

Revisión de tema

## Presencia de integrones y su correlación con la multirresistencia en *Salmonella enterica* serovar Typhimurium: revisión sistemática exploratoria

Nancy Yaneth Flórez<sup>1,2</sup>, Claudia Silva<sup>3</sup>, José Miguel Villarreal<sup>4,5</sup>, Magdalena Wiesner<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Microbiología, Dirección de Investigación en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D. C., Colombia

<sup>2</sup> Doctorado en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, D. C., Colombia

<sup>3</sup> Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuernavaca, México

<sup>4</sup> Grupo de Bioquímica y Biología Molecular de las Micobacterias, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

<sup>5</sup> Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

La multirresistencia a los antibióticos en *Salmonella enterica* serovar Typhimurium (Typhimurium) se asocia con integrones que portan genes de resistencia y que son dispersados por elementos genéticos móviles.

En esta revisión sistemática exploratoria, se buscó identificar los tipos de integrones y sus genes de resistencia en aislamientos de Typhimurium multirresistentes a antibióticos. Se realizó una búsqueda de artículos en Medline, PubMed, SciELO, ScienceDirect, Redalyc y Google Académico, publicados entre el 2012 y el 2020, en español o inglés, con las palabras claves: “integrons”, “antibiotic resistance” y “*Salmonella* Typhimurium”. En el análisis se incluyeron 38 artículos que reportaron multirresistencia a cinco familias de antibióticos. Los integrones de clase 1 con casetes de genes *aadA2* y *bla*<sub>PSE-1</sub> fueron los predominantes, algunos probablemente relacionados con la isla genómica de *Salmonella* 1. No se encontraron integrones de clase 1 y 2 en un mismo aislamiento, ni se reportaron integrones de clase 3. La presencia de integrones explica en gran medida los perfiles de resistencia encontrados en aislamientos de diferentes fuentes de 15 países.

**Palabras clave:** *Salmonella* Typhimurium; resistencia a múltiples medicamentos; islas genómicas; integrones; salud pública.

### Presence of integrons and their correlation with multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium: Exploratory systematic review

In *Salmonella enterica* serovar Typhimurium (Typhimurium), multidrug resistance is associated with integrons carrying resistance genes dispersed by mobile genetic elements. This exploratory systematic review sought to identify integron types and their resistance genes in multidrug resistance Typhimurium isolates. We used Medline, PubMed, SciELO, ScienceDirect, Redalyc, and Google Scholar as motor searchers for articles in Spanish or English published between 2012 and 2020, including the keywords “integrons”, “antibiotic resistance”, and “*Salmonella* Typhimurium”. We included 38 articles reporting multidrug resistance up to five antibiotic families.

Class 1 integrons with *aadA2* and *bla*<sub>PSE-1</sub> gene cassettes were predominant, some probably related to the *Salmonella* genomic island 1. We did not find studies detailing class 1 and 2 integrons in the same isolate, nor class 3 integrons reported. The presence of integrons largely explains the resistance profiles found in isolates from different sources in 15 countries.

**Keywords.** *Salmonella* Typhimurium; drug resistance, multiple; genomic islands; integrons; public health.

A nivel mundial, *Salmonella* no tifoidea es el agente responsable de 157 millones de casos de gastroenteritis y 57.000 muertes, aproximadamente, y se considera un agente patógeno zoonótico importante, causante de enfermedades diarreicas y de enfermedades transmitidas por alimentos. La salmonelosis se manifiesta con síntomas clínicos como fiebre, dolor abdominal, diarrea, náuseas y, en algunos casos, enfermedad invasiva (1). *Salmonella* spp. se considera el agente patógeno de riesgo biológico más común en eventos de seguridad alimentaria; tan sólo en el año 2019, se reportó una frecuencia del 34 % (2).

**Recibido:** 01/01/2023

**Aceptado:** 15/03/2024

**Publicado:** 18/03/2024

#### Citación:

Flórez NY, Silva C, Villarreal JM, Wiesner M. Presencia de integrones y su correlación con la multirresistencia en *Salmonella enterica* serovar Typhimurium: revisión sistemática exploratoria. Biomédica. 2024;44:258-76. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6816>

#### Correspondencia:

Magdalena Wiesner, Programa de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad Antonio Nariño, sede Circunvalar, Bogotá D. C., Colombia  
mawire@gmail.com; mwiesner48@uan.edu.co

#### Contribución de los autores:

Nancy Yaneth Flórez y Magdalena Wiesner: búsqueda, recopilación y escritura del manuscrito  
Magdalena Wiesner, José Miguel Villarreal y Claudia Silva: revisión y evaluación de los artículos incluidos  
Todos los autores participaron en el análisis y la discusión de los hallazgos de los artículos incluidos en este manuscrito.

#### Financiación:

Este artículo recibió el apoyo del Instituto Nacional de Salud de Colombia.

#### Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

*Salmonella* se divide en dos especies, *Salmonella bongori* y *Salmonella enterica*. *Salmonella enterica* se subdivide en siete subespecies, una de ellas es *enterica* (*S. enterica* subsp. *enterica*) y agrupa a la mayoría de las serovariedades que causan enfermedades en los humanos (3). A nivel global, las serovariedades de *Salmonella* más frecuentemente aisladas son Enteritidis y Typhimurium. Sin embargo, en la última década ha surgido un nuevo serotipo, la variante monofásica de Typhimurium (1,4,[5],12:i:-), que se ha convertido en una de las principales causas de salmonelosis transmitida de animales a humanos. Esta variante, a diferencia de *Salmonella* Typhimurium clásica, se caracteriza por la ausencia de la segunda fase flagelar. La infección por este nuevo serotipo se asocia generalmente con gastroenteritis, una enfermedad de resolución espontánea que con frecuencia no requiere el uso de antibióticos (4).

Typhimurium se subdivide en patovares (variantes patogénicas), algunos de los cuales presentan un amplio rango de huéspedes, como humanos, aves y animales de granja, y también se pueden recuperar de muestras ambientales como suelo y agua, mientras otras se restringen a ciertos huéspedes específicos. Convencionalmente, estos patovares se han identificado como fagotipos (*definitive fagotypes*, DT), pero en la era genómica se denominan tipos de secuencia (*sequence types*, ST) (5). El fagotipo DT104 es el más estudiado por su rápida diseminación a nivel global en animales de granja y en humanos; se caracteriza por ser resistente a la ampicilina, el cloranfenicol, la estreptomina, las sulfonamidas y las tetraciclinas (perfil de resistencia conocido como ACSSuT, reportado a principios de la década de 1980). Además, el fagotipo DT104 tiene la capacidad de adquirir otros factores determinantes de resistencia de importancia clínica (6). Recientemente, se describió la aparición de la sublínea ST313 —también multirresistente, tipo ACSSuT— en África subsahariana, muy invasiva y cuya infección provoca cuadros clínicos de septicemia y meningitis (7).

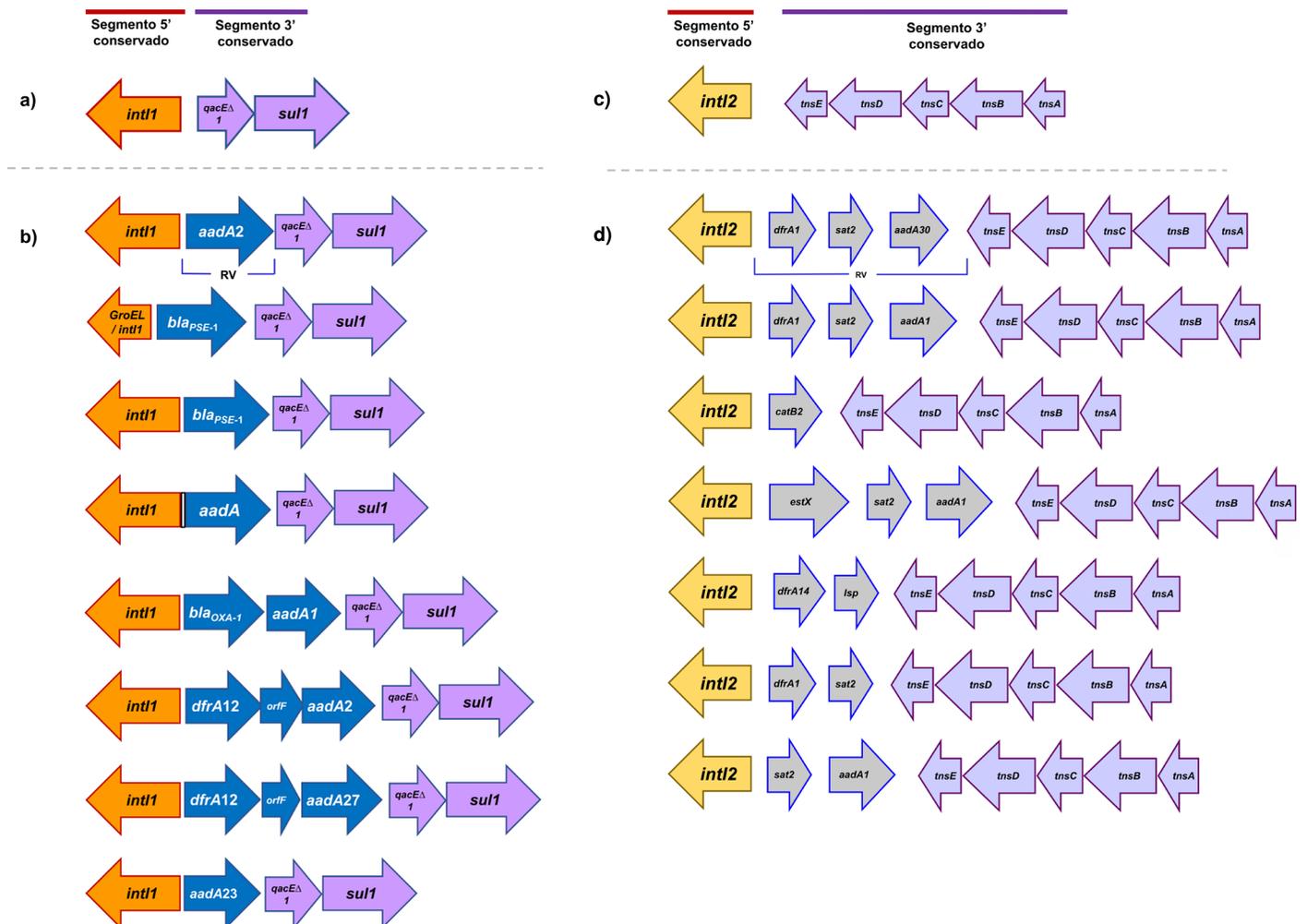
El incremento de la resistencia a los antibióticos en Typhimurium es un problema importante de salud pública mundial. Esto se ha evidenciado en aislamientos de Typhimurium de origen humano, animal (pollos, bovinos, porcinos y pavos) y de carne para consumo, recolectados en Estados Unidos durante dos décadas (1996-2016), en los que predominan la resistencia a ampicilina, cloranfenicol, estreptomina, sulfonamidas, tetraciclina, amoxicilina-ácido clavulánico, ceftriaxona, ceftiofur y, en menor proporción, a fluoroquinolonas (8). Sin embargo, el incremento de la resistencia a fluoroquinolonas y colistina convierten a esta serovariedad en un agente patógeno difícil de tratar en infecciones en humanos.

