia. Hoxe en día temos un elevado nivel de resistencias e moi poucos antibióticos dispoñibles no mercado; tanto é así que estamos en risco de volver á era preantibiótica, anterior ao descubrimento da penicilina en 1928. Curiosamente, xa no discurso de aceptación do Nóbel de Medicina, en 1945, Fleming advertiu do posible perigo do uso incorrecto das substancias antibióticas: “Existe o perigo de que un home ignorante poida facilmente aplicarse unha dose insuficiente de antibiótico e, ao expoñer os microbios a unha cantidade non letal do medicamento, os faga resistentes”. E as peores predicións están a cumprirse.

Dentro dos antibióticos de última liña para o tratamento de infeccións humanas complicadas está a colistina. Usouse nos anos 60 en medicina humana, pero, debido aos seus efectos secundarios (nefrotoxicidade principalmente), deixou de prescribirse; con todo, seguíuse utilizando en medicina veterinaria. A causa da recente emerxencia de infeccións por cepas multi-resistentes (MDR), retomouse o seu uso nos hospitais sobre o ano 2000. Para empeorar este panorama, a finais do 2015 realízase o achado dun xene plasmídico *mcr*, que codifica para a resistencia á colistina. Este xene, polo feito de ir codificado nun plásmido, pode transmitirse dunha forma máis exitosa tanto á súa descendencia como de forma horizontal a diferentes individuos da mesma familia Enterobacteriaceae. A día de hoxe hai da orde de 10 tipos de *mcr* e varios subtipos. Son, sobre todo, os membros da familia Enterobacteriaceae os implicados na súa diseminación. Outro dos graves problemas son as resistencias xeradas fronte aos carbapenémicos. Debido ao exposto anteriormente, a Axencia Europea dos Medicamentos (EMA) estableceu recentemente unha nova categorización dos antibióticos en función do seu uso en medicina veterinaria, co obxectivo de preservar os máis críticos para a clínica humana [7]. Esta actualización inclúe catro categorías: categoría A (“Evitar”) con antibióticos que actual-

mente non están autorizados en medicina veterinaria na Unión Europea (UE) nos animais de produción, e que se pode dar individualmente a animais de compañía só en casos excepcionais; categoría B (“Restrinxir”), que se refire a quinolonas, cefalosporinas de terceira e cuarta xeración e polimixinas, os cales son de importancia crítica na medicina humana e o seu uso en animais debe restrinxirse para mitigar o risco para a saúde pública; categoría C (“Precaución”), que cobre os antibióticos para os cales existen alternativas na UE en medicina humana, pero só unas poucas alternativas están dispoñibles en determinadas indicacións veterinarias; categoría D (“Prudencia”), que inclúe antibióticos que deben usarse como tratamentos de primeira liña, cando sexa posible, evitándose o uso innecesario e os períodos de tratamento prolongados.

O PAPEL DOS ANIMAIS DE PRODUCCIÓN E OS ALIMENTOS NA TRANSMISIÓN DE RESISTENCIAS AO SER HUMANO

Cada vez que lle damos unha molécula de antibiótico a un animal, igual que pasa cos humanos, estamos a seleccionar as bacterias que se fan resistentes a ese antibiótico. Os alimentos obtidos a partir dos animais de produción pódense contaminar con estes microorganismos resistentes, que tamén poden chegar ao medio ambiente e contaminar as verduras ou outros produtos agrícolas que se fertilicen con esterco, ou se reguen con auga contaminada. As persoas están expostas ás bacterias resistentes na manipulación ou no consumo de alimentos de orixe animal ou vexetais contaminados. O perigo non é só debido a que as infeccións alimentarias causadas por bacterias resistentes aos antibióticos teñen consecuencias máis graves para a saúde que as infeccións provocadas por bacterias sensibles nos grupos de risco; o perigo está tamén en que estas bacterias se incorporen á microbiota normal do hospedador, compartan xenes de resistencia con outros membros desa microbiota e se amplifique a diseminación de resistencias.

