



Resistencia antimicrobiana. Un problema global de salud de “One Health”

CIAAS

Comité de Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud

Dra. Itzel Villanueva García

Fellow de Infectología Pediátrica

Instituto Nacional de Pediatría, México

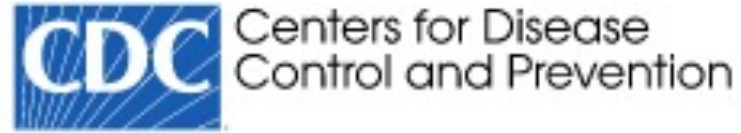
Agradecimientos

- Profesor Séamus Fanning
 - UCD-Centre for Food Safety
 - School of Public Health, Physiotherapy & Sports Science
 - University College Dublin, Ireland
- Professor Jean-Yves Maillard
 - Cardiff University, Wales

Objetivos

- Revisión del descubrimiento de los antimicrobianos y sus componentes
- Uso de antimicrobianos desde el contexto “*One Health*”
- Evaluar la emergencia y diseminación de la resistencia a antimicrobianos
- Ejemplos de transmisión de genotipos de resistencia a antimicrobianos
 - *Salmonella* Multidrogorresistentes (MDR) en aves de corral en China
- Analizar la metagenómica de la resistencia a antimicrobianos

One Health



One Health

- “*One Health*” es un enfoque colaborativo, multisectorial y transdisciplinario, actuando tanto en nivel local, regional, nacional y mundial, con el objetivo de lograr resultados de salud óptimos reconociendo la interconexión entre las personas, los animales, las plantas y su entorno compartido.

One Health

- Población humana crece y se expande a nuevas áreas geográficas. Más contacto con flora y fauna
- **Animales**: ganado, alimento, medios de transporte, deportes, educación y acompañamiento.
 - Enfermedad entre animales y personas
- **Cambio climático** (deforestación, prácticas de agricultura): alteración de las condiciones y hábitat
 - Enfermedad a animales
- El movimiento internacional de personas y productos animales
 - Propagación rápida y fácil a través de fronteras

One Health



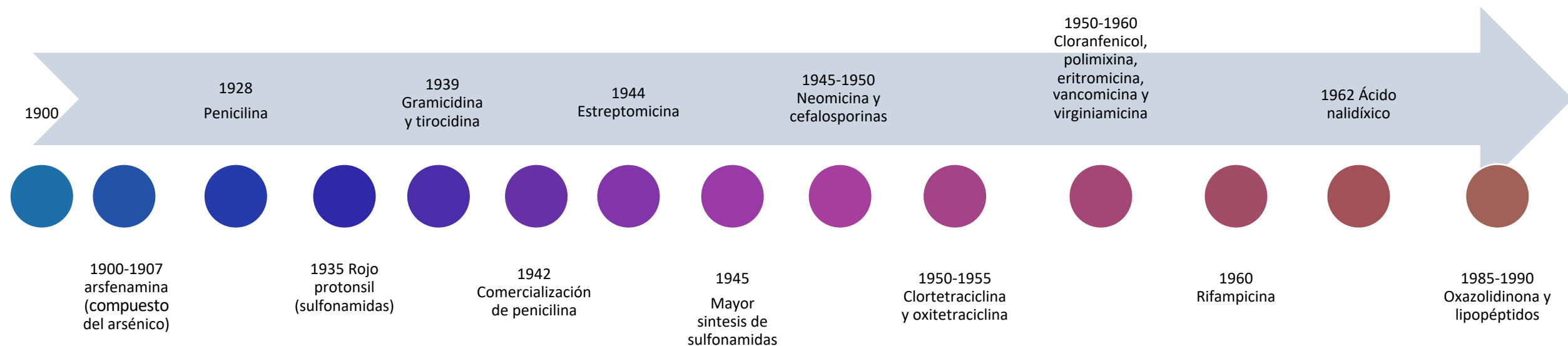
Personas protectoras de la salud en humanos, animales y su ambiente.

Alcanzar el mejor resultado en salud para las personas, animales plantas y su ambiente

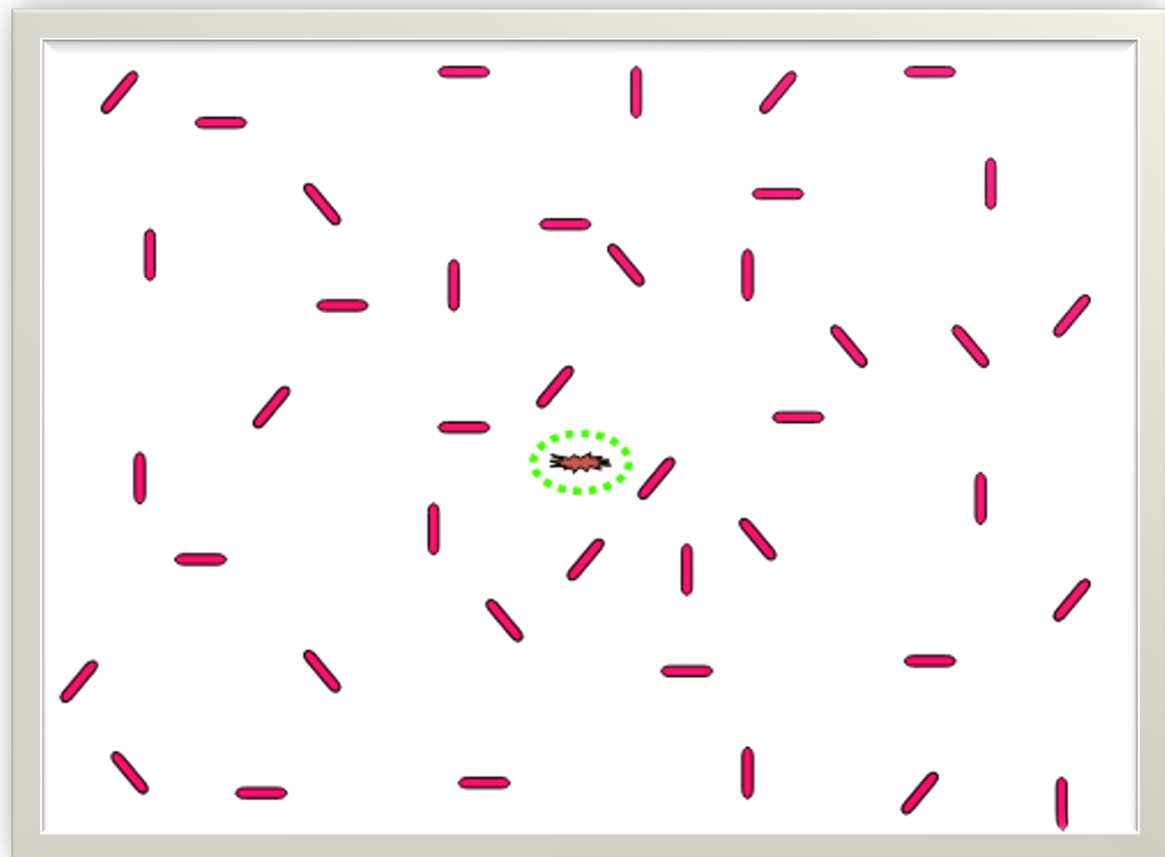
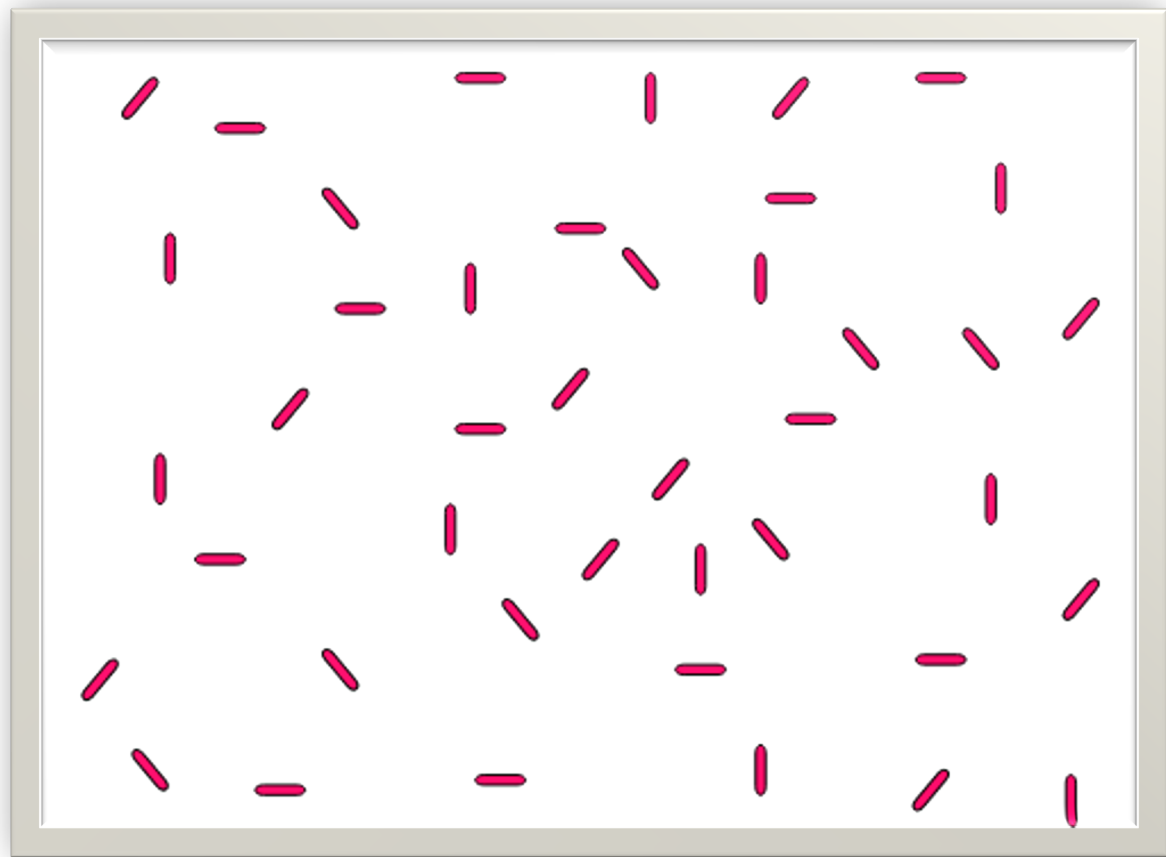
Descubrimiento de los antimicrobianos y sus componentes

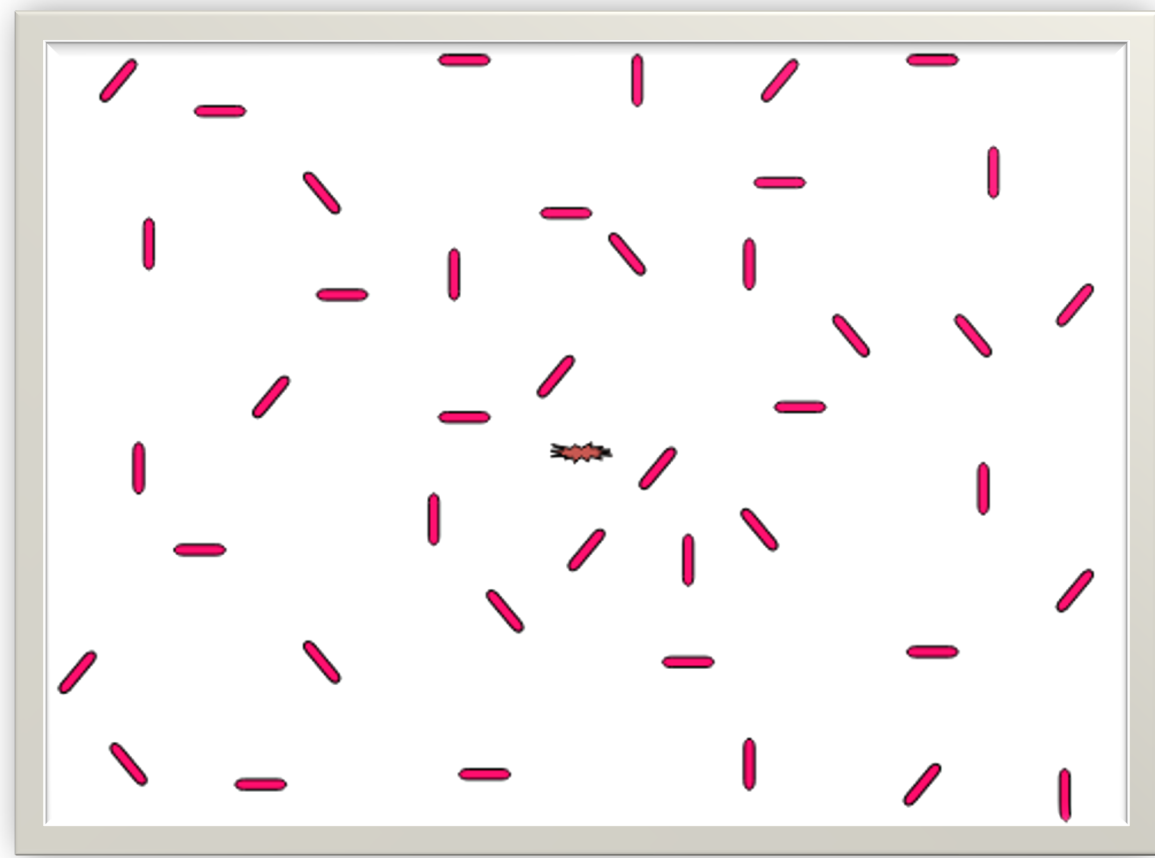
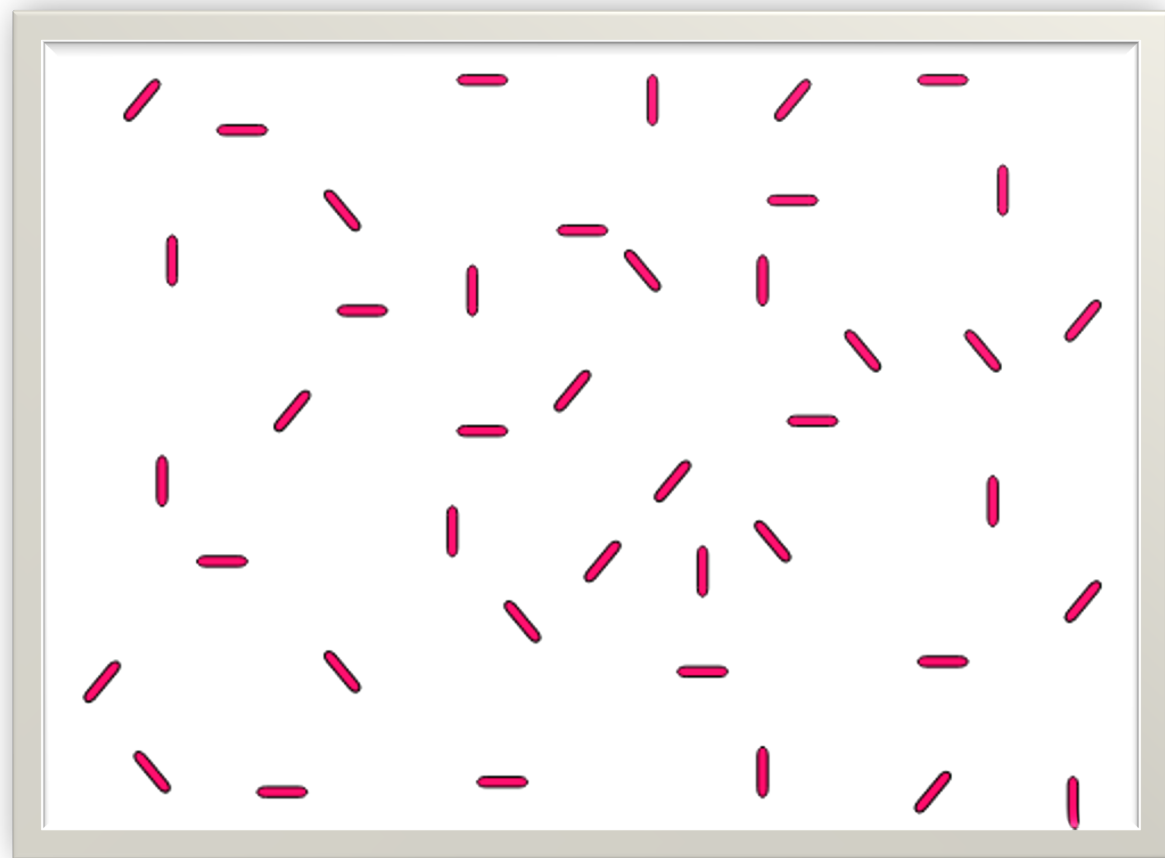
Los antibióticos se definen como metabolitos microbianos de bajo peso molecular de origen natural que pueden eliminar / inhibir bacterias susceptibles.