La resistencia reportada del serovar Typhimurium se encuentra codificada principalmente en integrones y transposones. Los integrones (figura 1, a y c) son plataformas de captura y expresión de genes, divididas en tres clases: clase 1 (int1), clase 2 (int2) y clase 3 (int3).

Los integrones de clase 1 tienen tres regiones características; la primera es la secuencia conservada 5' (5'CS) que contiene el gen de la integrasa *intI1*, el promotor *Pc* que dirige la transcripción de los genes insertados en la estructura del integrón y el sitio de recombinación *attI1* reconocido por la integrasa para insertar los genes; la segunda corresponde a la región variable en la que se insertan los genes y al sitio de recombinación *attC*; y la

tercera es el extremo conservado 3' (3'CS) generalmente conformado por los genes *qacEΔ1* y *sul1* que le confieren resistencia a compuestos de amonio cuaternario y sulfonamidas, respectivamente.

Los integrones de clase 2 están comúnmente asociados con el transposón Tn7 y sus variantes, en su extremo 5'CS se encuentra el gen *intI2* (no funcional debido a un codón de parada interno), dos promotores activos y el sitio de recombinación *attI2*; y en el extremo 3'CS contiene cinco genes *tns* (*tnsA*, *tnsB*, *tnsC*, *tnsD* y *tnsE*) que participan en la movilidad del transposón y el integrón mediante una inserción preferencial en un sitio único del cromosoma bacteriano (9,10). Los transposones son segmentos de ADN que tienen la capacidad de saltar a diferentes partes del material genético bacteriano por acción del gen de la transposasa y tienen la capacidad de transportar genes de resistencia, incluyendo integrones completos. Estas dos plataformas hacen parte de los elementos genéticos móviles capaces de diseminar genes de resistencia entre géneros bacterianos (10).



**Figura 1.** Esquema de los principales integrones de clase 1 (Int1) y de clase 2 (Int2) descritos en Typhimurium multirresistente. Las flechas de color naranja, púrpura y azul-gris representan los extremos conservados 5' y 3' y la región variable de los Int1 e Int2, respectivamente. En a) y c), los extremos 5' y 3' conservados en los Int1 e Int2 clásicos; en b) y d), los principales Int1 e Int2 reportados junto con el arreglo de genes que conforman la RV.

Como ejemplo de lo anterior, está la resistencia ACSSuT del DT104 (serovar Typhimurium) codificada en la isla genómica de *Salmonella* 1 (SG11), localizada en el cromosoma con los genes *aadA2* y *bla*<sub>PSE-1</sub> insertados en el integrón In104 (6); o la multiresistencia del genotipo ST313 codificada por un transposón de tipo Tn21, insertado en el plásmido de virulencia de *Salmonella* (pSLT) (11).

Se han documentado aislamientos de Typhimurium ST19 multiresistente con integrones de clase 1, compuestos por genes de resistencia a los antibióticos, que pueden estar insertados en plásmidos o cromosomas. La presencia de integrones de clase 1 y de otros elementos genéticos móviles se ha considerado esencial para la transferencia horizontal de los factores determinantes de resistencia (12).

En Colombia, con el transcurso del tiempo, se ha reportado un aumento de la resistencia a antibióticos—como ampicilina, cefotaxima, ceftazidima, tetraciclina y, recientemente, ciprofloxacina— en aislamientos de Typhimurium recuperados de muestras clínicas (13,14). Sin embargo, la relación de dicha resistencia con la presencia de integrones ha sido poco explorada.

A nivel local, el conocer los factores genéticos determinantes implicados en la resistencia a los antibióticos en Typhimurium, aportará información para el plan nacional de respuesta a la resistencia a los antimicrobianos (15). Por lo tanto, el objetivo de esta revisión bibliográfica fue identificar los tipos de integrones y sus genes de resistencia en aislamientos multiresistentes de Typhimurium reportados durante 2012-2020 a nivel mundial.

### **Desarrollo de la revisión y selección de artículos**

Se realizó una revisión sistemática exploratoria en cinco etapas, según Arksey y O'Malley (16), en la cual se establecieron:

1. la pregunta de investigación bajo la estrategia PICO (población, intervención, control y resultados),
2. la identificación de estudios pertinentes;
3. la selección e inclusión de documentos;
4. la organización de los datos, y
5. la síntesis y el análisis de los resultados (16,17).

La búsqueda estuvo orientada por la pregunta: ¿cuáles son los tipos de integrones descritos en aislamientos multiresistentes a antibióticos de *Salmonella* Typhimurium?

Para la búsqueda efectiva, se utilizaron los operadores booleanos: AND, NOT, OR y XOR, y los descriptores en ciencias de la salud (Decs/MeSH): *integrons*, *antibiotic resistance* y *Salmonella* Typhimurium, en todas las combinaciones posibles con las palabras clave en español o inglés. Se consultaron diferentes fuentes, como Medline, PubMed, SciELO, ScienceDirect, Redalyc y Google Académico, y se analizaron los artículos de revistas científicas publicados entre los años 2012 y 2020. La búsqueda se llevó a cabo entre noviembre y diciembre del 2020.

Los criterios de inclusión para seleccionar y clasificar los documentos como “pertinentes” fueron:

1. divulgación en el intervalo de tiempo examinado (2012-2020),

2. texto completo de la investigación original disponible en inglés o español,
3. registro del país y fuente de los aislamientos, y
4. descripción detallada del arreglo de genes en la región variable de los integrones junto con el perfil de resistencia de los aislamientos.

Para la selección de los artículos, solo se tuvieron en cuenta la sensibilidad y el contenido de integrones de los aislamientos bacterianos. No se consideraron los métodos de identificación del integrón ni el de sus genes, ni el proceso para determinar la sensibilidad ante los antibióticos. Aunque estos métodos pueden variar según el estudio, no afectan el objetivo principal de esta revisión.

Se excluyeron los artículos que estaban en un idioma diferente a español o inglés, los informes de casos clínicos, las opiniones de expertos, los comentarios de literatura, los artículos de revisión, los trabajos de grado y aquellos sin disponibilidad completa de la información descrita en los criterios de inclusión 3 y 4.

El perfil de resistencia a los antibióticos se estableció conforme a lo descrito por el programa *National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria* (NARMS) de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de los Estados Unidos, que lo definen como “una descripción de los resultados de las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos para un aislamiento” (18). Los aislamientos reportados con resistencias a tres o más familias de antibióticos se definieron como multiresistentes (19).

Los resultados de las búsquedas fueron exportados y transferidos al administrador bibliográfico Sciwheel (<https://sciwheel.com>), instrumento que permite la organización de referencias. El proceso de lectura y evaluación de los documentos incluidos fue llevado a cabo por dos de los autores, con el fin de minimizar los riesgos de sesgo en la selección. En caso de desacuerdo en los hallazgos, se discutió el consenso entre los pares o se utilizó la apreciación de un tercer revisor.

Para la extracción, organización y análisis de la información obtenida, se aplicó un instrumento elaborado por los autores para caracterizar la información de las publicaciones con el uso de una matriz metodológica de síntesis, cuyas variables fueron: país de origen del aislamiento, fuente del aislamiento, resistencia por familia de antibióticos, arreglo de genes en la región variable de los integrones descritos y período de recolección de los aislamientos. Los datos recopilados en esta matriz se muestran en el cuadro suplementario 1. A continuación, se hizo un análisis del contenido para identificar los tipos de integrones asociados con las resistencias reportadas y la fuente.