De forma particular, sinálase o sector de produción intensiva porcina e aviaría como fontes principais de cepas de bacterias resistentes a diferentes tipos de antimicrobianos [8, 9]. Os produtos cárnicos deses animais foron recoñecidos recentemente como transmisores potenciais, non só de patóxenos intesti-

▶ A ESTIMACIÓN É QUE PARA 2050, SE NON SE FAI NADA PARA REMEDIALO, 10 MILLÓNS DE MORTES ANUAIS NO MUNDO ESTARÁN VINCULADAS A ESTA CAUSA

nais, senón tamén de extraintestinais, como *Escherichia coli* patóxena extraintestinal (ExPEC) e outras Enterobacteriaceae de relevancia clínica [10]. O noso grupo foi un dos pioneiros en demostralo [11-14]. É dentro do grupo dos ExPEC onde emerxen os clons virulentos e MDR. A análise xenómica permitíunos demostrar que existe circulación de determinados clons ExPEC MDR entre animais de produción, alimentos, humanos e fauna silvestre [11,15].

A FACULDADE DE VETERINARIA DA USC, Á VANGARDA NA LOITA CONTRA A RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

A USC, que non é allea a esta situación de risco, está a traballar intensamente xunto con outras institucións españolas e europeas. O noso grupo iniciou a liña de investigación de antibiorresistencias no ano 2014, concretamente en fauna silvestre, grazas a un proxecto para Investigadores Emerxentes financiado pola Consellería de Cultura, Educación e Ordenación Universitaria (Xunta de Galicia). O resultado desas investigacións plasmouse nunha tese doutoral defendida en 2017 titulada *Estudo da fauna silvestre como reservorio de cepas de Escherichia coli produtoras de betalactamasas de espectro estendido (BLEE) e do grupo clonal pandémico ST131 no noroeste de España* [16], cuxo obxectivo era saber que ocorre coas poboacións silvestres que nas últimas décadas experimentaron un importante incremento demográfico no noroeste español, igual que noutras ▶▶



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



partes da península, creando un nexo de unión entre o home e o resto da fauna silvestre. Estes estudos son posibles grazas á participación no grupo da Dra. Ana López Beceiro, tamén profesora da Facultade de Veterinaria, que conta cunha dilatada experiencia na actividade clínica e xestión sanitaria da fauna silvestre, ecotoxicoloxía ambiental e distintos aspectos relacionados coas enfermidades infectocontaxiosas que afectan aos animais salvaxes, domésticos e ao home e que, desde hai anos, ten convenios cos centros de recuperación galegos, asociacións cinexéticas e autoridades ambientais.

Os resultados do noso proxecto evidenciaron a presenza de portadores no seu contido intestinal de cepas de *E. coli* produtoras de BLEE e MDR entre todos os grupos animais mostreados cunha prevalencia do 13,4 % (83 dos 620 analizados), o que permitiría sinalar gaiotas, aves rapaces, zancudas, pombas, raposos e xabarís como animais silvestres sentinela en programas de vixilancia e control de diseminación de xenes de resistencia a antimicrobianos. Como novidade a nivel mundial, illouse das feces dun raposo unha cepa de *E. coli* positiva para o xene plasmídico *mcr-1* que codifica a resistencia á colistina. A densidade de poboación vulpina en Galicia, así como o grao de interacción coa súa contorna poderían facer posible a diseminación de resistencia a colistina mediada por plásmido a un amplo rango de hospedadores. Ademais, confirmouse a similitude xenética de clons de alto risco MDR de *E. coli*, como os pertencentes á secuencia tipo ST131, de orixe animal (xabaril) e de orixe clínica humana. Estas investigacións confirman que estes animais silvestres poden desempeñar un papel relevante na circulación e no mantemento de clons epidemioloxicamente importantes de *E. coli*, o que supón, ademais, un risco de contaminación ambiental.