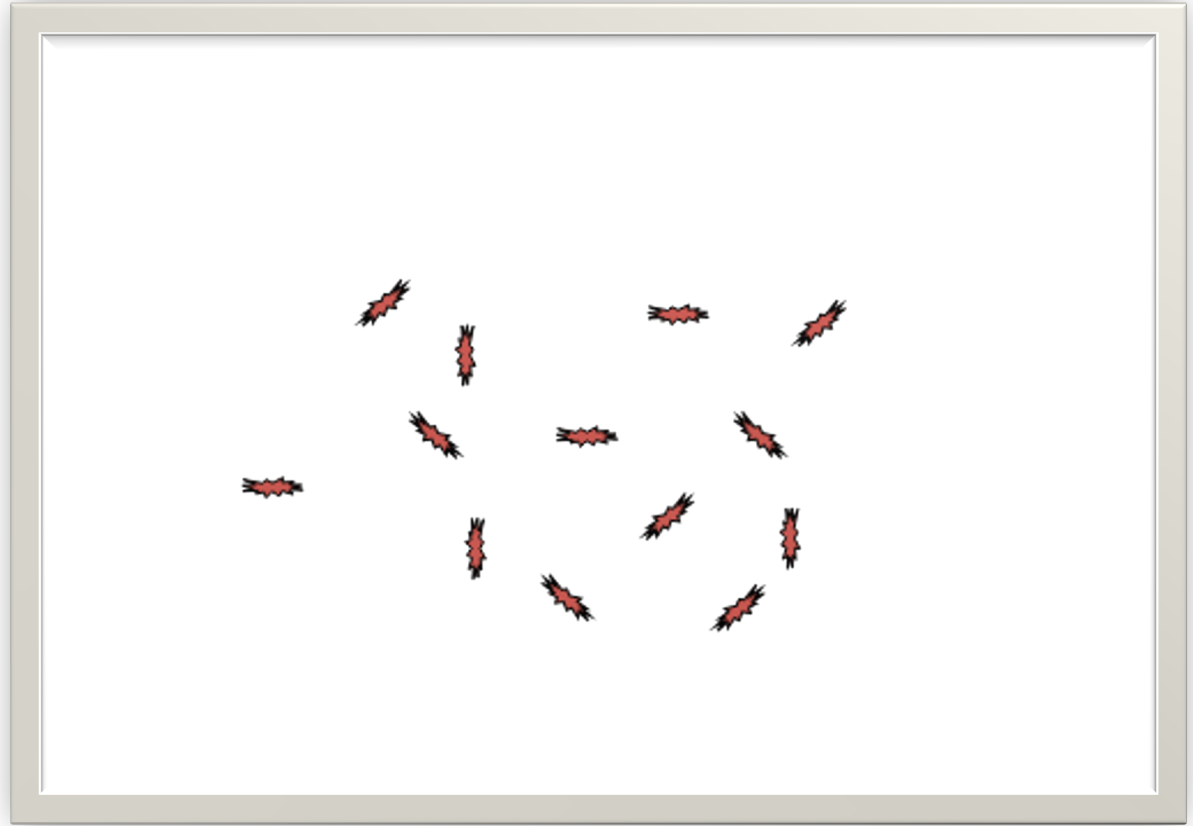
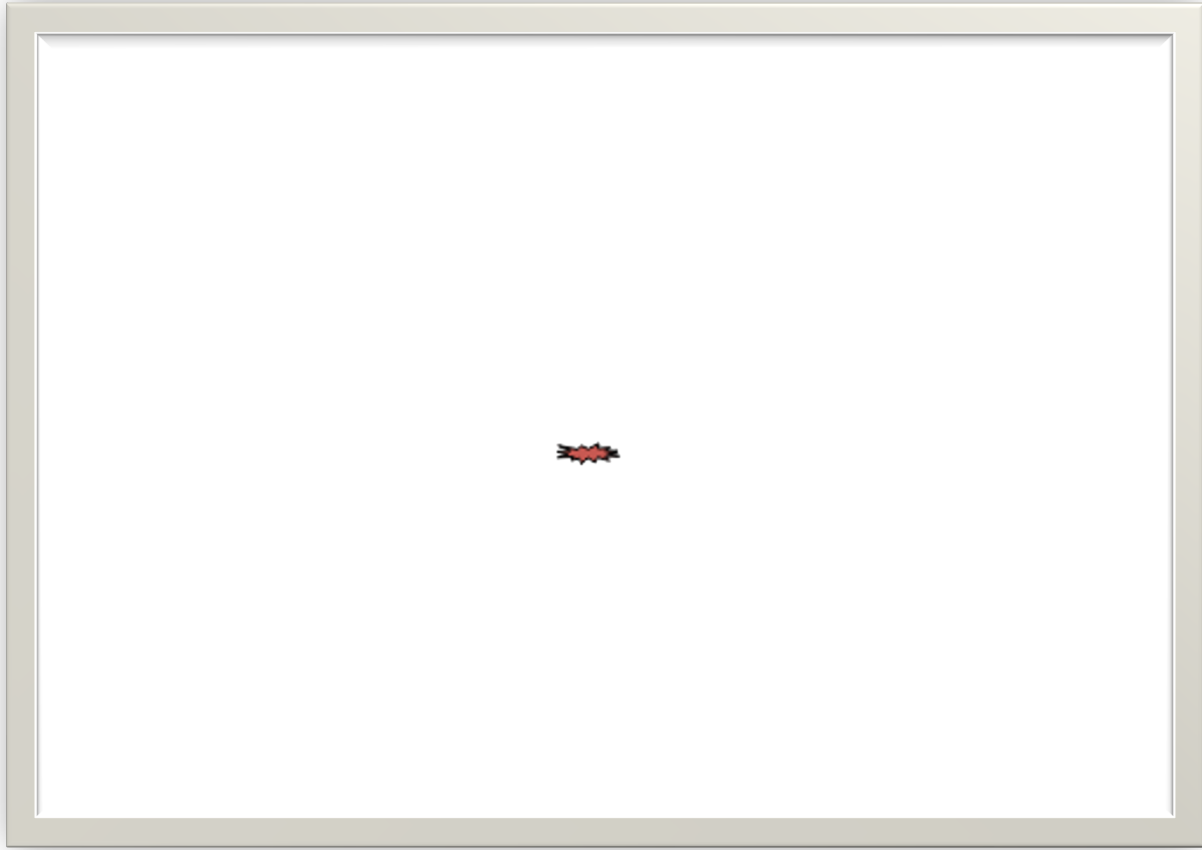
- Los antibióticos han revolucionado la medicina moderna: cirugía, trasplante de órganos, tratamiento oncológico etc.
- Son el principal medicamento recetado (70 billones de dosis 2010)
- Son elementos naturales que pueden ser purificados desde bacterias, muchos siendo descubiertos en ambientes intactos.

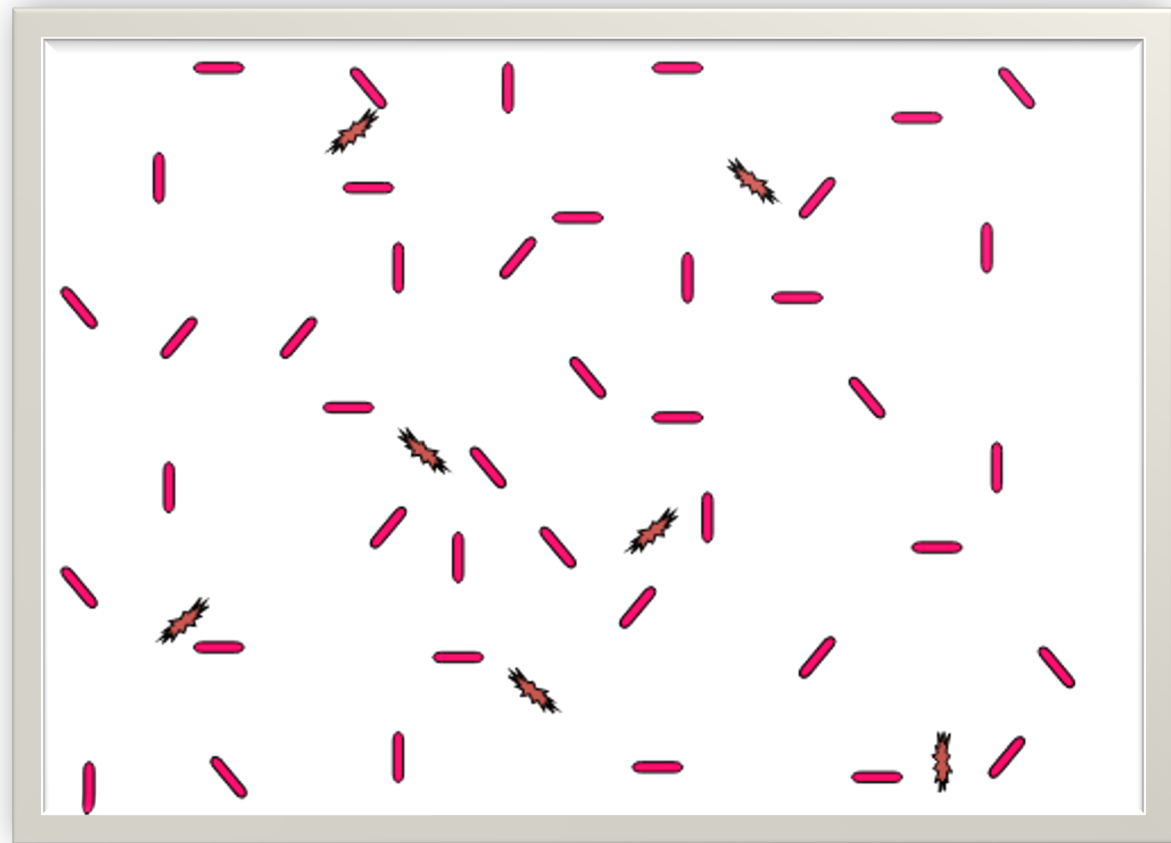
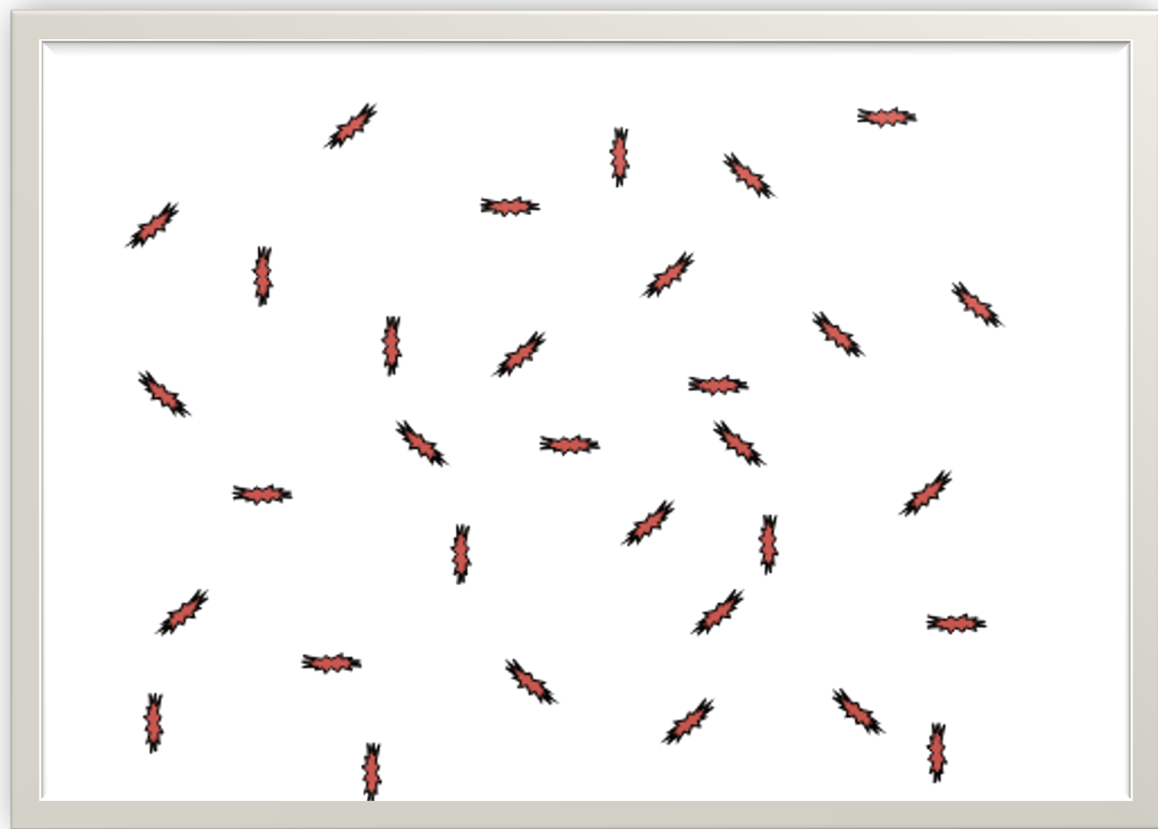