En la figura 2 se presenta el diagrama de flujo de acuerdo con el modelo PRISMA (20), que muestra el proceso de búsqueda y selección de los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión.

### **Características de los estudios**

En la búsqueda inicial, resultaron 11.164 artículos provenientes de las seis bases de datos. En la fase de tamizaje, se eligieron 119 artículos de investigación que aparentemente cumplían con los cuatro criterios de inclusión enlistados en la sección de materiales y métodos. El texto completo de estos artículos fue revisado y analizado para confirmar que incluyeran la descripción de las características fenotípicas de resistencia para los aislamientos y las genotípicas para los integrones. Finalmente, solo 38

artículos presentaron una descripción clara de los datos y fueron incluidos en la matriz metodológica de síntesis para ser analizados.

Los artículos de investigación seleccionados tienen una amplia representación geográfica que incluye cuatro continentes, 15 países (Brasil, China, Corea del Sur, Egipto, España, Estados Unidos de América, India, Irán, Italia, Marruecos, Portugal, Reino Unido, República Checa, Tailandia, Taiwán) y la Unión Europea (cuadro suplementario 1).

En los 38 estudios publicados entre el 2012 y el 2020, se recopiló la información de 1.337 aislamientos de Typhimurium, recuperados entre los años 2002 y 2018; en cada estudio se analizaron de 1 a 191 aislamientos. El 34,2 % (n = 13) de los estudios reunía los aislamientos de los seis países asiáticos; el 31,6 % (n = 12) de los reportes contenía información de uno o más países europeos; el 26,3 % (n = 10), de los dos países africanos, y el 7,9 % (n = 3), de dos países del continente americano.

Según los criterios de interpretación del *Clinical and Laboratory Standards Institute*, la principal prueba de sensibilidad a antibióticos realizada en los trabajos seleccionados, fue el método de difusión en disco (73,7 %; n = 28), seguido por el método de microdilución (15,8 %; n = 6); en menor medida, se utilizó una combinación de los métodos de difusión en disco y microdilución (7,9 %; n = 3) y, finalmente, en un artículo (2,6 %) no se informó el método empleado.

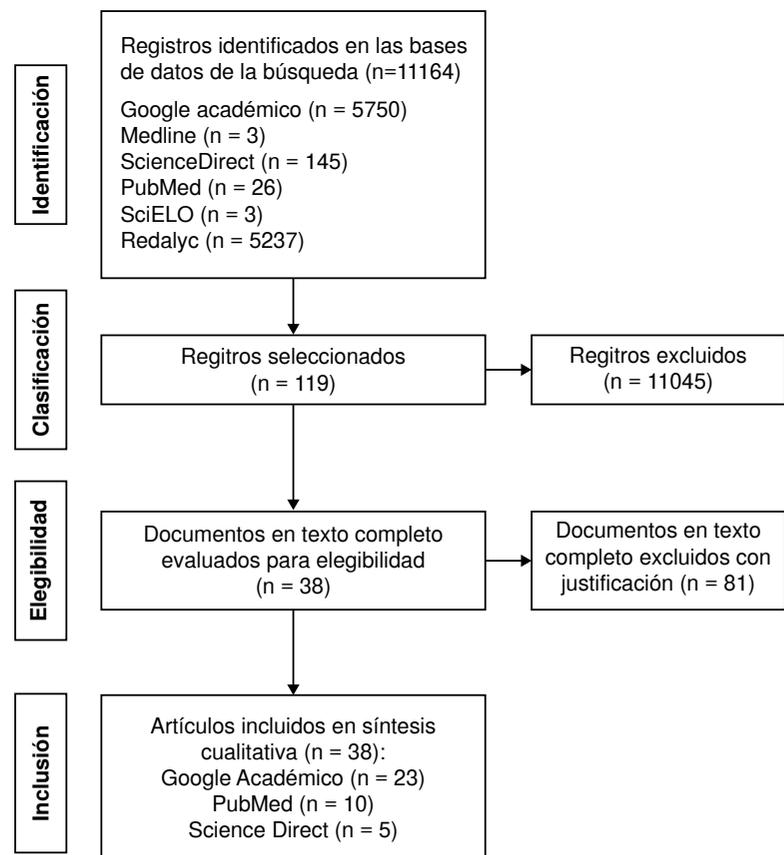


Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos de la revisión

Entre los 1.337 aislamientos estudiados, el 63,6 % (n = 850 / 1.337) correspondió a aislamientos multirresistentes, de los cuales cerca de la mitad portaban integrones de clase 1 (49,5 %; n = 421 / 850), todos ellos resistentes a antibióticos que abarcan entre tres a ocho familias diferentes; con menor frecuencia, se reportaron aislamientos con integrones de clase 2 (1,6 %; n = 14 / 850), resistentes a antibióticos pertenecientes a un rango de cuatro a ocho familias. En el 48,8 % (n = 415/850) de los aislamientos multirresistentes estudiados, no se encontraron integrones de clase 3.

De acuerdo con el objetivo del presente trabajo, a continuación, solo se describen los aislamientos multirresistentes de *Typhimurium* portadores de integrones.

### **Multirresistencia en *Typhimurium***

Los 42 perfiles de resistencia encontrados entre los 435 aislamientos multirresistentes de *Typhimurium*, portadores de integrones, fueron nombrados con números romanos consecutivos (I-XLII), conforme se fueron documentando en los artículos.

Las familias de antibióticos más frecuentes fueron  $\beta$ -lactámicos (81 %; n = 34 / 42), aminoglucósidos e inhibidores de la vía del folato, ambos presentes en el 78,6 % (n = 33 / 42), tetraciclinas (66,7 %; n = 28 / 42) y anfenicoles (64,3 %; n = 27 / 42).

Globalmente, entre los aislamientos portadores de integrones, los más comunes fueron los resistentes a cinco familias de antibióticos (n = 260), seguidos por los resistentes a seis (n = 90), tres (n = 39), cuatro (n = 37) y siete (n = 8) familias de antibióticos. Solo se identificó un aislamiento resistente a ocho familias de antibióticos.

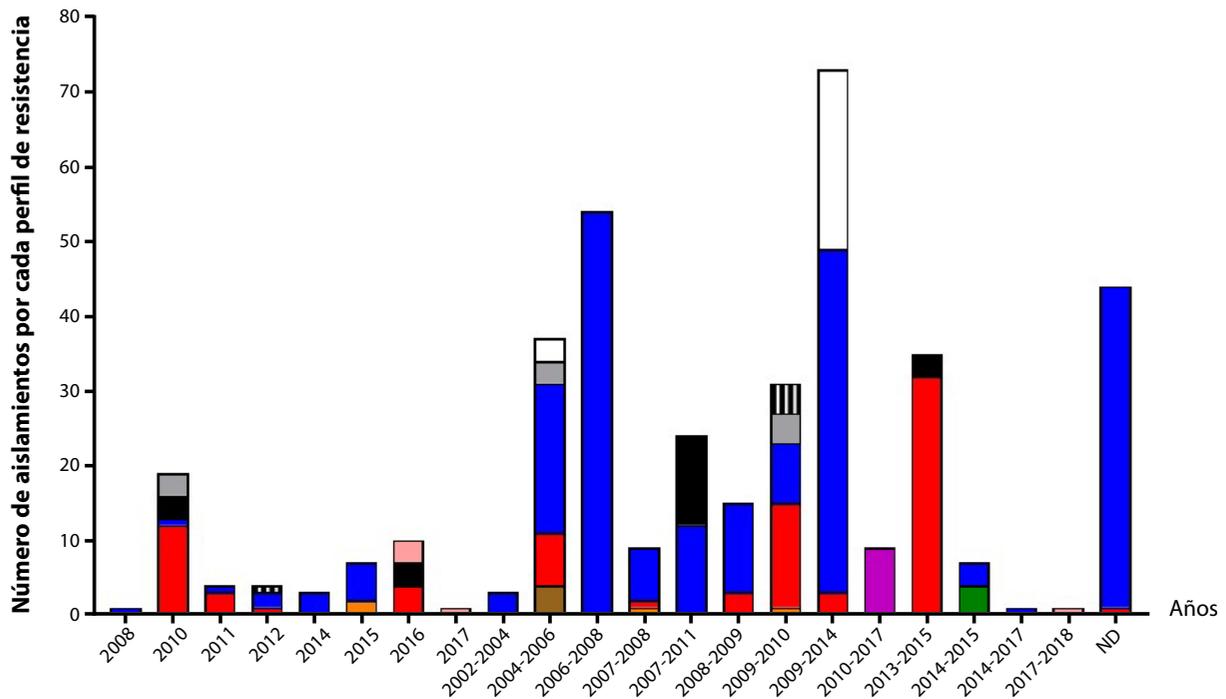
No fue posible identificar con exactitud el año con el mayor número de aislamientos multirresistentes portadores de integrones, pues en varios casos los autores solo reportaron un rango de tiempo que reúne todos los aislamientos analizados. Además, en 200 aislamientos de *Typhimurium* con multirresistencia a los antibióticos, no se documentó la fecha de obtención (cuadro suplementario 1).