Consolidamos a nosa liña de investigación de resistencias a antibióticos co Proxecto Nacional do programa RETOS AGL2016-79343-R (MINECO), titulado *O potencial zoonótico das cepas de Escherichia coli illadas de carne de ave: estudo de resistencias e definición de grupos clonais patóxenos para o home*. Para desenvolvelo iniciamos un consorcio multidisciplinar con investigadores externos, como o Dr. Javier Fernández Domínguez do Servizo de Microbioloxía do Hospital Universita-

rio Central de Asturias (HUCA) e a Dra. María de Toro, responsable da Plataforma de Xenómica e Bioinformática do CIBIR da Rioxa. A motivación do proxecto baseábase nos resultados obtidos polo grupo en estudos anteriores, que nos indicaban que os alimentos, especialmente produtos avícolas, poden actuar como reservorio para humanos de cepas ExPEC produtoras de BLEE e que se estaba a producir unha rápida diseminación de este tipo de cepas asociada a grupos clonais de risco como o pandémico ST131. Entre 2016 e 2017 analizamos mostras de carne de ave adquirida en puntos de venda directa. Isto permite obter datos do que está a ocorrer na granxa, no matadouro e do que potencialmente lle chega á cociña ao consumidor. Na caracterización das bacterias recuperadas de alimentos, considerouse cepa de risco a aquela con capacidade para desenvolver unha infección extraintestinal grave (xa sexa polo potencial de virulencia da bacteria e/ou pola súa resistencia aos antibióticos). Como resultado destas investigacións, desenvolveuse unha metodoloxía de traballo que permite avaliar o risco para o consumidor. Os datos indicaron que o 82 % das carnes eran portadoras de enterobacterias produtoras de BLEE (fundamentalmente *E. coli*, pero tamén se illaron cepas de *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia fonticola* e *Enterobacter cloacae*) sen diferenzas significativas entre a carne de pito e de pavo. Ademais, o 79 % das mostras de carne eran portadoras de cepas de *E. coli* con potencial patóxeno extraintestinal. A caracterización das resistencias fronte aos antibióticos das cepas produtoras de BLEE illadas determinou que era MDR, incluída a resistencia fronte a fluoroquinolonas (50 % delas). A caracterización xenética e xenómica tamén confirmou a presenza en carnes de clons de *E. coli* e *K. pneumoniae* de importancia clínica para os seres humanos [11-13].

Actualmente, a liña de traballo do noso grupo evolucionou cara ao desenvolvemento de estratexias alternativas ao uso dos antimicrobianos cun novo Proxecto Nacional da modalidade RETOS (PID2019-104439 RB-C21), financiado pola Axencia Estatal de Investigación (AEI) con 160.000 euros (dos de maior dotación económica do Campus de Lugo) e titulado *Seguridade alimentaria: estudo de clons de alto risco como candidatos vacinales e aplicación de estratexias anti-biofilm*

▶ O NOSO GRUPO ALERTOU DE XEITO TEMPERÁN DO IMPACTO DAS INFECCIÓNS SECUNDARIAS POR BACTERIAS MULTIRRESISTENTES EN PACIENTES INFECTADOS POR COVID-19