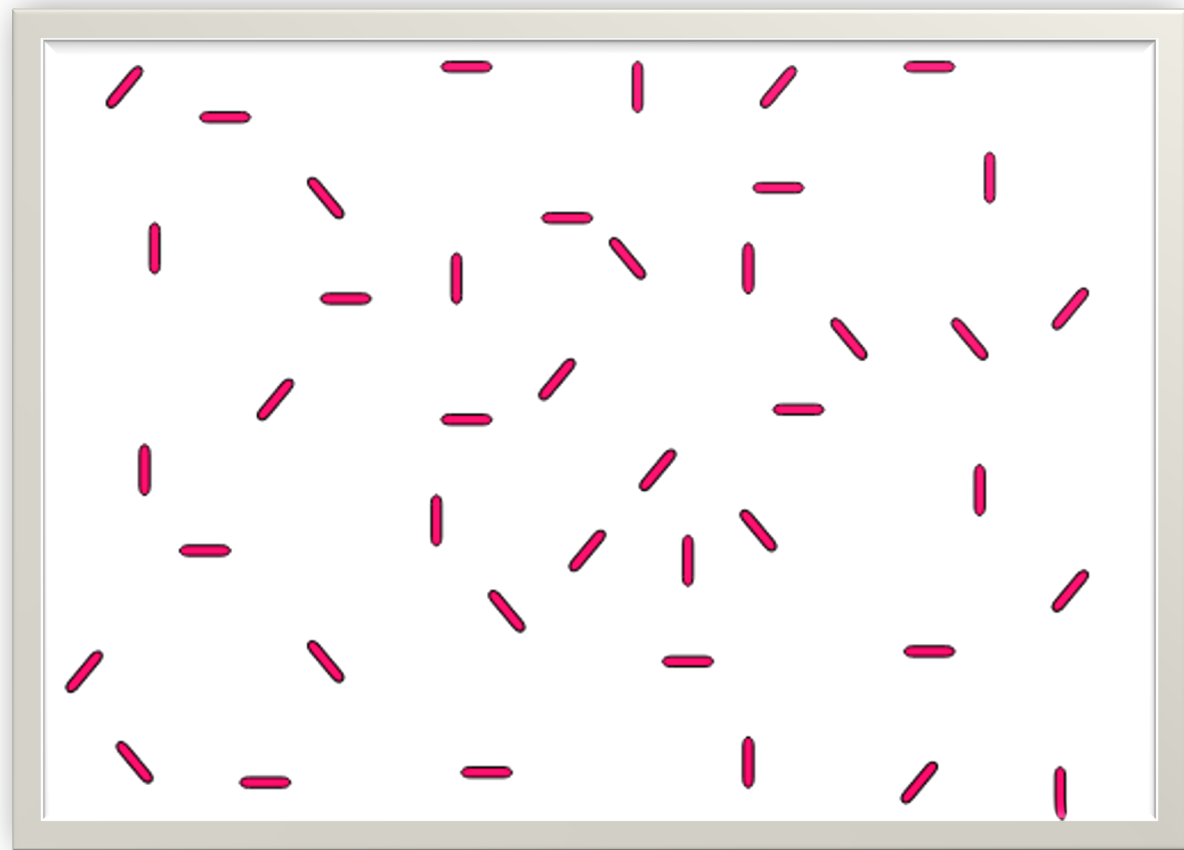
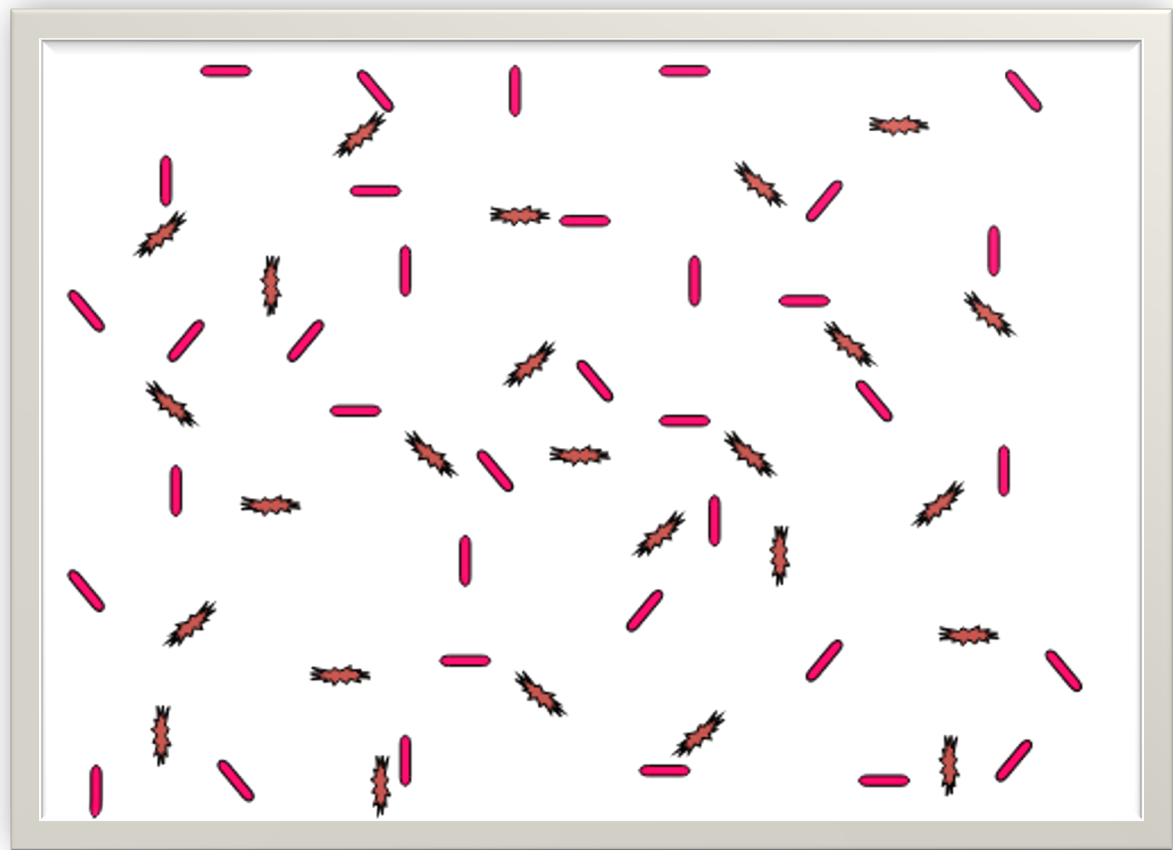
- Los mismos antibióticos son usados en el tratamiento de animales, humanos y plantas.