En el periodo estudiado, los cinco perfiles de resistencia más frecuentes fueron el XII (n = 81), XIII (n = 222), XXVI (n = 21), XXVII (n = 10) y XXXI (n = 27), todos con resistencia a aminoglucósidos, inhibidores de la vía del folato y tetraciclinas. De estos, los perfiles XII y XIII, conformados por 303 aislamientos portadores de integrones, exhibieron resistencia común a aminoglucósidos, anfenicoles,  $\beta$ -lactámicos, inhibidores de la vía del folato y tetraciclinas. El perfil XII también fue resistente a quinolonas. Los perfiles XXVI, XXVII y XXXI reunían 58 aislamientos con resistencia a aminoglucósidos,  $\beta$ -lactámicos, inhibidores de la vía del folato y tetraciclinas, excepto el perfil XXXI que no mostró resistencia a los  $\beta$ -lactámicos. Se observó que el perfil de resistencia XIII prevaleció durante los 16 años de recolección, seguido del perfil XII que persistió en un rango de 11 años; los otros tres perfiles fueron intermitentes durante los años de análisis (figura 3).

Los aislamientos de *Typhimurium* portadores de integrones se recuperaron de diversas fuentes, dependiendo del continente. En África, los aislamientos se recuperaron de animales de consumo, alimentos y humanos; fueron multirresistentes contra tres a ocho familias de antibióticos y presentaron 22 perfiles de resistencia, con preponderancia del XII y XIII,

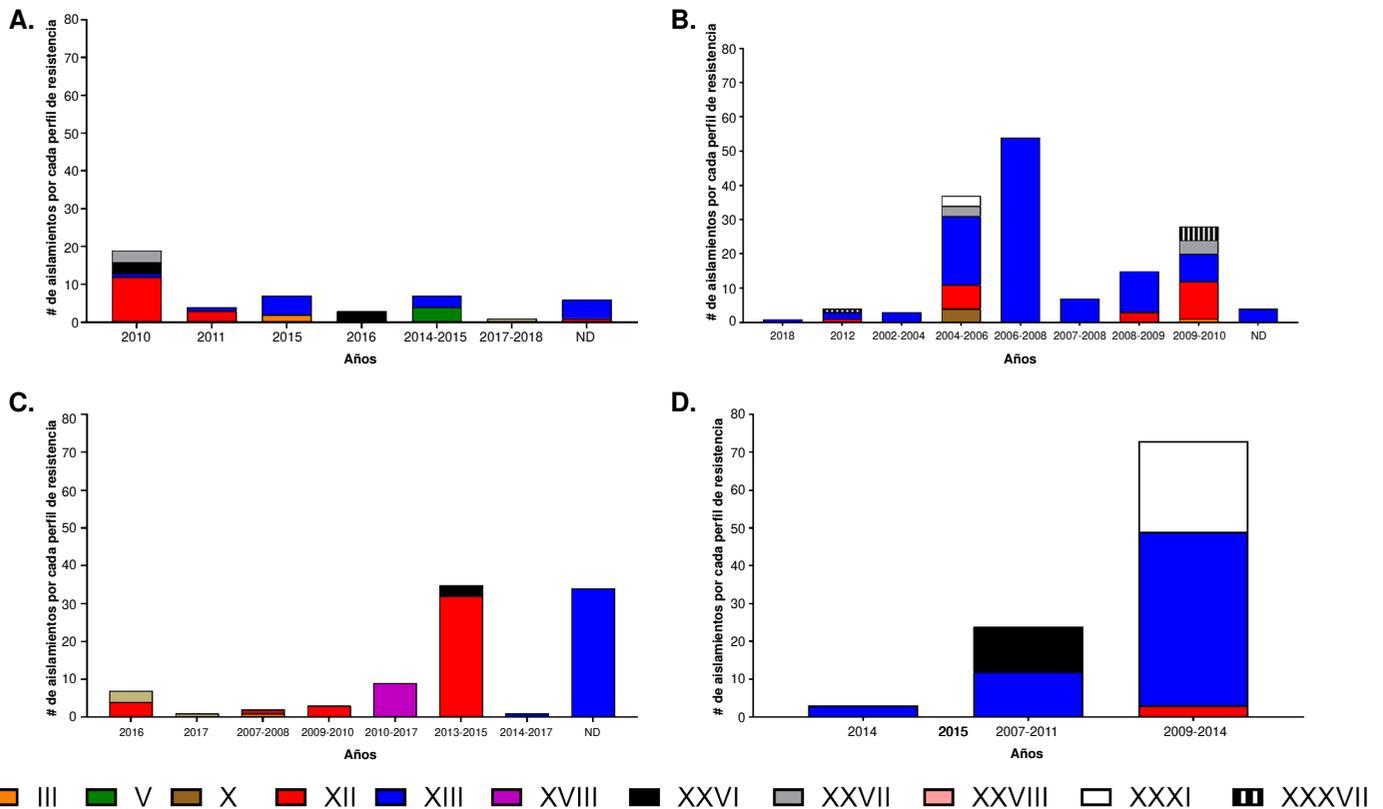
seguidos del XXVI, V, XXVII y III. El perfil III fue resistente a aminoglucósidos, anfenícolos, β-lactámicos e inhibidores de la vía del folato, mientras que el perfil V fue resistente a todas las familias incluidas en este estudio, excepto la de nitrofuranos (figuras 4a y 5).

En Europa, las cepas fueron aisladas de animales de consumo, aves silvestres, plantas de tratamiento de aguas residuales y humanos; estas fueron multiresistentes a los antibióticos de tres a siete familias y revelaron 15 perfiles de resistencia: los dos principales fueron XII y XIII, seguidos del XXVII, XXXVII y X. El perfil X es similar al perfil XII al reemplazar quinolonas por nitrofuranos. Los datos reportados para este continente proceden de la Unión Europea y de otros cinco países de la región (figuras 4b y 5).

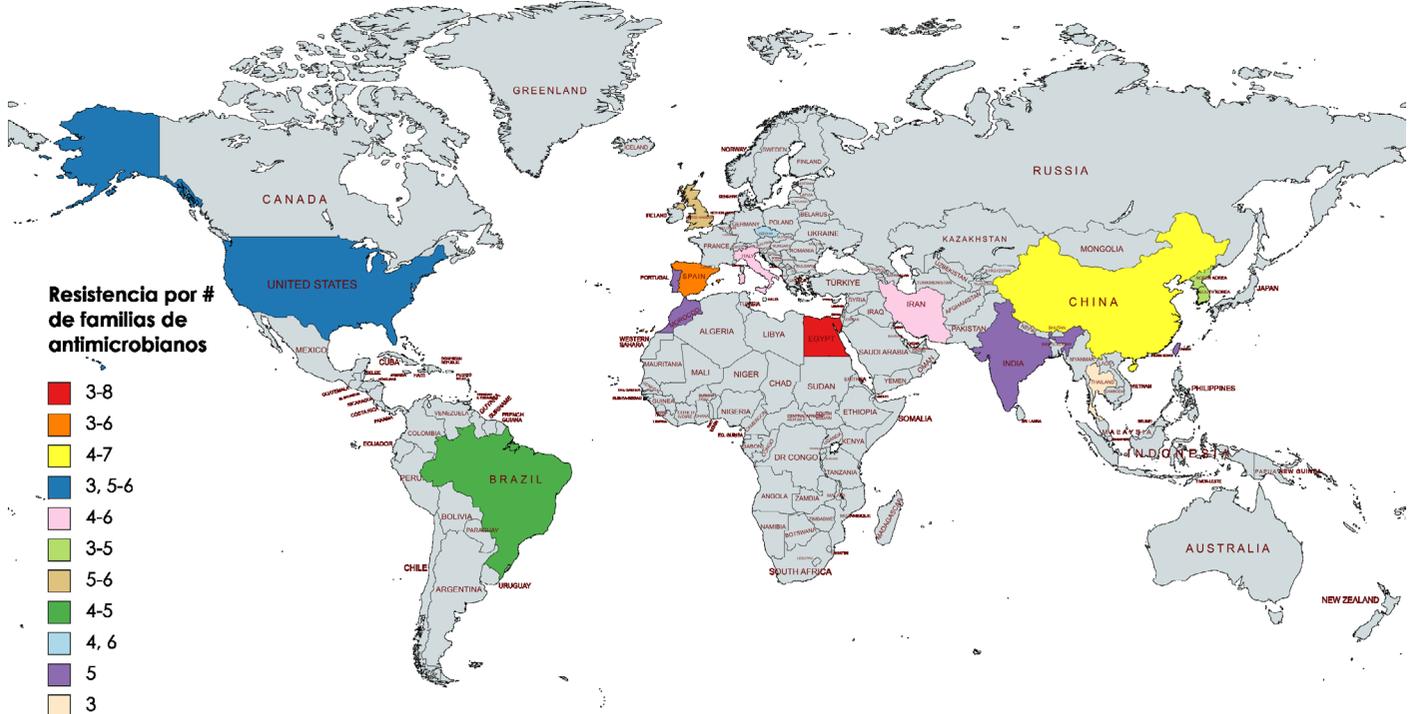


Perfil	Familias de antimicrobianos con resistencia								
	Aminoglucósidos	Anfenícolos	Betalactámicos	Inhibidores de la vía del folato	Nitrofuranos	Macrólidos	Quinolonas	Tetraciclinas	
III	X	X	X	X	-	-	-	-	
V	X	X	X	X	-	X	X	X	
X	X	X	X	X	X	-	-	X	
XII*	X	X	X	X	-	-	X	X	
XIII*	X	X	X	X	-	-	X	X	
XVIII	X	X	-	X	-	-	X	X	
XXVI*	X	-	X	X	-	-	X	X	
XXVII*	X	-	X	X	-	-	-	X	
XXVIII	X	-	X	-	-	-	X	X	
XXXI*	X	-	-	X	-	-	-	X	
XXXVII	-	X	X	X	-	-	-	X	

**Figura 3.** Distribución de aislamientos de Typhimurium multiresistente con integrones entre los principales perfiles de resistencia. La revisión de literatura mostró 42 perfiles diferentes de resistencia en aislamientos de Typhimurium. Se designaron con la nomenclatura en números romanos del I al XLII. En la gráfica se muestra la distribución de los 11 principales perfiles de resistencia en los diferentes años de estudio encontrados en los manuscritos revisados. Se observan dos grupos de datos, el primero conformado por un solo año y el segundo conformado por intervalos de años, este dato corresponde a las fechas de recuperación de los aislamientos reportados por los manuscritos incluidos en este estudio. En la tabla se muestra el respectivo perfil con su código de colores, y en las columnas las familias a las cuales presentan resistencia, en donde “X” es igual a resistente y “-” es igual a sensible. Los perfiles marcados con asteriscos corresponden a los cinco predominantes incluyendo el perfil XII (rojo) y XIII (azul).