baseadas no Quorum Sensing. Búscase achegar coñecemento e solucións a este problema ao longo de toda a cadea alimentaria, “desde a granxa á mesa”. Este proxecto conta con dobre liderado en feminino: xunto coa Dra. Azucena Mora (Grupo LREC-USC), dirixe a investigación a Profesora Ana Otero (Aquabiotec-USC). A sinerxia entre ambas as investigadoras iniciouse no seo da Agrupación Estratéxica BioReDes do Campus de Lugo. A Dra. Ana Otero lidera o Grupo de Investigación en Biotecnoloxía Mariña e Acuicultura (Aquabiotec), con máis de 25 anos de experiencia en biotecnoloxía microbiana e con fortes vínculos con industria. Nos últimos anos, Aquabiotec centrouse no desenvolvemento de varias patentes baseadas en novos compostos antimicrobianos dirixidos aos sistemas de detección de quórum bacterianos. Máis recentemente, o seu grupo estivo traballando con varios patóxenos e modelos de microcosmos para o desenvolvemento de novas estratexias antibiofilm. Este proxecto suma, ademais dos investigadores dos centros nacionais HUCA (Oviedo) e CIBIR (A Rioxa), o Dr. Jens Andre Hammerl do Instituto Federal de Avaliación de Riscos (BfR) de Berlín; a Dra. Ana Herrero-Fresno, profesora do Departamento de Veterinaria e Ciencias Animais da Universidade de Copenhague (UCPH), e a Dra. Ana Cristina Oliveira, do Centro de Enxeñaría Biolóxica da Universidade do Miño. O carácter multidisciplinar do consorcio garante o modelo One Health das nosas investigacións. ▶▶



Variedades de MILLO recomendadas para ENSILAJE en GALICIA

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

Os traballos realizados ata o momento no marco deste proxecto baséanse no monitoreo de resistencia a antibióticos en cepas illadas en 2020, na mesma área xeográfica, de mostras de carne dos principais sistemas de produción (vacún, porcino e aves de curral) e de cepas humanas implicadas en infeccións extraintestinais (infeccións do tracto urinario principalmente). Neste momento estamos levando a cabo a análise xenómica comparativa das cepas de ambas as orixes. Ao mesmo tempo estanse a realizar ensaios para a caracterización da produción de biofilm das cepas e ensaios antibiofilm sobre microbiota mixta dos produtos cárnicos. Na Universidade de Copenhague estamos a desenvolver os estudos de infección celular previos ás infeccións en modelos in vivo.

É importante destacar que o consorcio internacional creado no marco deste proxecto xurdiu coa ambición de consolidarse para acceder a convocatorias europeas. Xa demos ese paso coa proposta recentemente presentada á convocatoria de ERA-NET JPIAMR-ACTION *One Health Interventions to prevent or reduce the development and transmission of antimicrobial resistance*, que coordinamos desde a USC. O proxecto que presentamos ten como obxectivo frear o desenvolvemento e a transmisión da resistencia aos antimicrobianos *From Farm to Fork* actuando en tres niveis: 1) Na transmisión ambiental mediante a avaliación da eficacia de dous novos sistemas de tratamento de augas residuais para reducir patóxenos MDR e xenes de resistencia nos efluentes das granxas. 2) Na transmisión da cadea alimentaria mediante o deseño, avaliación e implementación de novas estratexias antibiofilm baseadas no uso de enzimas aplicables na industria de procesamento de alimentos. 3) Na granxa mediante o deseño de alternativas ao uso de antibióticos na gandería a partir da identificación de candidatos vacinais de clons potencialmente zoonóticos. Esta tripla proposta integradora de intervencións sobre o tratamento de augas residuais, granxa e procesamento de alimentos constitúe un enfoque novo de reducir a transmisión de resistencias, actuando sobre a saúde animal e o medio ambiente e que, en última instancia, beneficiará a saúde humana.

CONCLUSIÓNS

Un dos maiores retos do século XXI é solucionar a falta de alternativas aos antibióticos para poder preservar a saúde global e garantir que a medicina moderna, tal e como a coñecemos hoxe, siga funcionando. A solución non é sinxela e isto só vai ser posible se conseguimos entender que veterinarios, médicos e outros profesionais da saúde deben traballar conxuntamente. Os veterinarios movémonos dentro deste concepto One Health en todos os nosos ámbitos de actuación, tamén en investigación. E é precisamente en investigación onde son imprescindibles máis recursos, se non queremos que “nos pille o touro” nas presentes e nas futuras pandemias. ■

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 *ibeA* 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.ijfoodmicro.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>