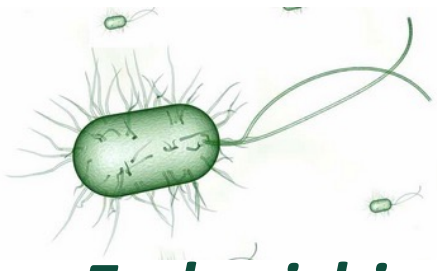












Escherichia coli

Pen^R

Penicilina 1ª generación

Suceptible

Tratable

Escherichia coli

Pen^R, Fox^R

Cefoxitina C2

Resistente

Tratable

Escherichia coli

Pen^R, Fox^R, Ctx^R

Cefotaxima C3

Resistente

Tratable

Colisitina

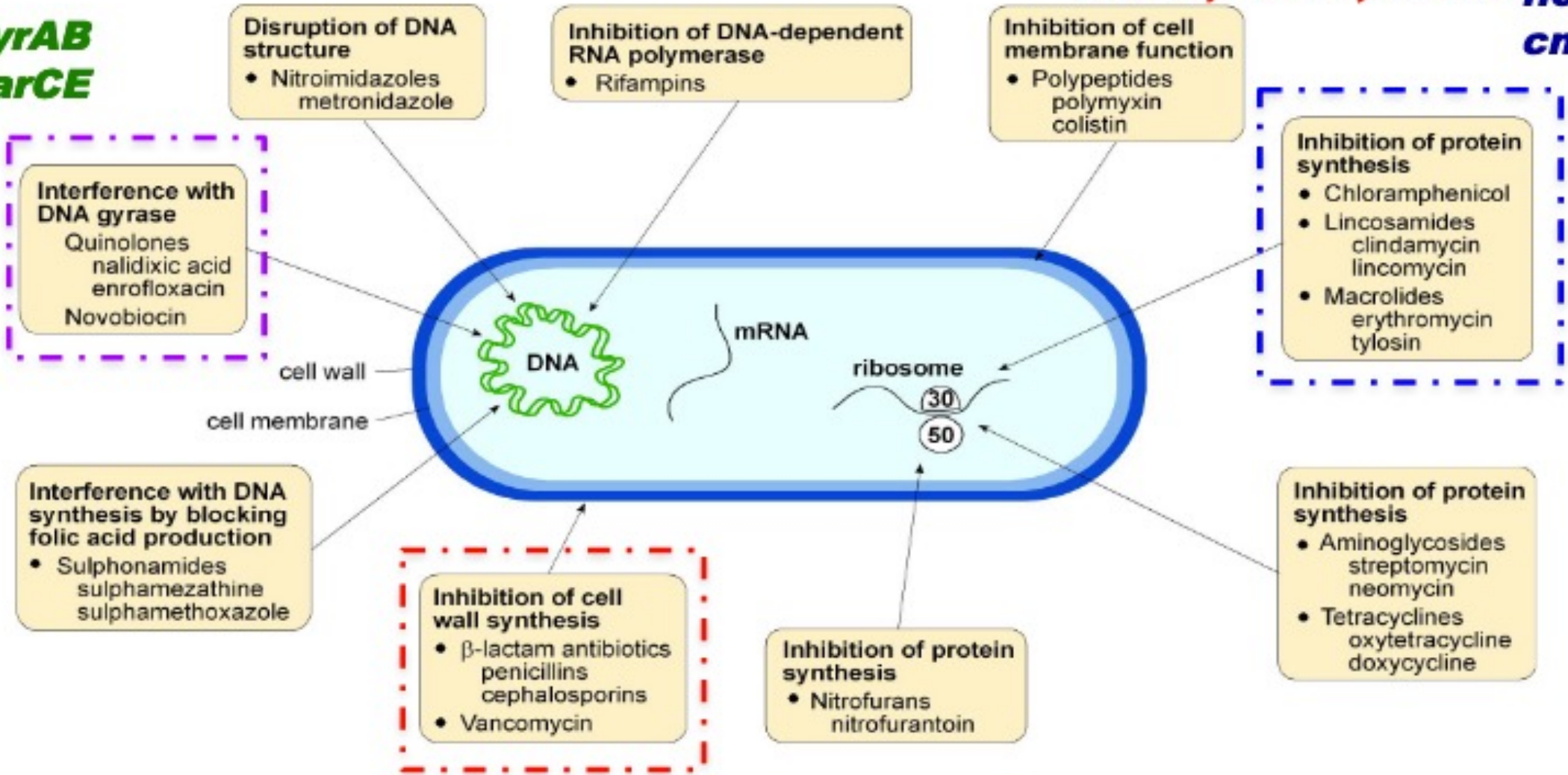
Resistente

Intratable

Blancos antimicrobianos

gyrAB
parCE

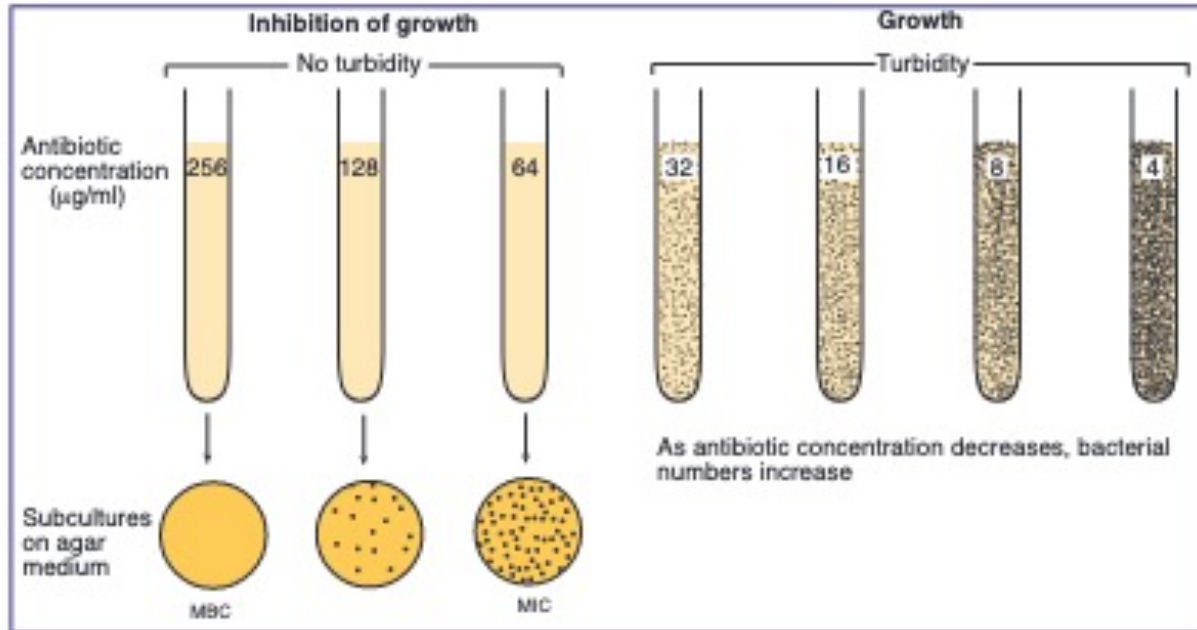
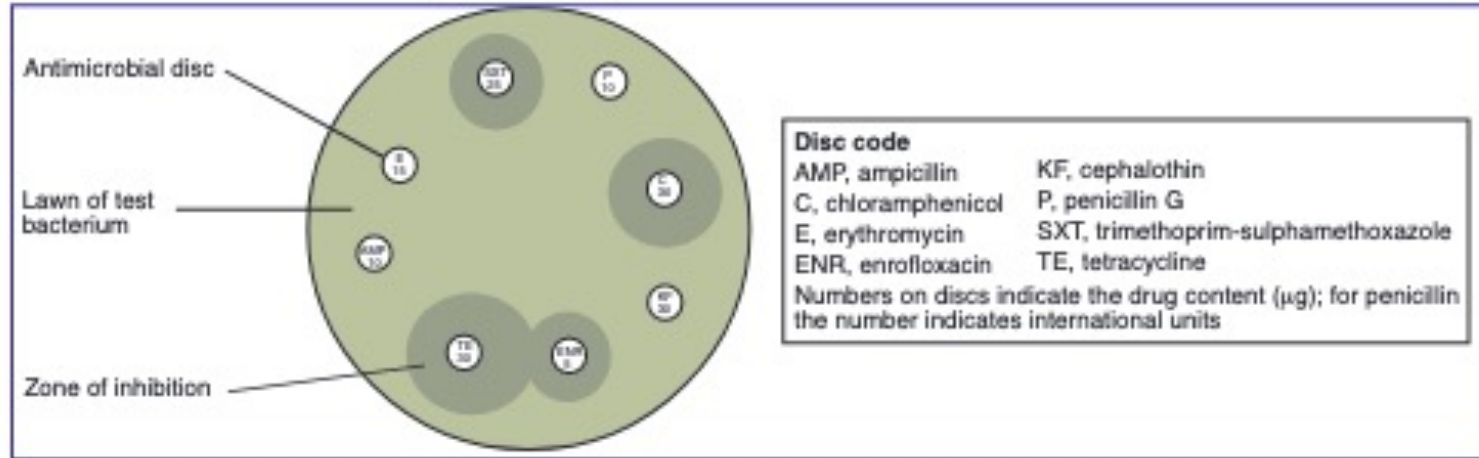
pmrAB
phoPQ
mcr-1; mcr-2; mcr-3 **floR**
cmlA



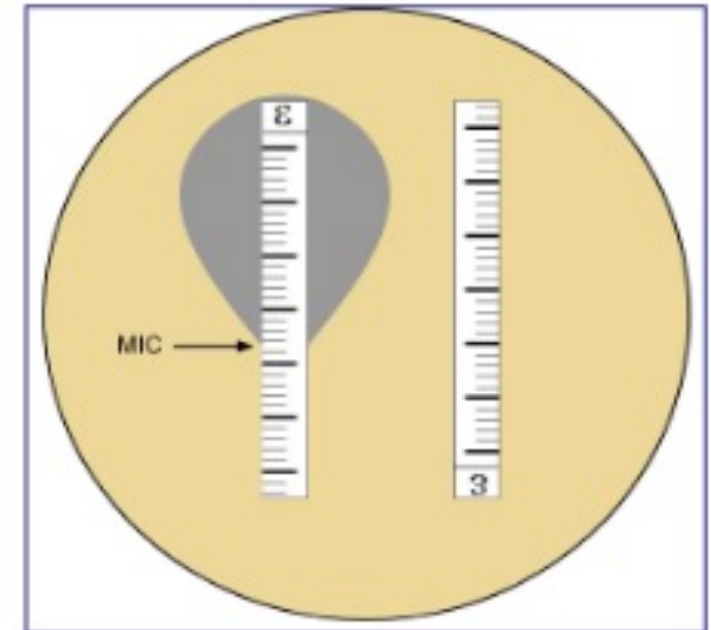
bla_{TEM}
bla_{CTX-M}
bla_{NDM-9}

Tests de susceptibilidad antimicrobiana

Disc Diffusion



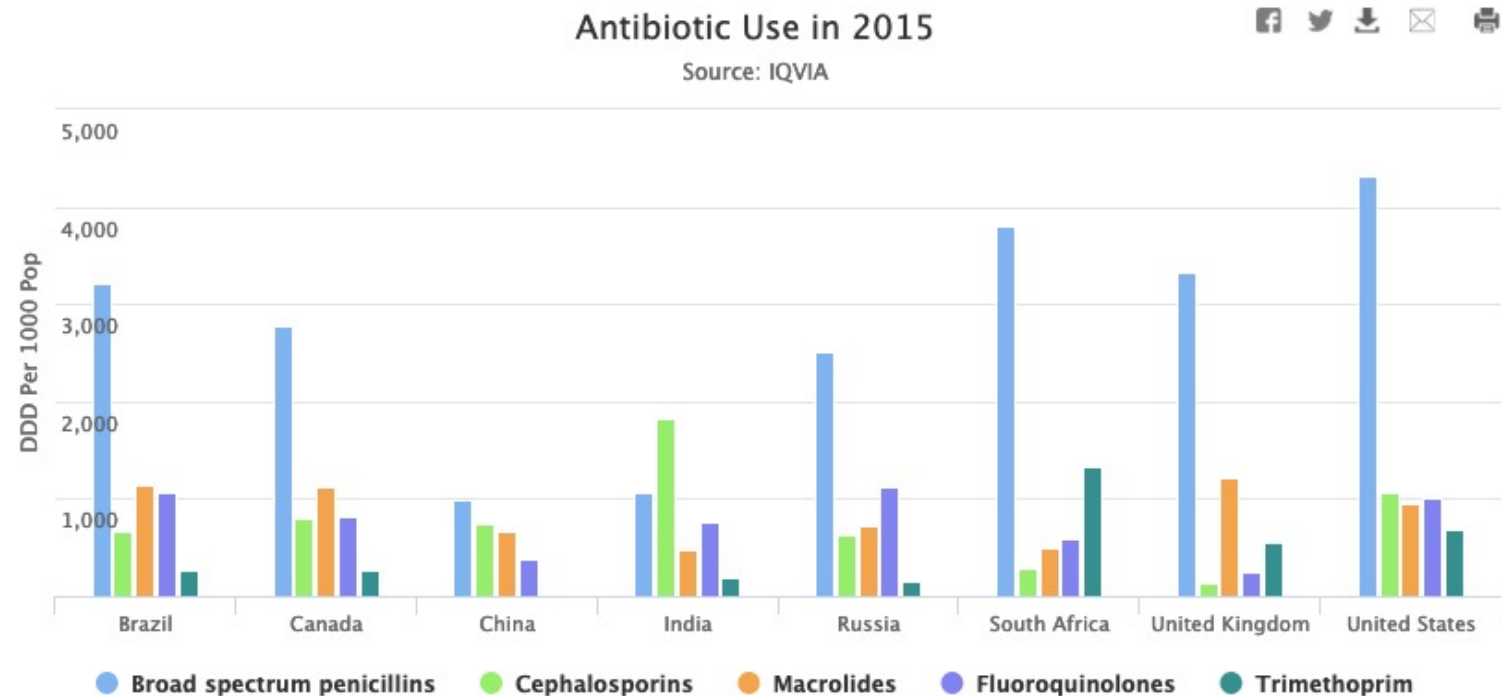
Broth Microdilution



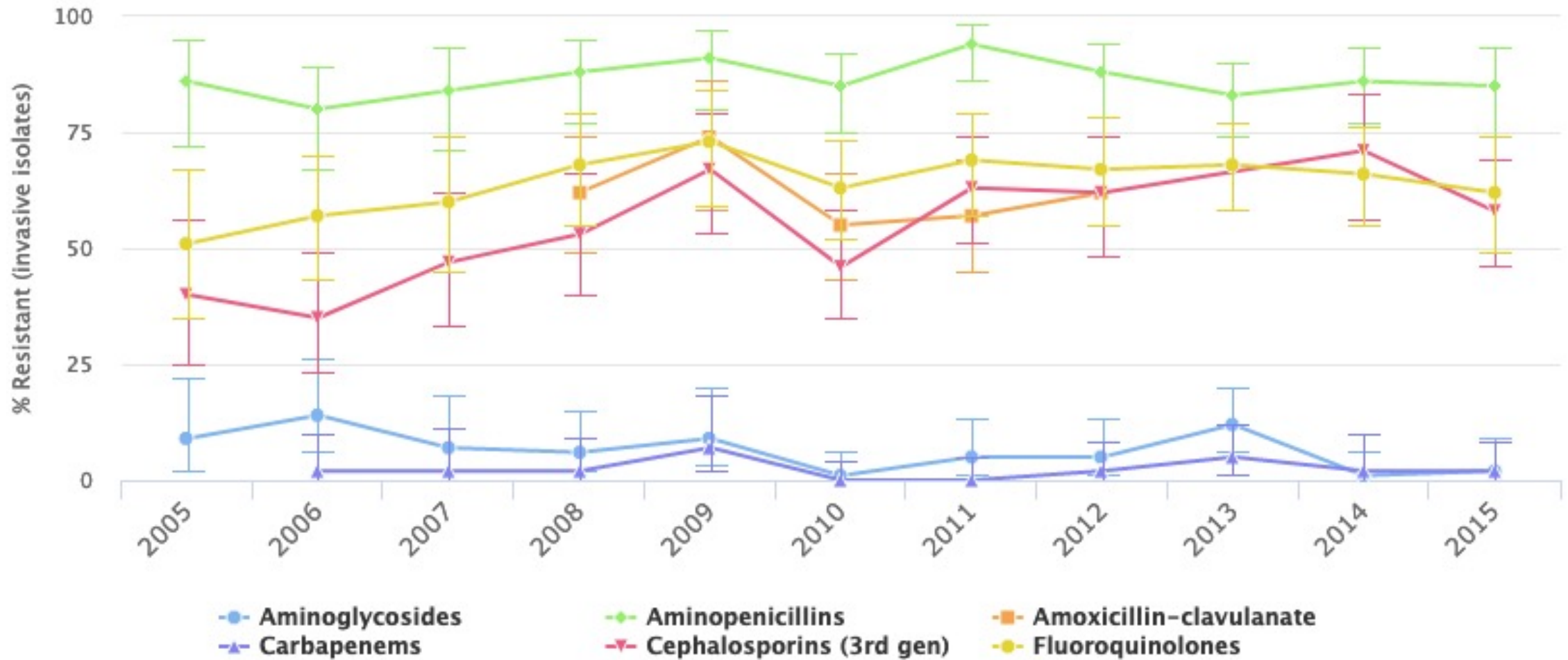
E-Test

Epidemiología global: uso y resistencia de antibióticos

- Eficacia en tratamiento de infecciones ha disminuido recientemente: emergencia de Enterobacteriaceae resistentes a carbapenémicos.
- Países desarrollados: altas tasas de antibióticos.
- Países en desarrollo: aumento de uso de antibióticos.
- Aumento de presión selectiva: persistencia de cepas resistentes
- Resistencias: mutación de cromosómica de genes como MRSA, *E. coli* ST131, *K. pneumoniae* ST258, *Salmonella typhimurium* DR104