**Figura 4.** Principales perfiles de resistencia por familias de antimicrobianos en aislamientos de *Typhimurium* multiresistentes portadores de integrones publicados entre el 2012 y el 2020, por continente. En la gráfica se muestra el número de aislamientos encontrados por cada perfil de resistencia. Para este resultado solo se tuvieron en cuenta los principales perfiles por continente: (A) siete perfiles de África, (B) siete perfiles de Europa, (C) seis perfiles en Asia y (D) cuatro perfiles en América.



**Figura 5.** Número de resistencias por familias de antibióticos en países de cuatro continentes publicados entre el 2012 y el 2020 (elaborado con MapChart <https://mapchart.net/world.html>). El color de cada país indica el número de las resistencias por familias de antibióticos en los aislamientos de *Typhimurium* multiresistente portadores de integrones.

En Asia, los aislamientos se obtuvieron de animales de consumo, animales silvestres, alimentos y humanos, y provenían en su mayoría de China, seguida de Corea del Sur, Irán y otros tres países de la región; fueron multirresistentes a antibióticos de tres a siete familias y evidenciaron 17 perfiles de resistencia, entre los que sobresalieron el XII y el XIII, seguidos del XVIII, el XXXVIII y el XXVI (figuras 4c y 5).

En América, las cepas fueron aisladas de animales de consumo y de humanos. Los aislamientos fueron multirresistentes a antibióticos de tres a seis familias diferentes y presentaron cinco perfiles de resistencia, con el perfil XIII como predominante, seguido del XXXI, el XXVI y el XII. Los datos registrados provienen de Brasil y Estados Unidos entre 2016 y 2020 (figuras 4d y 5).

El surgimiento y la diseminación de cepas de Typhimurium multirresistentes a antibióticos de tres o más familias, provenientes de países de cuatro continentes, se evidenció durante los 16 años de recolección que abarcó esta revisión.

### Identificación de integrones presentes en cepas de Typhimurium multirresistentes a antibióticos

En los 38 artículos seleccionados, publicados entre el 2012 y el 2020, se reportaron 421 aislamientos portadores de 615 integrones de clase 1, con 38 arreglos de genes diferentes en su región variable; y 14 aislamientos con 17 integrones de clase 2 que tienen 7 arreglos de genes en su región variable. En ninguno de los 435 aislamientos multirresistentes de Typhimurium se encontraron integrones de clase 3, ni presencia simultánea de integrones de clase 1 y 2 (cuadro suplementario 1).

Entre los integrones de clase 1, los genes más frecuentes en la región variable fueron *bla*<sub>PSE-1</sub> (n = 162), *aadA2* (n = 142) y *aadA* (n = 68) como casetes independientes y, los arreglos *bla*<sub>OXA-1</sub>-*aadA1* (n = 55) y *dfrA12-orfF-aadA2* (n = 35), como grupos de genes en casetes. Se observó que la mayoría de las cepas resistentes de Typhimurium contenían integrones de clase 1 (96,8 %; n = 421/435), conformados por regiones variables dispuestas en arreglos—de uno a cuatro casetes de genes— en un mismo aislamiento. En el cuadro 1 se muestran los genes encontrados en los cinco perfiles de resistencia más sobresalientes de los integrones de clase 1.

Se identificaron 117 aislamientos que portaban dos integrones independientes de clase 1: uno con el gen de resistencia *aadA2* y otro con el *bla*<sub>PSE-1</sub>. Las metodologías empleadas para la identificación de genes y el fenotipo de pentarresistencia ACSSuT sugieren que, de estas cepas, 70 probablemente estén asociadas con la isla genómica SGI1 (de localización cromosómica) y sean representantes del clon multirresistente DT104 de Typhimurium. La mayor parte de estas cepas exhibieron los perfiles de resistencia más abundantes (XIII, n = 48; y XII, n = 20). Un análisis posterior de estos aislamientos por WGS (*Whole Genome Sequencing*) confirmó la presencia de la SGI1 y su constante circulación a nivel global.

El análisis de la relación de los integrones de clase 1 con los perfiles de resistencia, mostró que, en el perfil XIII, los genes imperantes fueron *bla*<sub>PSE-1</sub> (n = 140), *aadA2* (n = 100), *aadA* (n = 44) y *bla*<sub>OXA-1</sub>-*aadA1* (n = 36); para el perfil XII, fueron *dfrA12-orfF-aadA2* (n = 27), *aadA2* (n = 25) y *bla*<sub>PSE-1</sub> (n = 19); en el perfil XXXI, el gen más frecuente fue de la familia *aadA*; y en el perfil XXVI, el arreglo imperante fue *dfrA12-orfF-aadA27* (n = 12), mientras

que, en el perfil XXVII, se destacaron los genes de la familia *dfrA1* (n = 4) (cuadro 1) (figura 1b).

Entre los integrones de clase 2, se encontraron siete arreglos de genes y *dfrA1-sat2-aadA30* fue el más frecuente (cuadro 2) (figura 1d).

Los resultados obtenidos sugieren que las resistencias descritas de tres a ocho familias de antibióticos en los perfiles predominantes podrían estar codificadas por los genes contenidos en los integrones de tipo 1 y 2 (cuadros 1 y 2).

Esto concuerda con los estudios que reportan a los genes de tipo *aadAs* como responsables de generar resistencia específica a estreptomicina (de la familia de los aminoglucósidos), pues los valores de concentración inhibitoria mínima se incrementan de 16 a 128 veces. Asimismo, el gen *bla<sub>OXA-1</sub>* confiere resistencia a amoxicilina (β-lactámicos), los genes *dfrA* proporcionan altos niveles de resistencia a trimetoprima (inhibidor de la vía del folato) y los genes *catB* conceden resistencia a cloranfenicol (anfenicoles).

**Cuadro 1.** Integrones de clase 1 descritos en aislamientos de Typhimurium multirresistente en los cinco perfiles de resistencia predominantes

RV-Int1 (5'-3')	Perfil de resistencia					Total Int1
	XII	XIII	XXVI	XXVII	XXXI	
<i>aac(6')-lb-cr-blaOXA-1-catB3-arr3</i>			2			2
<i>aadA</i>			44		24	68
<i>aadA1</i>	1				1	2
<i>aadA1-like-aadA2-dfrA12</i>	1		6		1	8
<i>aadA2</i>	25	100	1		1	127
<i>aadA23</i>			12			12
<i>aadA2-blaPSE-1</i>	1	2				3
<i>aadA6-orfD</i>	3					3
<i>aadA7-aac(3)-ld</i>				3		3
<i>aadA-dfrA12</i>	3	2				5
<i>aadB-catB3</i>			8			8
<i>blaOXA-1-aadA1</i>	9	36				45
<i>blaPSE-1</i>	19	140				159
<i>dfrA1</i>				4		4
<i>dfrA12-aadA2</i>	1					1
<i>dfrA12-aadA2-cmlA1-aadA1</i>	2		5			7
<i>dfrA12-orfF-aadA2</i>	27	3	4	1		35
<i>dfrA12-orfF-aadA27</i>		2	12			14
<i>dfrA12-orfF-aadA2-cmlA1-aadA1</i>		1				1
<i>dfrA15</i>		4		1		5
<i>dfrA15b-cm1A4-aadA2</i>	1					1
<i>dfrA17-aadA5</i>	4					4
<i>dfrA1-aadA1</i>	1	5	1	1		8
<i>drf12-orfF-aadA2</i>		3				3
<i>estX-psp-aadA2-cmlA1-aadA1</i>		1				1

Int1: integrón de clase 1; RV: región variable

En la tabla se muestran los cinco perfiles de resistencia predominantes y la región variable de los integrones de clase 1 (Int1). El número total de Int1 es superior al número de aislamientos reportados debido a que algunos aislamientos portan entre 2 y 4 integrones.

**Cuadro 2.** Integrones de clase 2 descritos en aislamientos de Typhimurium multirresistente

RV-Int2 (5'-3')	Perfil de resistencia										Total Int2
	IV	VI	VII	XI	XII	XIII	XXIII	XXVII	XXXIV	XXXVI	
<i>catB2</i>									1	1	2
<i>dfrA14- lsp</i>				1							1
<i>dfrA1-sat2</i>								1			1
<i>dfrA1-sat2-aadA1</i>					2	1					3
<i>dfrA1-sat2-aadA30</i>	1	1	2					1	1		7
<i>estX-sat2-aadA1</i>								2			2
<i>sat2-aadA1</i>									1		1

Int2: integrón de clase 2; RV: región variable

En la tabla se muestran los perfiles de resistencia y la región variable de los integrones de clase 2 (Int2). El número total de Int2 es superior al número de aislamientos reportados debido a que dos aislamientos portan más de 1 integrón.