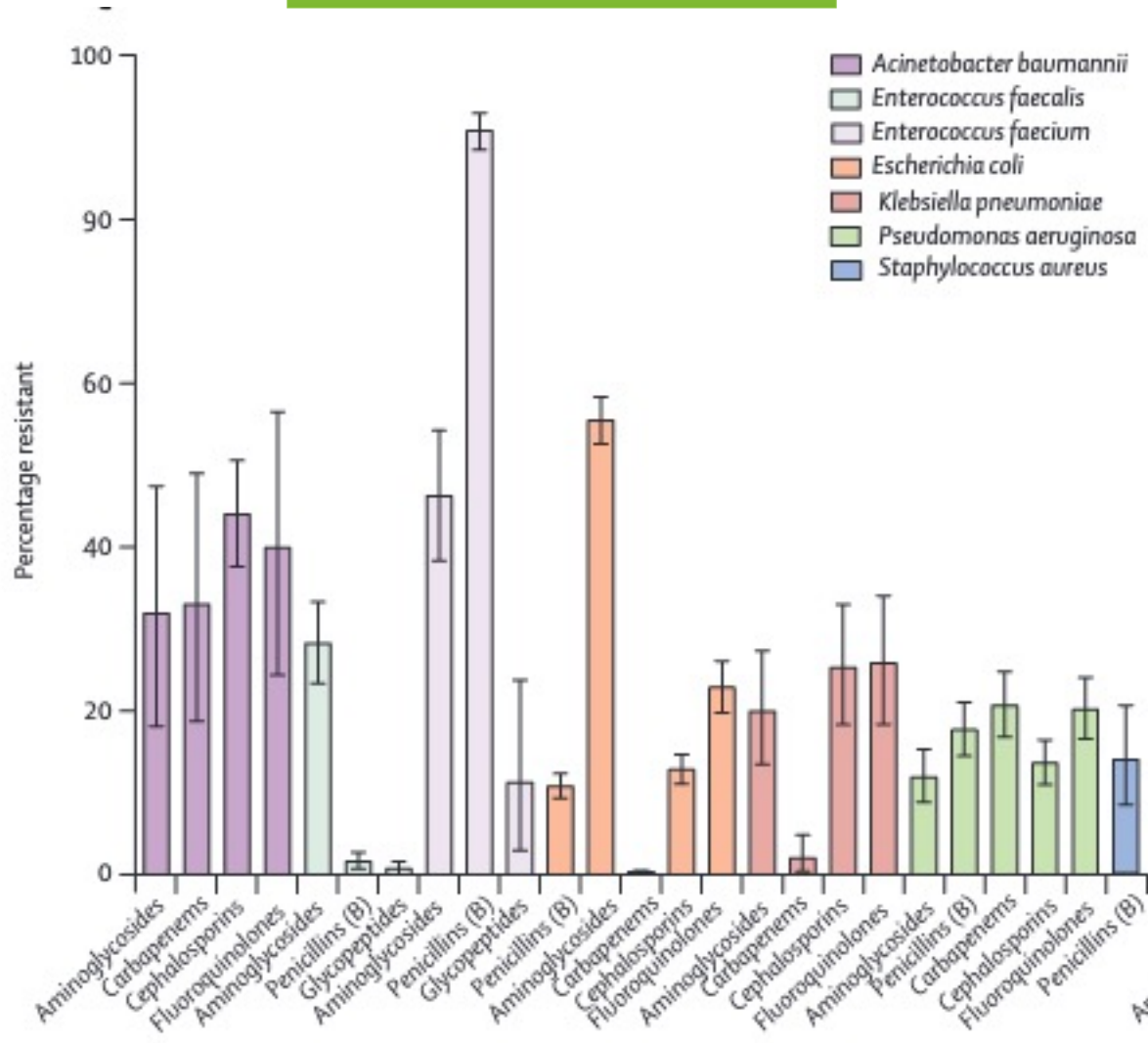


Antibiotic Resistance of *Escherichia coli* in Mexico

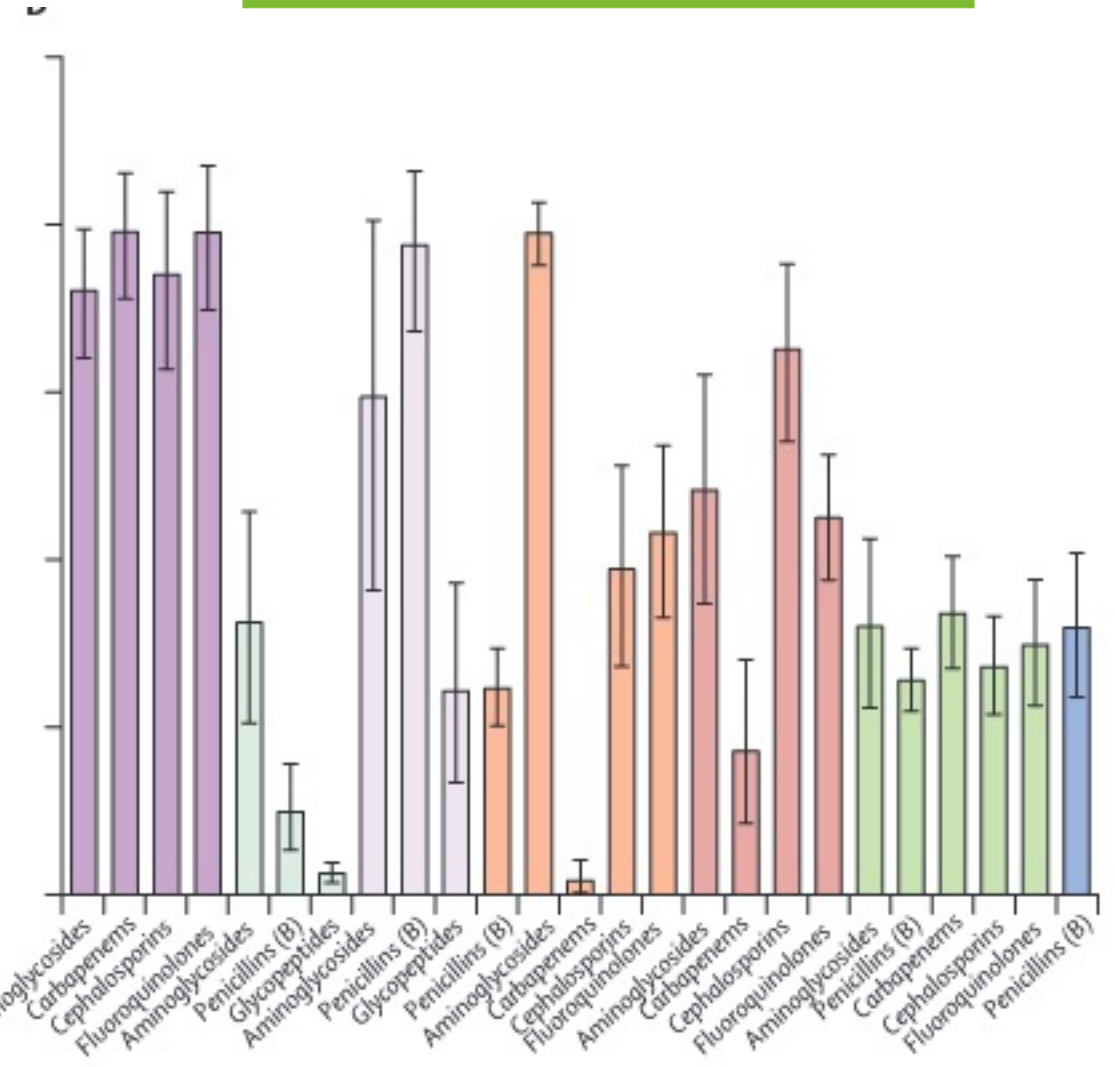


Center for Disease Dynamics, Economics & Policy (cddep.org)

Nivel socioeconómico alto



Nivel socioeconómico medo o bajo

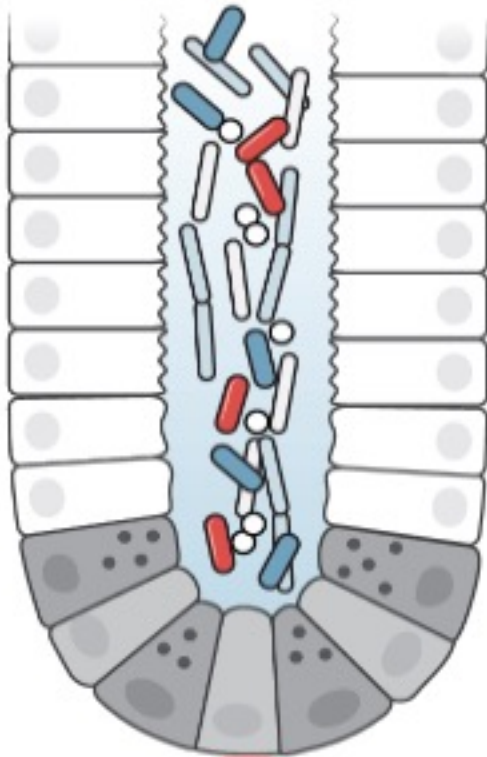


Uso de antibióticos

- Personal: beneficio por tratamiento individual
- Comunidad: control de prevalencia y diseminación de infecciones
- **Impacto:** emergencia de bacterias multidrogorresistentes (por presión selectiva)
- Costos asociados a la salud humanos/animales: efecto colateral en microbioma (crecimiento de bacterias patógenas)

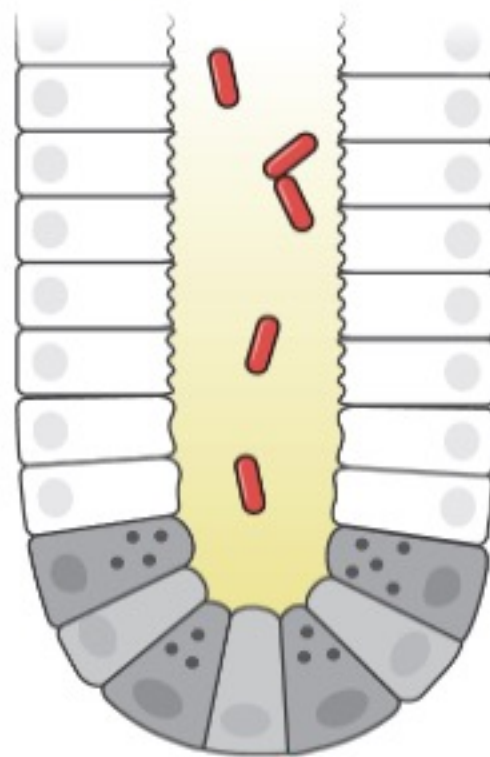


Pre-antibiotic
diverse microbiota



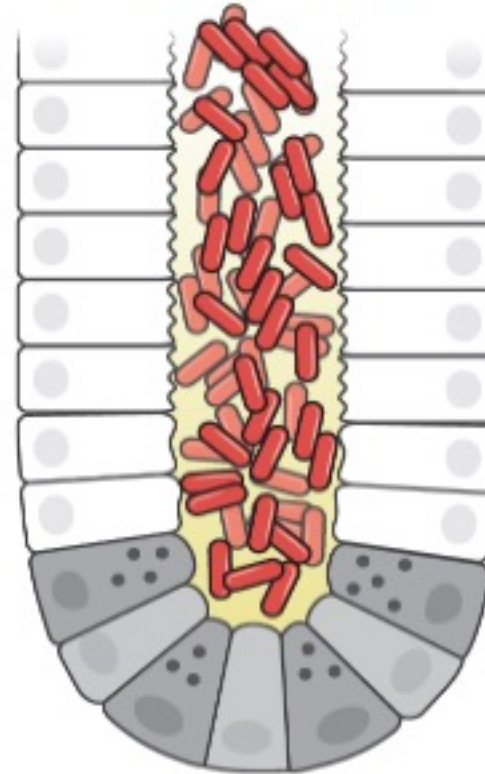
- La **microbiota** incluye todo tipo de bacterias
- Una microbiota intacta proporciona **resistencia a la colonización**.

Antibiotic-
depleted microbiota



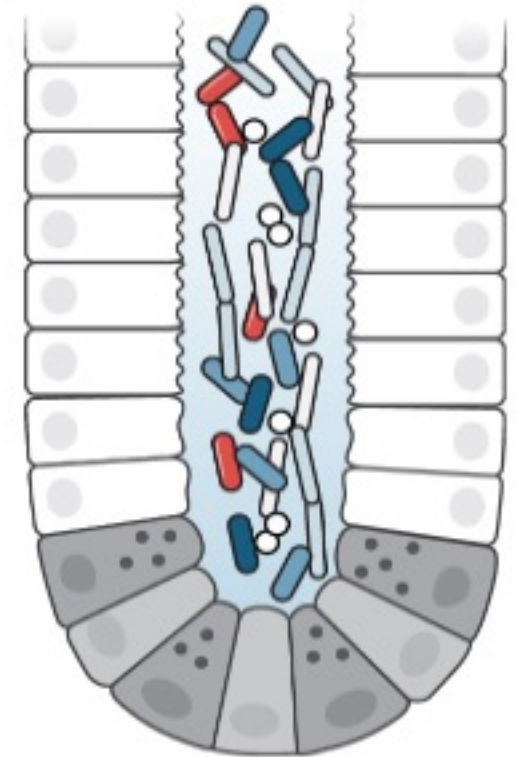
- Pérdida de anaerobios obligados del TGI
- Expansión de proteobacterias y enterococos
- **Ambiente oxigenado**

Expansion of antibiotic-
resistant bacterial species



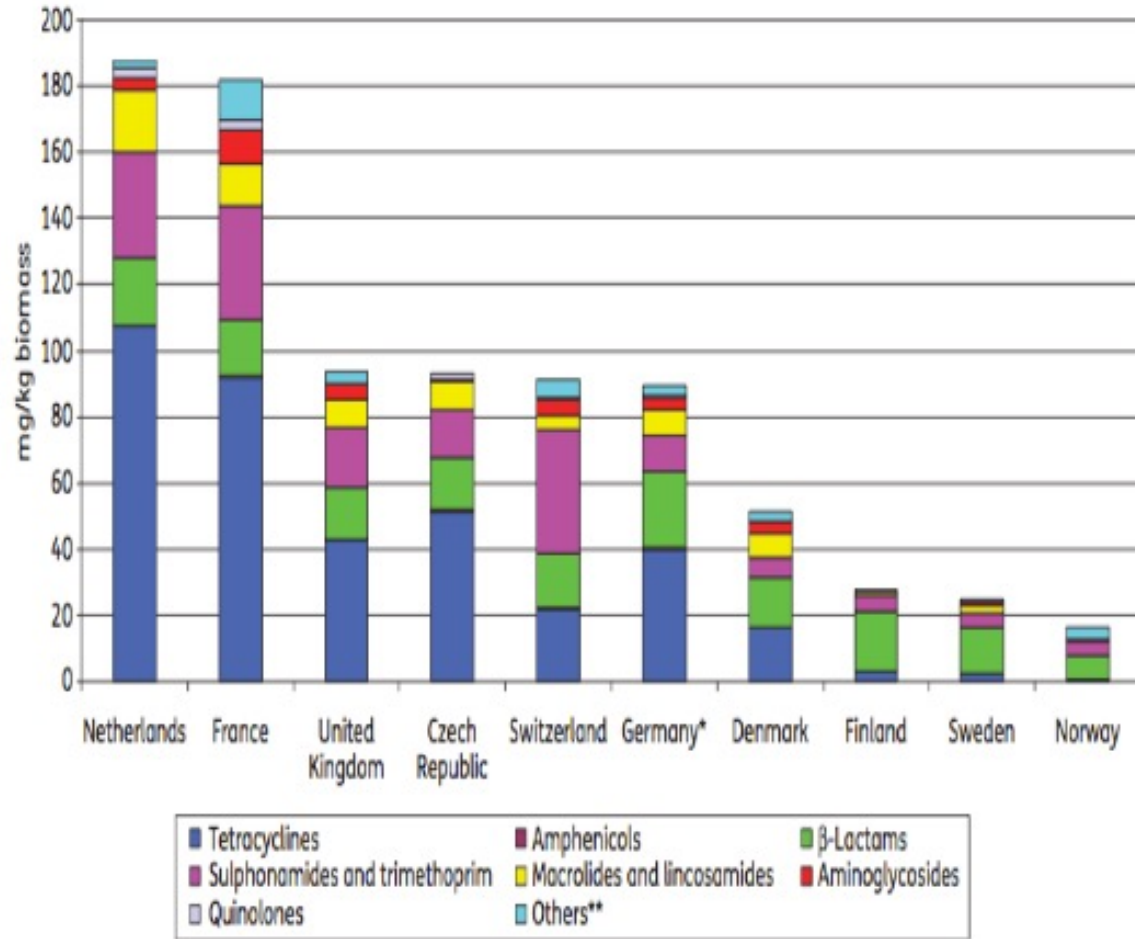
- **Amplificación** de poblaciones de bacterias resistentes
- **Mayor oportunidad de movilidad genética**.