La relación de la expresión de estas resistencias con los genes mencionados, así como con otros de las mismas familias, ha sido reportada por otros autores (21,22). La resistencia a tetraciclinas, nitrofuranos y macrólidos, por lo general, no está asociada con integrones, sino con transposones o plásmidos conjugativos; por esta razón, no se discute su relación con los perfiles de resistencia (23,24).

En esta revisión se observó que los genes presentes en los integrones más frecuentes pertenecían principalmente a las familias *aadA* y *dfrA*, lo cual concuerda con la mayoría de los estudios sobre integrones de Enterobacteriaceae de hace varias décadas (25,26). Entre los 615 integrones descritos, solo se encontraron 38 arreglos diferentes, lo cual concuerda con estudios genómicos recientes que demuestran una diversidad relativamente escasa de integrones en *Salmonella* (27).

El perfil de resistencia no siempre está dado por el mismo integrón; por esto, los perfiles XII y XIII tienen un mayor número de arreglos de integrones de clase 1 y comparten los genes predominantes, mientras que los perfiles XXVI, XXVII y XXXI presentan genes y arreglos diferentes.

En cuanto a los integrones de clase 2, se observó que los perfiles preponderantes XII, XIII y XXVII se deben también a arreglos genéticos, pero presentes en menor proporción que en los integrones de clase 1. Cabe mencionar que no se observó ninguna relación destacable entre los arreglos y los perfiles de resistencia. Similar a lo observado en los integrones de clase 1, la mayoría de los genes fueron de las familias *dfrA*, *sat* y *aadA*. La mayoría de los integrones de clase 2 se describieron en aislamientos africanos ( $n = 12$ ), distribuidos en nueve perfiles de resistencia, entre los que se sobresalen los perfiles XXXIV ( $n = 3$ ) y XXXVI ( $n = 2$ ) por reunir mayor número de aislamientos portadores de estos integrones; en los perfiles restantes, por cada uno solo se reportó un aislamiento con integrones de clase 2. Solo dos aislamientos con integrones de clase 2 se reportaron en Asia ( $n = 1$ ) y Europa ( $n = 1$ ). Esto contrasta con lo observado en los integrones de clase 1, donde el mayor número de aislamientos se reportó en Europa ( $n = 163$ ), seguida de Asia ( $n = 106$ ), América ( $n = 101$ ) y África ( $n = 65$ ). Además, se resalta que en África es donde se describen más integrones de clase 1 ( $n = 19$ ), seguida de Asia ( $n = 17$ ), Europa ( $n = 14$ ) y América ( $n = 6$ ) (cuadro suplementario 1).

La serovariedad Typhimurium es uno de los principales agentes causantes de salmonelosis en humanos y animales a nivel global (28,29). Actualmente, las cepas multirresistentes de Typhimurium se consideran un problema de salud pública, ya que su transmisión mediante la cadena alimentaria ocasiona brotes de intoxicación de difícil tratamiento. Por esta razón, se considera una problemática que debe abordarse desde el enfoque de Una salud (*One health*) (30,31). Desde que, en 1968, Anderson (32) registró la diseminación del clon multirresistente de Typhimurium DT29 en el Reino Unido hasta la posterior diseminación global de DT104, se ha evidenciado que la presencia de integrones de clase 1 es clave en la propagación exitosa de estos clones (6,32,33). Actualmente, son los elementos genéticos móviles predominantes de esta serovariedad (27).

Desde entonces, numerosos reportes han evidenciado la presencia de integrones en *Salmonella* spp., insertados en el cromosoma o presentes en plásmidos, recuperados de diversas fuentes a lo largo de la cadena alimentaria y en diferentes países, lo que resalta la importancia de estudiar y documentar estos mecanismos.

En el presente trabajo, el análisis de los datos obtenidos de 38 artículos, provenientes de cuatro continentes, 15 países y la Unión Europea, permitió caracterizar la resistencia a antibióticos asociada con integrones en cepas multirresistentes de Typhimurium y su desarrollo a lo largo de nueve años de divulgación científica.

Los resultados de esta revisión muestran principalmente la presencia de integrones de clase 1 y, en menor medida, de integrones de clase 2, portadores de diversos genes de resistencia en el 52 % (n = 449 / 864) de los aislamientos multirresistentes de Typhimurium, recuperados de diversas fuentes, como animales de consumo y silvestres, alimentos, muestras clínicas de humanos y aguas residuales de plantas de tratamiento, lo que muestra su amplia dispersión (cuadro suplementario 1).

Los datos recopilados en esta revisión muestran que, tanto la multirresistencia a los antibióticos como la presencia de integrones, se han incrementado mundialmente en Typhimurium con el paso de los años. Así, entre el 2002 y el 2004, las cepas aisladas solo describen dos perfiles de resistencia, mientras que las recolectadas en años posteriores muestran más: 11 perfiles en los aislamientos del 2004 al 2006, cinco en los del 2007 al 2011, 14 perfiles identificados entre el 2015 y el 2016, y nueve en las cepas del 2016 y el 2017. Durante los periodos de recolección, se evidenció resistencia constante a aminoglucósidos,  $\beta$ -lactámicos, inhibidores de la vía del folato y tetraciclinas (cuadro suplementario 1).

Aunque no está vinculada con integrones, es importante el registro de resistencia a quinolonas que reportan algunos autores en varios de los perfiles predominantes en África, Asia y las Américas, lo que concuerda con la alerta por la emergencia y la diseminación de estos genes en el género *Salmonella* (34,35).

Estas observaciones sugieren dos posibles escenarios: que existe una circulación global de aislamientos con determinados genes de resistencia o que hay un recambio de genes de resistencia en los aislamientos de cada región geográfica. La secuenciación del genoma completo en estas cepas sería una excelente herramienta para estudiar el trasfondo genético en el que interactúan los factores determinantes de resistencia y para analizar posibles relaciones filogenéticas.

El surgimiento y la diseminación de aislamientos de Typhimurium multirresistentes a antibióticos en países de diferentes continentes, se han evidenciado por más de 30 años (36-38). Tal es el caso de las cepas relacionadas con los genes predominantes *bla*<sub>PSE-1</sub>, *aadA2*, *aadA*, *bla*<sub>OXA-1</sub>-*aadA1* y *dfrA12-orfF-aadA2*, o con los menos frecuentes, como *cmiA1* y *catB4*, que confieren resistencia a un grupo limitado de familias de antibióticos, como  $\beta$ -lactámicos, aminoglucósidos, inhibidores de la vía del folato y anfenicoles. En el 2009, Partridge *et al.* revisaron 130 casetes de integrones reportados en el GenBank del NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), y resaltaron a los genes *aacA4* y *aadB* por su papel en la resistencia a aminoglucósidos (*aacA4* a gentamicina y amikacina; *aadB* a gentamicina) (39). Estos datos indican que los casetes de genes descritos pueden estar compartidos en el acervo genético de varias especies de enterobacterias, incluida Typhimurium.

Los resultados de esta revisión sugieren que los países africanos y europeos tienen más interés en este tipo de estudios, al encontrar un mayor

número de publicaciones provenientes de estos continentes, mientras que en América los datos son limitados. Al respecto, solo un estudio de Brasil y dos de Estados Unidos, relacionados con aislamientos de Typhimurium y su multirresistencia asociada con integrones, cumplieron con los criterios de inclusión descritos en los métodos.

En Colombia, existen reportes de cepas de *Salmonella* spp. Resistentes, al menos, a un antibiótico; estas fueron aisladas a partir de heces de porcinos previamente recolectadas de camiones de transporte y corrales. (40). También, se ha hecho seguimiento a aislamientos humanos de *Salmonella* spp. de origen clínico, mediante vigilancia —por pruebas de laboratorio— desarrollada en forma pasiva y voluntaria por entidades prestadoras de servicios de salud, como los laboratorios de salud pública departamental y el Instituto Nacional de Salud.

En estos esfuerzos aislados, se ha descrito que el serovar Typhimurium presenta los porcentajes más altos de resistencia a  $\beta$ -lactámicos, anfenicoles, tetraciclinas e inhibidores de la vía del folato, con una tendencia en aumento a lo largo del tiempo (14). Sin embargo, no se identificaron estudios entre el 2012 y el 2020 con la descripción de integrones, lo que sugiere que su estudio en Colombia y en otros países de la región no fue considerado de relevancia para el conocimiento, manejo y control de la resistencia en este serovar.

No obstante, en un estudio del 2006 en Colombia, se encontraron cepas multirresistentes de Typhimurium con integrones de clase 1 en el 39 % (n = 153 / 392) de los aislamientos clínicos y el 22 % (n = 11 / 50) de los porcinos. Se identificaron 12 casetes con genes diferentes, con el arreglo *dfr7-aac*(secuencia parcial)-*bla*<sub>OXA-2</sub> como el más frecuente. Este integrón había sido previamente reportado en Colombia (41) como portador de genes que confieren resistencia a inhibidores de la vía del folato, aminoglucósidos y  $\beta$ -lactámicos.