Elimination of resistant
species by microbiota repair



- Restablecimiento del microbioma puede restaurar la resistencia a la colonización
- Reduce el riesgo de diseminación de la resistencia**

Ventas de antimicrobianos en 2007 (uso veterinario) en 10 países europeos



- Los datos sobre las ventas anuales de antibióticos de uso veterinario publican anualmente en 10 estados europeos.
- La indicación de los mismos no está claro
- Las cantidades de mg de antibiótico en relación con la biomasa animal productora de alimentos variaron de 18-188 mg / kg
- En los 10 estados estudiados, el **48% de las ventas correspondieron a tetraciclinas**; 17% STX y 16% b-lactámicos.
- Las ventas de cefalosporinas representaron entre el 1 y el 7%, según el país

Figure 1. Amounts, in mg, of veterinary antibacterial agents sold in 2007 per kg biomass of pig meat, poultry meat and cattle meat produced plus estimated live weight of dairy cattle. *2005 data. **The substances included vary from country to country.

Terapéutico

- Administrado para uso individual (animales de compañía/crianza)
- Animales para producción de alimentos (administrados en masa/rebaño)

Profilaxis

- Administrados en masa/rebaño para prevenir enfermedades emergentes

Uso de antimicrobianos en animales

Metafilaxia

Administrados a animales que conviven en un mismo espacio para tratar a los animales enfermos y evitar el contagio a los sanos

Crecimiento

- Aumentar las tasas de crecimiento de los animales productores de alimentos
 - Suplemento alimenticio
 - Niveles subterapéuticos y sin prescripción veterinaria
 - Alimentados y expuestos durante largo tiempo

Terapéutico

Profilaxis

Metafilaxis

Crecimiento



Presión selectiva

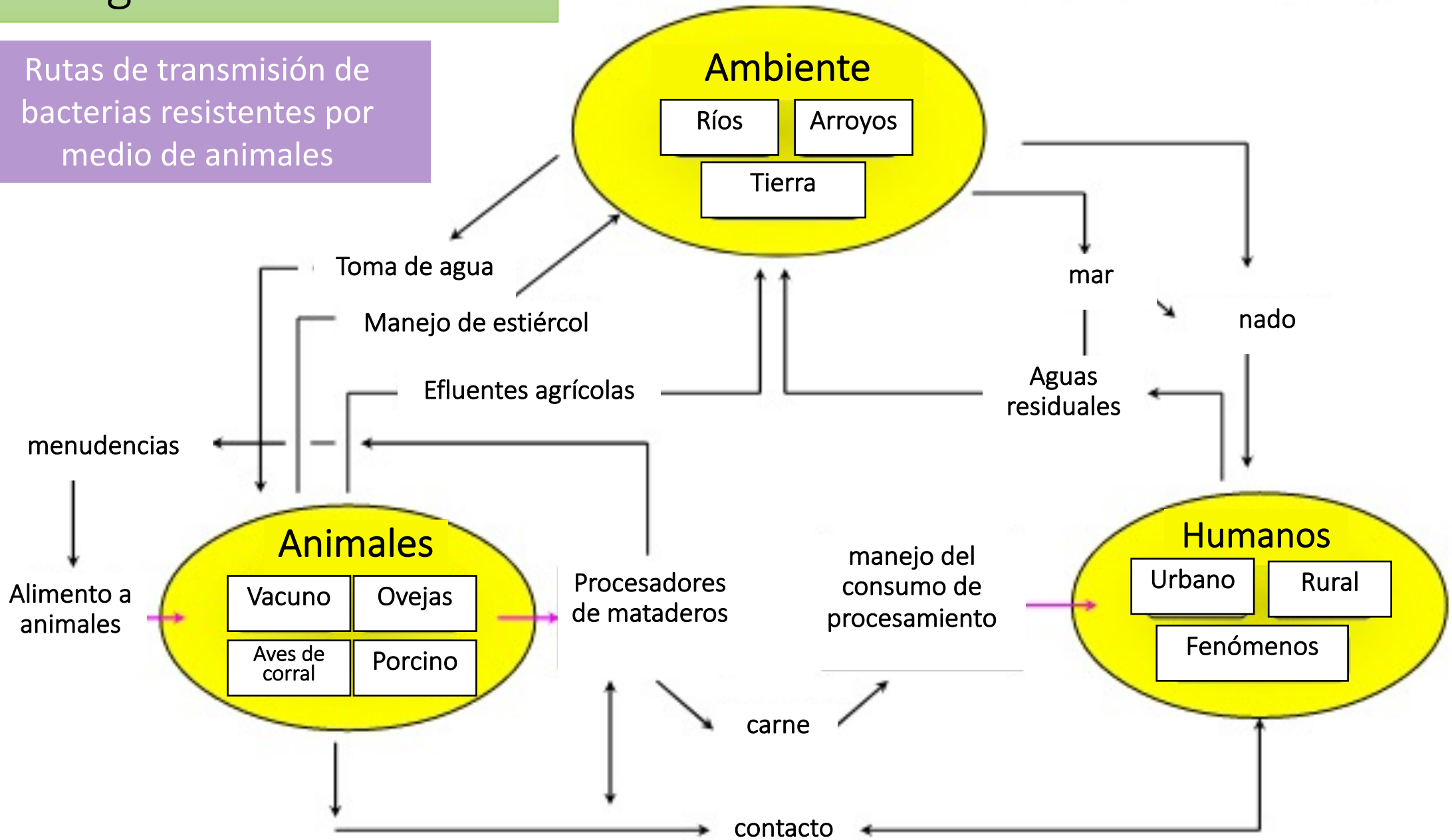


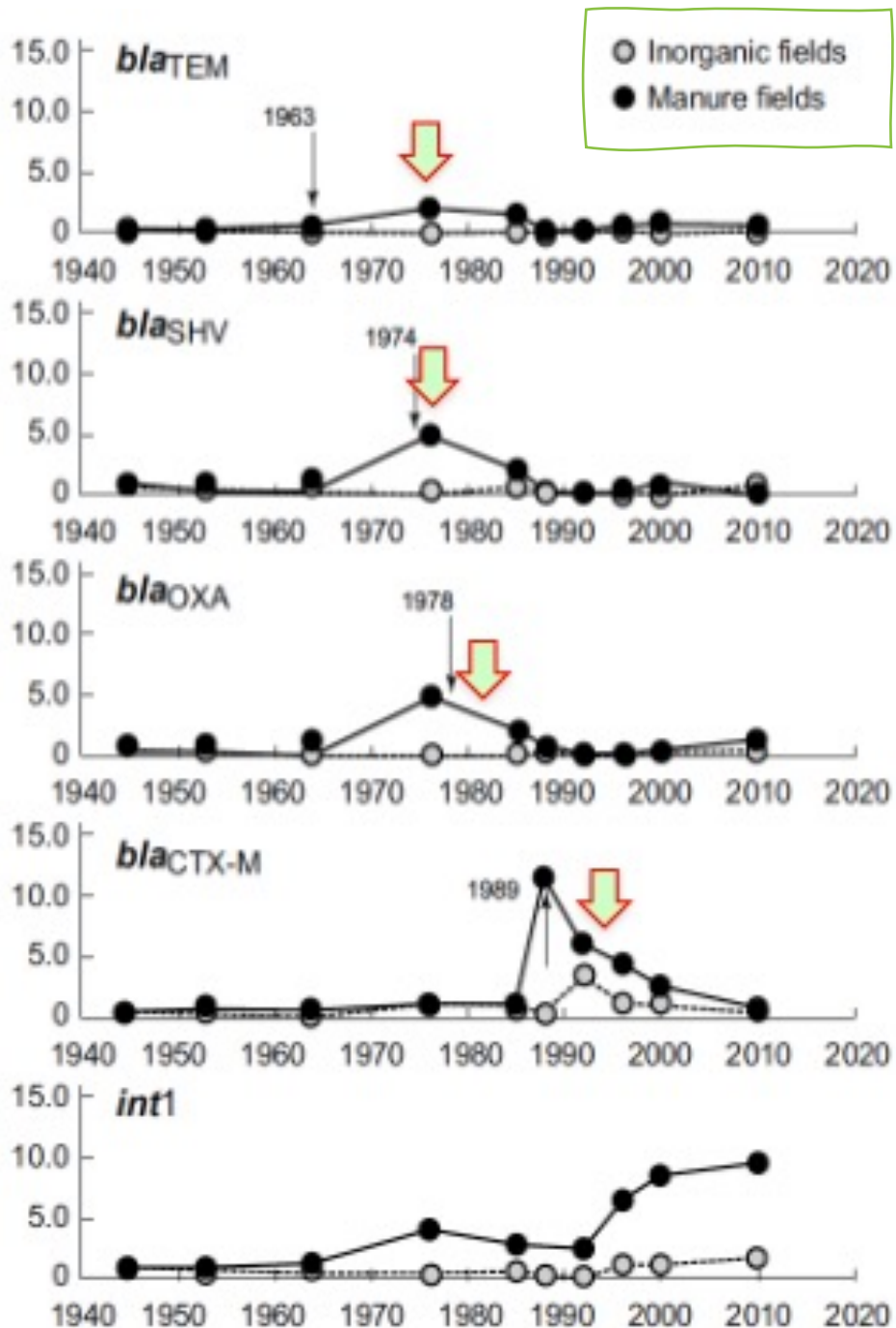
Emergencia de bacterias RESISTENTES

¿Tiene relación el uso de antimicrobianos en animales con los humanos?

Paradigma "One health"

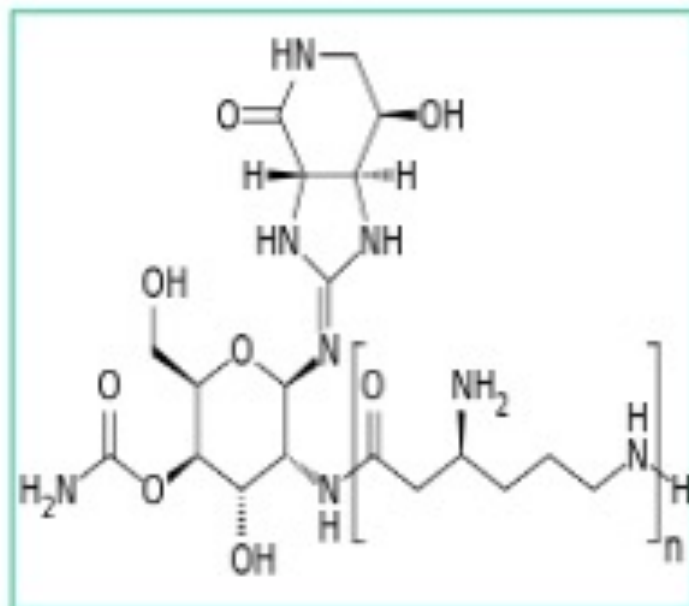
Rutas de transmisión de bacterias resistentes por medio de animales





- Muestras de suelo archivadas, desde 1923, genes de resistencia que codifican **b-lactámicos (bla)** junto con integrones de clase 1 fueron cuantificados por qPCR
- Se incluyeron suelos de estiércol (M) y campos inorgánicos (IF)
- Los genes de resistencia codificantes detectados en los suelos **M fueron más altos**, en comparación con los suelos IF, posteriores a 1940.
- bla_{TEM} y bla_{SHV} fueron los genotipos dominantes entre 1963-1974
- bla_{OXA} y bla_{CTX-M} llegaron más tarde después de 1978
- Estas fechas coincidieron con la identificación de los aislados clínicos, lo que sugiere que **el descubrimiento de genes de resistencia a los antibióticos en el estiércol están históricamente conectados.**

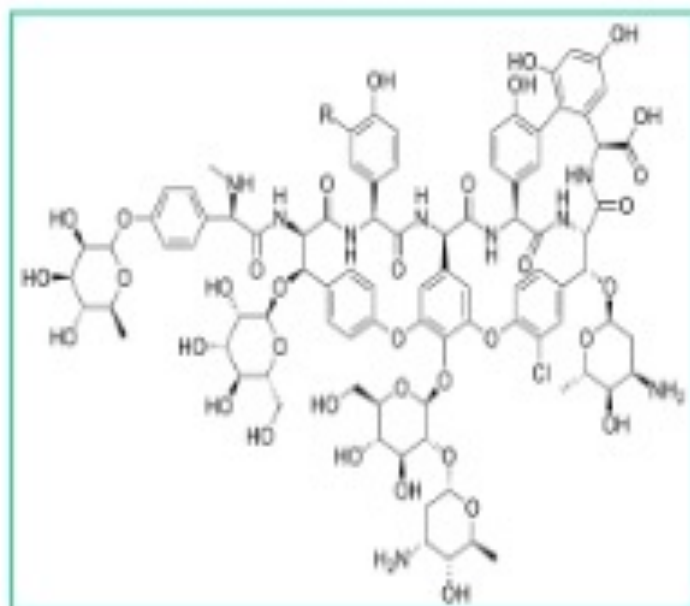
Aminoglycosides



Nourseothricin (NTC)

sat; stat; nat

Glycopeptides

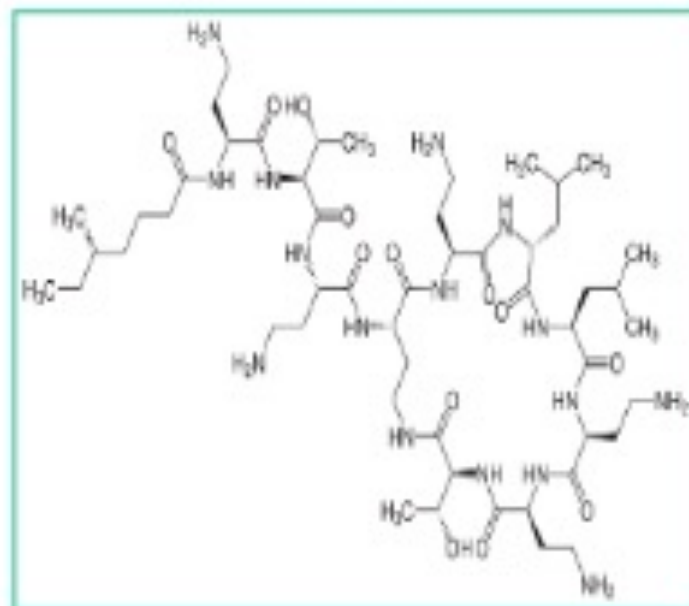


Avoparcin

vana

**Vancomycin-resistant
enterococci (VRE)**

Polymyxins



Polymyxin E (colistin)

mcr-1; mcr-2; mcr 3-9

**Colistin-resistant
Enterobacteriaceae**

Clasificación de la OMS: Clases de antibióticos reservados para la medicina humana

- Antibióticos de **importancia crítica (CIA)**: incluyen los siguientes:
 - Gentamicina; estreptomina; neomicina; kanamicina, ampicilina; amoxicilina / ácido clavulánico; carbapenémicos; Cefalosporinas de tercera y cuarta generación; monobactamas; penicilina G; ácido nalidíxico; fluoroquinolonas (FQ); macrólidos; linezolid; tigeciclina; colistina**
- Antibióticos de **gran importancia**: incluyen los siguientes:
 - fenicoles; Cefalosporinas de 1ª / 2ª generación; cloxacilina; lincosamidas; (virginiamicina); sulfonamidas; clorotetraciclina; oxitetraciclina
- Todos los demás compuestos antimicrobianos se clasifican como **importantes**

Máxima prioridad:
cefalosporinas de
tercera y cuarta
generación; FQ;
macrólidos y
glicopéptidos

Gran prioridad:**

Los carbapenémicos, oxazolidinonas y glicilciclina **NO** están autorizados para uso veterinario



Organización
Mundial de la Salud

Administración de antimicrobianos
a los animales destinados a la
producción de alimentos

Antimicrobianos*

Las infecciones por bacterias
farmacorresistentes pueden
ser más graves y más difíciles
de tratar que las causadas por
bacterias farmacosensibles



De importancia crítica

Muy importantes

Importantes

Máxima Prioridad

Gran Prioridad

Resistencia Antimicrobiana en la cadena alimenticia



Aparición
de bacterias
farmacorresistentes
en los animales



Las bacterias farmacorresistentes
pueden pasar al medio
ambiente...



... y a los alimentos...



... y a las
personas a través
del consumo de
alimentos

Distribución de resistencias antimicrobianas

- Casi todas las bacterias causantes de enfermedades han desarrollado resistencias
- La resistencia mediada por b-lactamasa dio lugar a más de 1000 enzimas que ahora se sabe que inactivan los fármacos β -lactámicos, desde antes de 1990 y algunos ejemplos incluyen-
 - **New Delhi metalo-b-lactamasa-1 (NDM- 1)** descubierto en 2008 y ahora se ha extendido por todo el mundo [origen ambiental]
 - **Klebsiella pneumoniae (KPC)** resistente a los carbapenémicos se encuentra comúnmente en entornos clínicos
- Genes que codifican la b-lactamasa de espectro extendido (BLEE) se propagan rápidamente a través de las origen y entorno clínico
- Estas tendencias son globalmente consistentes

- Factores de riesgo asociados a diseminación de resistencia antimicrobiana



Transmisión de genes entre especies bacterianas

Saneamiento deficiente

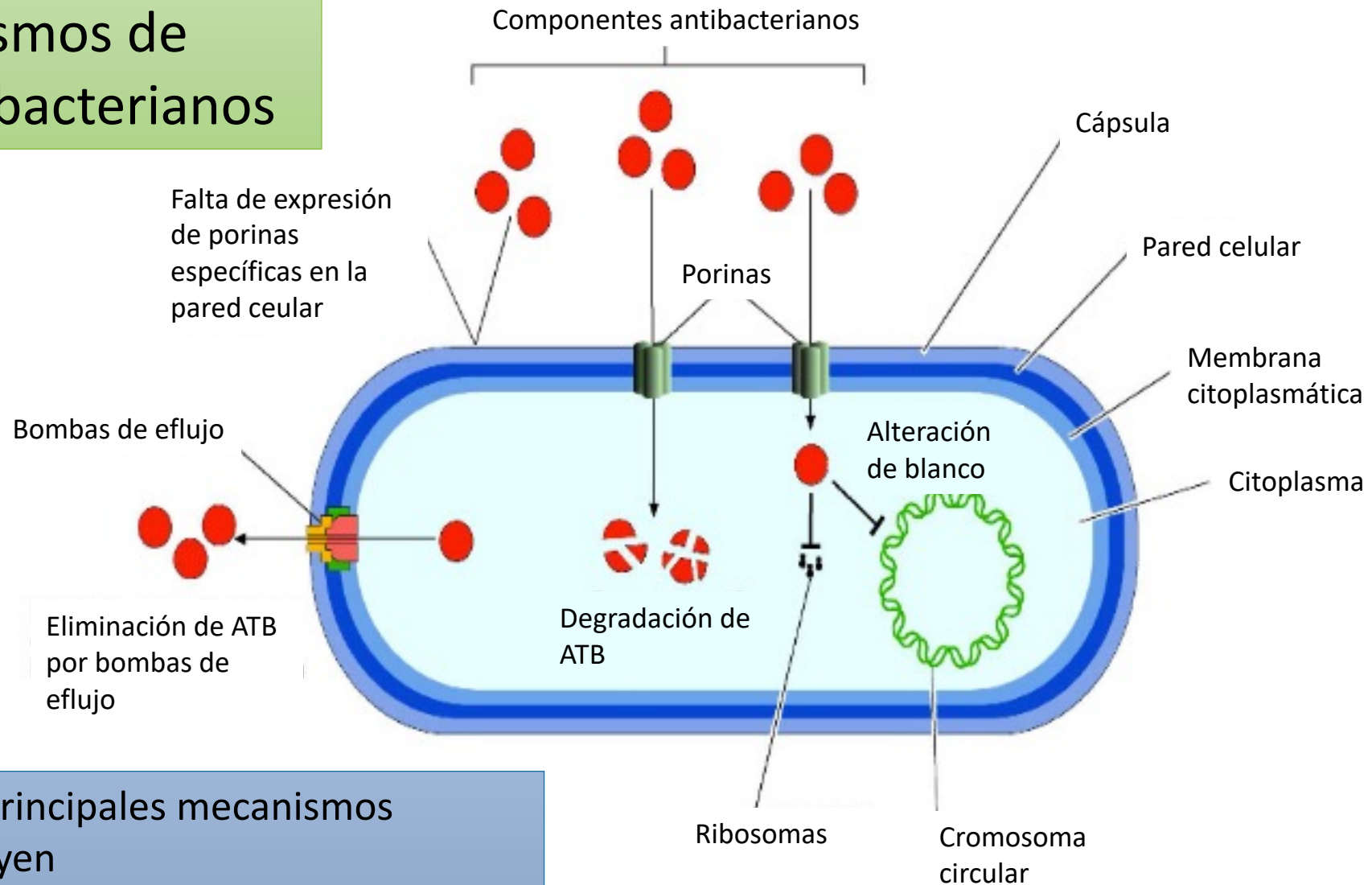
Higiene en los hospitales y la comunidad

Uso agrícola / veterinario

Comercio mundial (de alimentos)

Viajes extranjeros

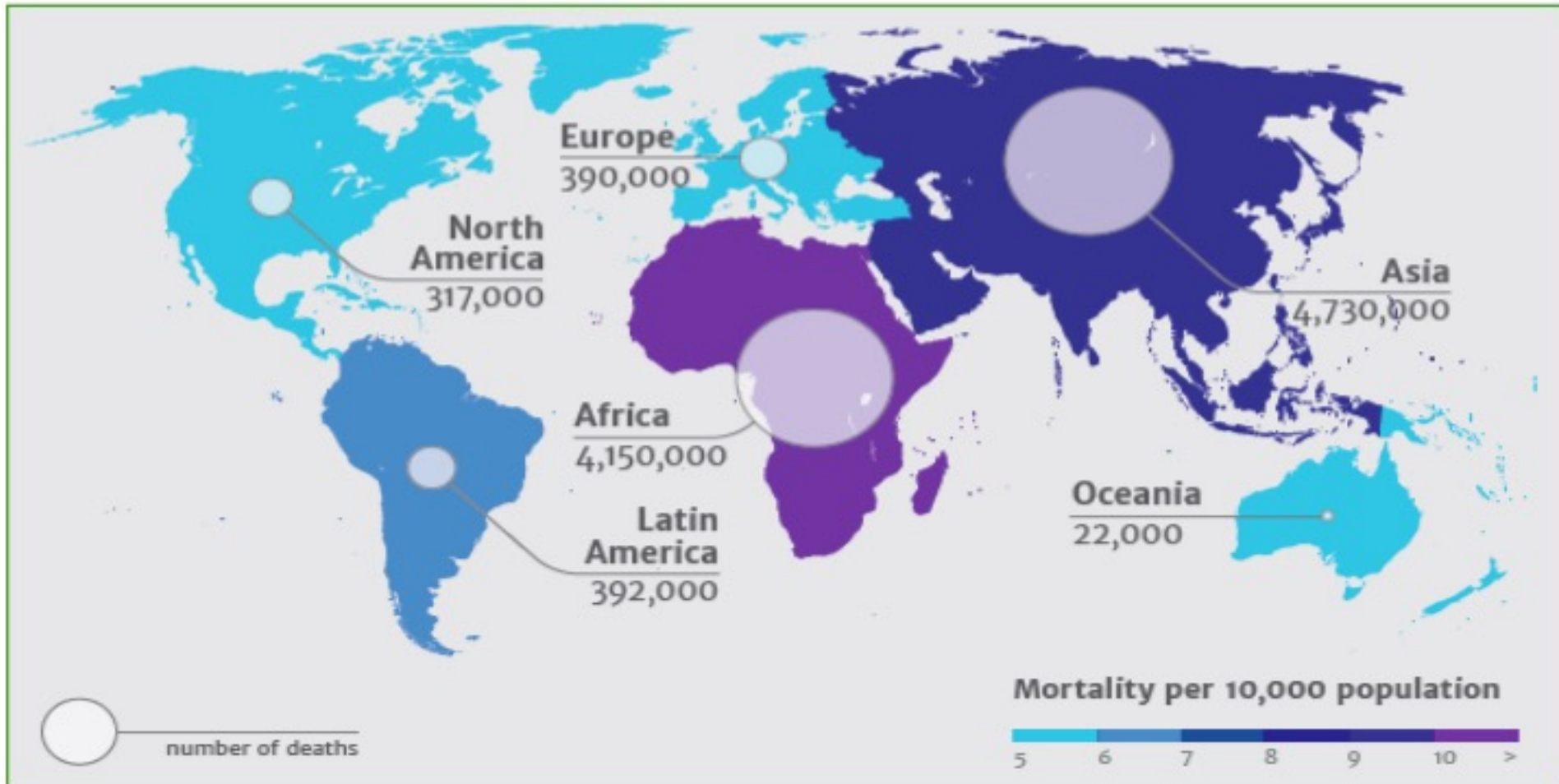
Mecanismos de resistencia bacterianos



Los principales mecanismos incluyen

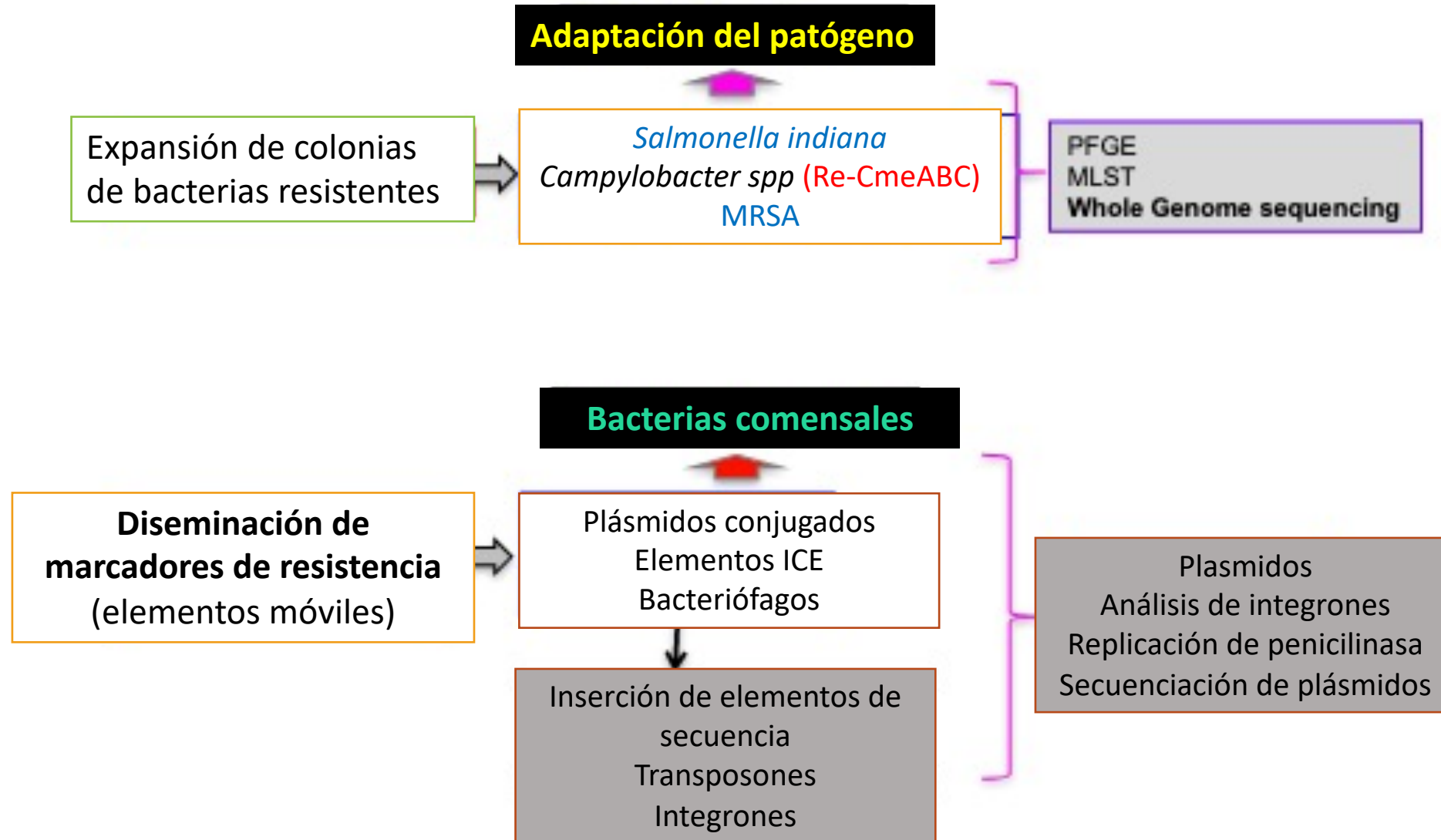
- Inactivación enzimática del ATB
- Modificación o cambio en el blanco celular
- Bombas de eflujo

Muertes atribuibles a resistencias antimicrobianas 2050

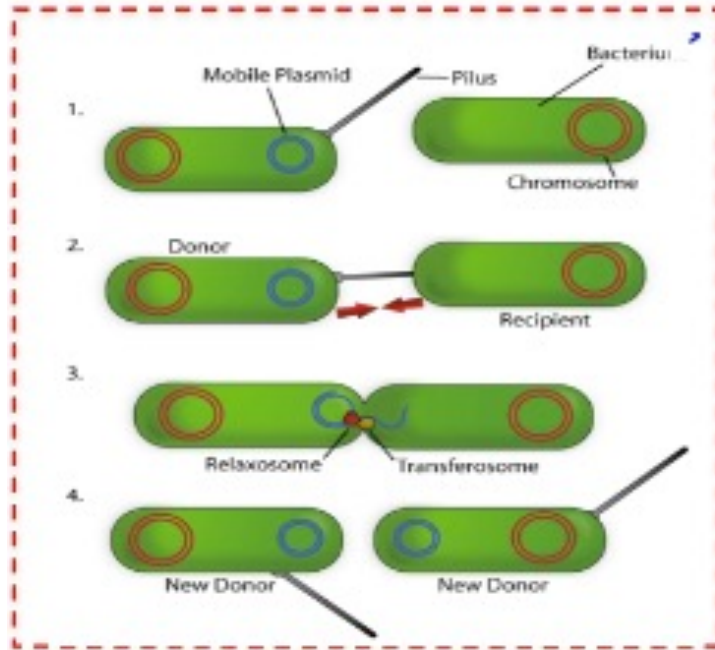


[Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance. Chaired by Jim O' Neill. December 2014].