En el estudio de Flórez-Delgado *et al.*, se reportó la presencia de este integrón en el 75,2 % (n = 115 / 153) de los aislamientos clínicos con integrones de clase 1 y que ha circulado en el país por 20 años (1997-2017) (42). La comparación de estos resultados con los obtenidos de la revisión de la literatura reciente destaca dos características distintivas de los integrones encontrados en Colombia:

- i. los genes *dfr7* y *bla*<sub>OXA-2</sub> no son comunes en otros aislamientos del serovar Typhimurium, y
- ii. el gen *bla*<sub>OXA-2</sub> se ubica en el extremo 3', mientras que la posición más común para el gen *bla*<sub>OXA-1</sub> es en el extremo 5' o en la mitad de la región variable.

La posición del gen en el casete del integrón podría estar influenciada por el fenotipo de resistencia que confiere y la presión selectiva ejercida por las actividades humanas, como el uso de antibióticos como promotores de crecimiento en animales de granja o para el tratamiento de casos clínicos (39).

Es interesante que el integrón predominante en aislamientos colombianos de Typhimurium desde hace 20 años esté compuesto por genes con una distribución poco común en esta serovariedad, lo que puede sugerir que se ha mantenido en la población de manera endémica. Estudios complementarios de integrones en otras especies bacterianas o de aislamientos más antiguos, podrían ayudar a descifrar el origen de este integrón.

Los hallazgos descritos muestran la importancia de conocer las características principales de los integrones que circulan en Colombia y su relación con la expresión de resistencia. Esta información podría considerarse en el diseño de acciones de control de la resistencia antibiótica en diferentes ambientes y fuentes.

La aparición de cepas resistentes y multirresistentes de *Salmonella* spp., tiene muchas consecuencias clínicas y en salud pública, asociadas con la falla terapéutica, lo que limita la elección del tratamiento y aumenta los brotes, la carga de la enfermedad y, posiblemente, la virulencia de las cepas, sin contar con el aumento de la mortalidad y la morbilidad, el alza en los costos del tratamiento, el incremento de la permanencia en los hospitales –y el riesgo de adquisición de infecciones intrahospitalarias–, así como el aumento de la transmisión de cepas multirresistentes de *Salmonella* spp. (21,43).

Por esta razón, se ha seleccionado a *Salmonella* spp. como uno de los agentes patógenos principales que se deben vigilar en el enfoque “Una salud” (*One health*), ya que su diseminación permite hacer seguimiento de la transmisión, en la cadena agroalimentaria hasta el humano, del microorganismo y de los factores determinantes de la resistencia.

Por todo lo anterior, en el mundo se han emitido normas que regulan el uso de los agentes antimicrobianos de importancia crítica en el área veterinaria, la producción de alimentos y la salud pública, prohibiendo usos diferentes a los registrados en la etiqueta del medicamento (21,43). También, se han establecido programas de vigilancia de la resistencia a los antibióticos, algunos de los cuales integran los resultados de aislamientos de origen humano, animal y alimentario, como el *National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (NARMS)* en los Estados Unidos de América y el *Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme (DANMAP)* en Dinamarca. Con programas en colaboración con los CDC, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *Food and Drug Administration (FDA)* de los Estados Unidos, se ha rastreado la incidencia de la resistencia, especialmente de agentes patógenos relacionados con brotes de enfermedades transmitidas por alimentos en el mundo, para que las entidades competentes adopten estrategias, medidas de vigilancia y control, decisiones legales, sociales y financieras, en pro de combatir la amenaza que representa la resistencia a antibióticos en patógenos de interés en salud pública (21).

Debido a la importancia que los integrones de clases 1 y 2 juegan en la multirresistencia de *Salmonella* spp. a antibióticos, el conocimiento de estos mecanismos genéticos puede aportar información que apoye las acciones de vigilancia y control necesarias para evitar su diseminación.

## Conclusiones

La emergencia de la resistencia a los antibióticos en *Salmonella* spp. es multifactorial (condiciones externas y genéticas) y entre los elementos que influyen en su desarrollo se encuentra el uso de antibióticos que puedan ejercer una presión selectiva positiva hacia cepas bacterianas mejor adaptadas para sobrevivir a factores ambientales cambiantes. Esto, junto con la transferencia de genes de resistencia a serovariedades como Typhimurium, ha contribuido al surgimiento y propagación de la multirresistencia a los antibióticos y, por ende, al incremento de los costos en la salud pública y la práctica clínica por la ineficacia de los tratamientos disponibles.

En el presente trabajo, se han compilado los estudios que han identificado aislamientos multirresistentes de Typhimurium en diferentes países, recuperados de diferentes fuentes humanas, animales y ambientales, sus perfiles de resistencia a los antibióticos y sus integrones asociados. La resistencia a cinco familias de antibióticos –aminoglucósidos, anfenícolos,  $\beta$ -lactámicos, inhibidores de la vía del folato y tetraciclinas– se mantiene en el tiempo y tiene una circulación mundial.

Se confirmó que, en cepas multirresistentes de Typhimurium, aún no se reporta la presencia de integrones de clase 3; sin embargo, los integrones de clase 1 son los más frecuentes y no se reportan aislamientos que contengan a la vez integrones de clase 1 y 2. Los integrones encontrados explican en gran medida, mas no en su totalidad, los perfiles de resistencia de los aislamientos y se pudo evidenciar que diferentes integrones pueden proporcionar un mismo perfil de resistencia (cuadro suplementario 1).

### Recomendaciones

Al considerar que constantemente surgen cepas multirresistentes de Typhimurium que se diseminan en las regiones y el mundo, es necesario profundizar en el estudio de los elementos genéticos que aportan al incremento y movilización de los factores determinantes de resistencia en *Salmonella* y otras especies bacterianas de importancia en salud pública. Esta información puede ser utilizada en estrategias regionales y globales enfocadas en el control y en la disminución de la resistencia bacteriana en los ecosistemas silvestres, rurales, y urbanos, la producción animal y alimentaria, y en la salud humana. Estas acciones deben ser conjuntas, pues las iniciativas individuales no generan el impacto esperado a largo plazo para controlar este problema de interés en salud pública.

Una estrategia importante por aplicar es el control eficaz del manejo y uso de antibióticos de importancia crítica para la medicina humana –como los carbapenémicos, las quinolonas y otros (44)– en la cría, la producción de alimentos y la salud animal. Se recomienda realizar pruebas piloto en las que se elimine el uso de algunos de estos antibióticos y se mida –a corto, mediano y largo plazo– el impacto de estas medidas sobre la resistencia a los agentes antibacterianos en el ambiente y los animales. Estas directrices podrían contribuir al control y la reducción de la multirresistencia y, por ende, favorecer la eficacia de los antibióticos disponibles para el tratamiento de bacterias resistentes que afecten la salud humana.

Aunque en la medicina humana existen medidas de control que regulan el uso de los antibióticos, es necesario reforzar las estrategias de educación para concientizar a la población de la importancia de no automedicarse, y de usar los antibióticos en la forma y dosis correctas para el tratamiento de las enfermedades. Otro aspecto por considerar es la revisión adecuada, eficaz y actualizada de la administración de antibióticos para el tratamiento de las enfermedades bacterianas en los hospitales, las clínicas ambulatorias, los centros médicos y la comunidad en general, para que esté en concordancia con los datos actualizados de la vigilancia de la resistencia a los antibióticos en la salud humana, animal y ambiental.

En esta revisión, se buscaron artículos publicados sobre la resistencia a antibióticos y su asociación con la presencia de integrones en aislamientos multirresistentes de Typhimurium y se filtraron, con base en cuatro criterios, para obtener información detallada y comparable entre ellos. Llama la

atención que solo el 0,3 % de las publicaciones cumplieron con la inclusión de los datos del origen, la fecha, el perfil de resistencia a antibióticos, la presencia de integrones y la descripción de los casetes de genes.

Por todo lo anterior, se invita a los investigadores de esta área a hacer un esfuerzo para incluir la mayor cantidad de información sobre el origen de los aislamientos (metadatos), así como las características fenotípicas y genotípicas de las resistencias, para promover la compilación de mayor conocimiento de la resistencia a los antibióticos en este serovar.

### Limitaciones

En primer lugar, la fecha de publicación de los artículos incluidos en esta investigación es posterior a la obtención de los aislamientos. Esta discrepancia temporal podría afectar la interpretación de los resultados, ya que los hallazgos no reflejarían la situación del momento exacto de la recolección de las muestras.

Otra limitación relevante se relaciona con el reporte de las fechas de obtención de los aislamientos. En muchos casos, estas fechas se agrupan en bloques o no se presentan de manera individual con su respectivo registro. Esta falta de detalle dificulta un análisis exhaustivo de los integrones y su persistencia a lo largo del tiempo.

Aunque existen numerosos estudios sobre integrones en diferentes partes del mundo, no todos cumplen con los criterios de inclusión establecidos en esta revisión. Algunas publicaciones carecen de una descripción minuciosa de los integrones o no especifican el origen de los aislamientos. Esta omisión resulta en una pérdida de datos valiosos que podrían ser relevantes para el estudio de los integrones. Por lo tanto, se alienta a los investigadores a incluir una matriz de datos primarios más completa en sus futuros trabajos.

### Referencias

1. Center for Disease Control and Prevention. CDC yellow book 2020: Health information for international travel. Brunette GW, Nemhauser JB, editors. New York: Oxford University Press; 2019. <https://doi.org/10.1093/med/9780190928933.001.0001>
2. World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations. INFOSAN activity report 2018-2019. World Health Organization, editor. Geneva: World Health Organization; 2020. p. 76.
3. McQuiston JR, Herrera-Leon S, Wertheim BC, Doyle J, Fields PI, Tauxe RV, *et al.* Molecular phylogeny of the salmonellae: Relationships among *Salmonella* species and subspecies determined from four housekeeping genes and evidence of lateral gene transfer events. *J Bacteriol.* 2008;190:7060-7. <https://doi.org/10.1128/JB.01552-07>
4. Organización Mundial de la Salud. Salmonella (no tifoidea). 2018. Fecha de consulta: 21 de agosto de 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-%28non-typhoidal%29>
5. Rabsch W, Andrews HL, Kingsley RA, Prager R, Tschäpe H, Adams LG, *et al.* *Salmonella enterica* serotype Typhimurium and its host-adapted variants. *Infect Immun.* 2002;70:2249-55. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.5.2249-2255.2002>
6. Leekitcharoenphon P, Hendriksen RS, Le Hello S, Weill F-X, Baggesen DL, Jun S-R, *et al.* Global genomic epidemiology of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104. *Appl Environ Microbiol.* 2016;82:2516-26. <https://doi.org/10.1128/AEM.03821-15>
7. Kingsley RA, Msefula CL, Thomson NR, Kariuki S, Holt KE, Gordon MA, *et al.* Epidemic multiple drug resistant *Salmonella* Typhimurium causing invasive disease in sub-Saharan Africa have a distinct genotype. *Genome Res.* 2009;19:2279-87. <https://doi.org/10.1101/gr.091017.109>

8. Wang X, Biswas S, Paudyal N, Pan H, Li X, Fang W, *et al.* Antibiotic resistance in *Salmonella* Typhimurium isolates recovered from the food chain through national antimicrobial resistance monitoring system between 1996 and 2016. *Front Microbiol.* 2019;10:985. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00985>
9. Deng Y, Bao X, Ji L, Chen L, Liu J, Miao J, *et al.* Resistance integrons: Class 1, 2 and 3 integrons. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015;14:45. <https://doi.org/10.1186/s12941-015-0100-6>
10. Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. Mobile genetic elements associated with antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31. <https://doi.org/10.1128/CMR.00088-17>
11. Okoro CK, Kingsley RA, Connor TR, Harris SR, Parry CM, Al-Mashhadani MN, *et al.* Intracontinental spread of human invasive *Salmonella* Typhimurium pathovariants in sub-Saharan Africa. *Nat Genet.* 2012;44:1215-21. <https://doi.org/10.1038/ng.2423>
12. Monte DFM, Sellera FP, Lopes R, Keelara S, Landgraf M, Greene S, *et al.* Class 1 integron-borne cassettes harboring blaCARB-2 gene in multidrug-resistant and virulent *Salmonella* Typhimurium ST19 strains recovered from clinical human stool samples, United States. *PLoS ONE.* 2020;15:e0240978. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240978>
13. Maldonado NA, Múnera MI, López JA, Sierra P, Robledo CG, Robledo J, *et al.* Tendencias de la resistencia a antibióticos en Medellín y municipios del Área Metropolitana entre 2007-2012: resultados de seis años de vigilancia. *Biomédica.* 2014;34:433-46. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i3.1658>
14. Instituto Nacional de Salud. Informe de Vigilancia por Laboratorio de *Salmonella* spp.: "Colombia 1997-2018." Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2019. p. 25.
15. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Nacional de Respuesta a la resistencia a los antimicrobianos. Plan estratégico. Bogotá: Minsalud; 2018.
16. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: Towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005;8:19-32. <https://doi.org/10.1080/1364557032000119616>
17. Peters MDJ, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13:141-6. <https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000050>
18. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). Glossary of Terms Related to Antibiotic Resistance | NARMS | CDC [Internet]. National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (NARMS). 2019. Fecha de consulta: 29 de octubre de 2023. Disponible en: <https://www.cdc.gov/narms/resources/glossary.html>
19. Rodríguez EC, Díaz-Guevara P, Moreno J, Bautista A, Montaña L, Realpe ME, *et al.* Laboratory surveillance of *Salmonella enterica* from human clinical cases in Colombia 2005-2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35:417-25. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.02.023>
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
21. Akinyemi KO, Ajoseh SO. Factors contributing to the emergence and spread of antibiotics resistance in salmonella species. In: Mares M, editor. *Current topics in salmonella and salmonellosis.* InTech; 2017. <https://doi.org/10.5772/67701>
22. Dessie HK, Bae DH, Lee YJ. Characterization of integrons and their cassettes in *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from poultry in Korea. *Poult Sci.* 2013;92:3036-43. <https://doi.org/10.3382/ps.2013-03312>
23. Roberts MC, Schwarz S. Tetracycline and phenicol resistance genes and mechanisms: Importance for agriculture, the environment, and humans. *J Environ Qual.* 2016;45:576-92. <https://doi.org/10.2134/jeq2015.04.0207>
24. Roberts MC. Tetracycline resistance determinants: Mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution. *FEMS Microbiol Rev.* 1996;19:1-24. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.1996.tb00251.x>
25. White PA, McIver CJ, Rawlinson WD. Integrons and gene cassettes in the enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:2658-61. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.9.2658-2661.2001>
26. Leverstein-van Hall MA, Blok HEM, Donders RT, Paauw A, Fluit AC, Verhoef J. Multidrug resistance among Enterobacteriaceae is strongly associated with the presence of integrons and is independent of species or isolate origin. *J Infect Dis.* 2003;187:251-9. <https://doi.org/10.1086/345880>

27. Jia C, Wang Z, Huang C, Teng L, Zhou H, An H, *et al.* Mobilome-driven partitions of the resistome in *Salmonella*. *mSystems*. 2023;e0088323. <https://doi.org/10.1128/msystems.00883-23>
28. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union One Health 2019 zoonoses report. *EFSA J*. 2021;19:e06406. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6406>
29. Simpson KMJ, Hill-Cawthorne GA, Ward MP, Mor SM. Diversity of *Salmonella* serotypes from humans, food, domestic animals and wildlife in New South Wales, Australia. *BMC Infect Dis*. 2018;18:623. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3563-1>
30. Lammie SL, Hughes JM. Antimicrobial resistance, food safety, and one health: The need for convergence. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2016;7:287-312. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-041715-033251>
31. World Health Organization. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: Early implementation 2017-2018. Geneva: World Health Organization; 2018. p. 164.
32. Anderson ES. Drug resistance in *Salmonella* Typhimurium and its implications. *BMJ*. 1968;3:333-9. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5614.333>
33. Huan J, Tian Z, Zhang Y, Zhang H, Shi Y, Gillings MR, *et al.* Dynamics of class 1 integrons in aerobic biofilm reactors spiked with antibiotics. *Environ Int*. 2020;140:105816. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105816>
34. World Health Organization. Critically important antimicrobials for human medicine. 5th rev. Geneva: World Health Organization; 2017.
35. World Health Organization. Critically important antimicrobials for human medicine. 6th revision. Geneva: World Health Organization; 2019.
36. Guerra B, Soto S, Cal S, Mendoza MC. Antimicrobial resistance and spread of class 1 integrons among *Salmonella* serotypes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:2166-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.8.2166-2169.2000>
37. Madec JY, Doublet B, Ponsin C, Clockaert A, Haenni M. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase blaCTX-M-1 gene carried on an IncI1 plasmid in multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 in cattle in France. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:942-4. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr014>
38. Gallardo F, Ruiz J, Soto SM, Jiménez de Anta MT, Vila J. Distintos mecanismos de resistencia asociados a integrones en aislamientos clínicos de *Salmonella* Typhimurium. *Rev Esp Quimioter*. 2003;16:398-402.
39. Partridge SR, Tsafnat G, Coiera E, Iredell JR. Gene cassettes and cassette arrays in mobile resistance integrons. *FEMS Microbiol Rev*. 2009;33:757-84. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2009.00175.x>
40. Pulecio-Santos S, Bermúdez-Duarte P, Suárez Alfonso MC. Susceptibilidad antimicrobiana de aislamientos de *Salmonella enterica* obtenidos del pre-beneficio y de porcinos en Colombia. *Rev Salud Pública*. 2015;17:106-19. <https://doi.org/10.15446/rsap.v17n1.45716>
41. O'Mahony R, Quinn T, Drudy D, Walsh C, Whyte P, Mattar S, *et al.* Antimicrobial resistance in nontyphoidal *Salmonella* from food sources in Colombia: Evidence for an unusual plasmid-localized class 1 integron in serotypes Typhimurium and Anatum. *Microb Drug Resist*. 2006;12:269-77. <https://doi.org/10.1089/mdr.2006.12.269>
42. Flórez-Delgado NY, Ubillus EN, Pérez-Sepúlveda B, Ospina-Ríos EL, Carrascal-Camacho AK, Chamorro-Tobar IC, *et al.* Class 1 integrons in clinical and swine industry isolates of *Salmonella* Typhimurium from Colombia, dating 1997 to 2017. *J Med Microbiol*. 2023;72. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001704>
43. Balsalobre LC, Dropa M, Matté MH. An overview of antimicrobial resistance and its public health significance. *Braz J Microbiol*. 2014;45:1-5. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822014005000033>
44. Organización Mundial de la Salud. Lista OMS de antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana (lista OMS de AIC). Geneva: OMS; 2019. p. 2.