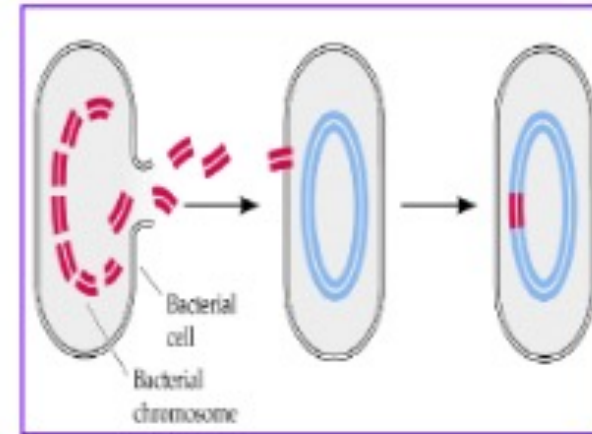
Diseminación de resistencia a antimicrobianos



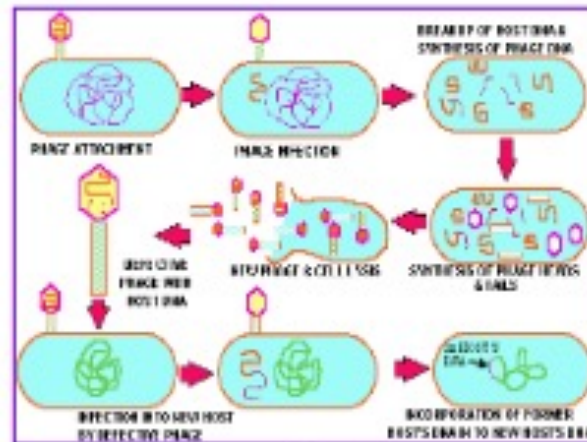
Transferencia de patrones de resistencia entre bacterias



Conjugation

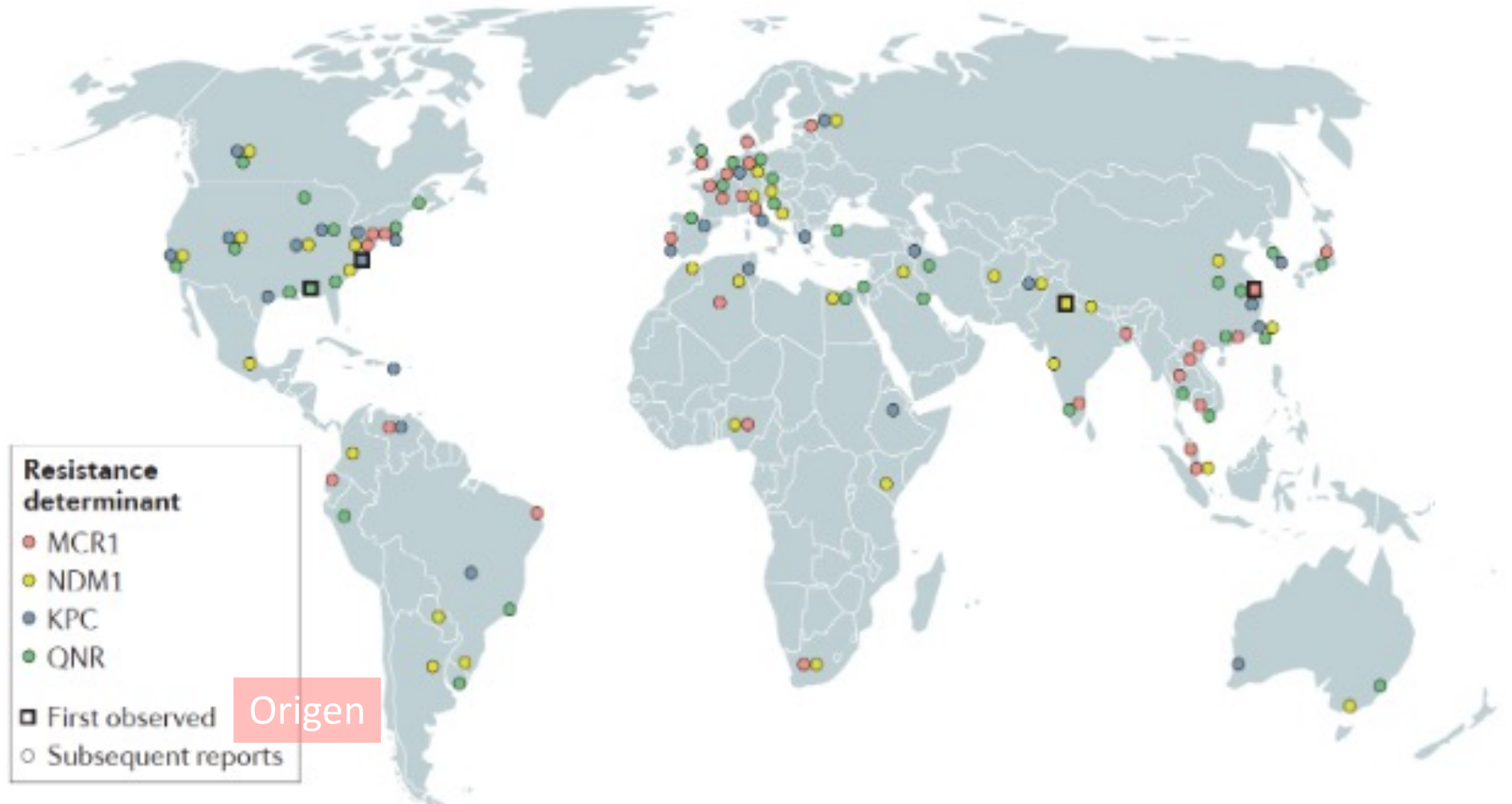


Transformation



Transduction

Diseminación global de patrones ADQUIRIDOS de resistencia



Ejemplos de genotipos de resistencia ATB

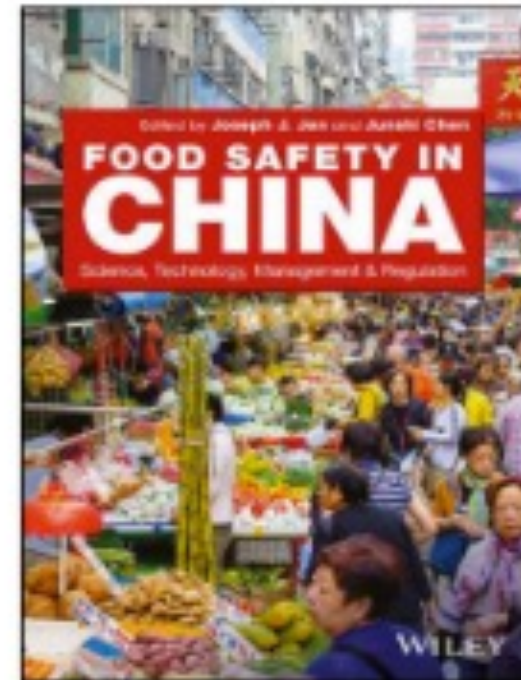
Salmonella recuperada de pollos en puntos de venta.

- Los productos de pollo contaminados con *Salmonella* son un vehículo importante para gran parte de los casos de infecciones transmitidas por alimentos notificados en China
- Aproximadamente **el 40%** de los 2.203 brotes de enfermedades transmitidas por alimentos notificados entre 2006-2010 en China se atribuyeron a **bacterias**.
- De estos **70-80 % tenía** una etiología definida relacionada con **Salmonella**
- Las infecciones por Salmonella se han convertido en un importante problema de salud pública
- La mayoría de los casos de salmonelosis son autolimitados y no requieren intervención antimicrobiana
- **Emergencia de *Salmonella Indiana* co-resistente a ceftriaxona y ciprofloxacino se encuentra reportada con regularidad**



Salmonella recuperada de pollos en puntos de venta.

- El objetivo del estudio fue describir los fenotipos de serovares y resistencia a los antimicrobianos identificados en aislados de pollos en 6 provincias de China
- 1.438 pollos enteros analizados, que proporcionaron 2.210 aislados de *Salmonella* para el estudio
- La serotipificación se realizó mediante métodos convencionales y moleculares -Métodos y susceptibilidades basados en pruebas contra un panel de 11 compuestos que representan nueve clases de fármacos antimicrobianos



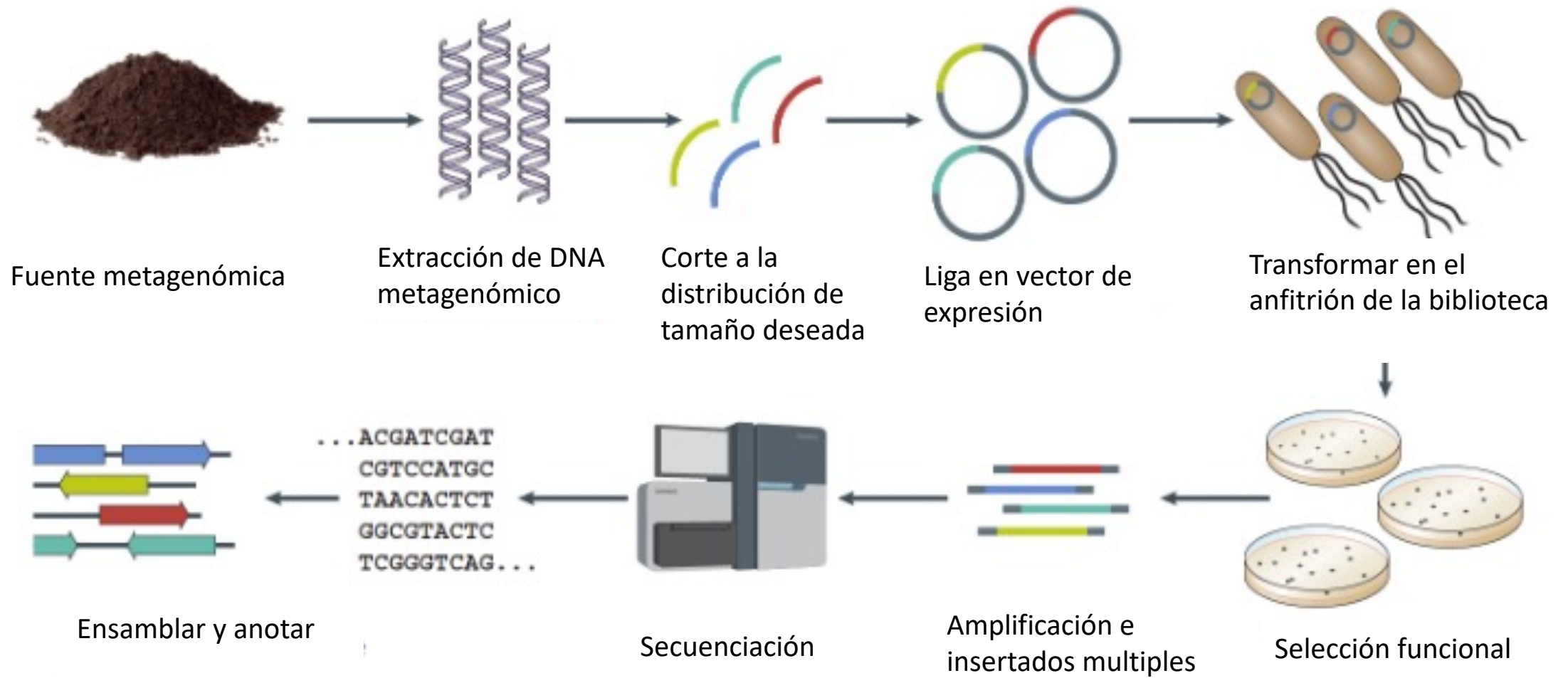
Number of Class of Antibiotic Resistance	No. of strains of dominant serovars (Percentage)											
	Total (n = 2210)	Enteritidis (n = 673)	Indiana (n = 365)	Infantis (n = 211)	Typhimurium (n = 163)	Agona (n = 162)	Derby (n = 81)	Rissen (n = 68)	Dabou (n = 58)	Thompson (n = 50)	Hadar (n = 46)	Other Serovars (n = 333)
0	438 (19.8%)	68 (10.1%)	16 (1.6%)	16 (7.6%)	24 (14.7%)	135 (83.3%)	7 (8.6%)	12 (17.6%)	4 (6.9%)	19 (38.0%)	0 (0.0%)	147 (44.1%)
1	645 (29.2%)	271 (40.3%)	12 (3.3%)	141 (66.8%)	34 (20.9%)	9 (5.6%)	15 (18.5%)	32 (47.1%)	43 (74.1%)	11 (22.0%)	0 (0.0%)	77 (23.1%)
2	160 (7.2%)	20 (3.0%)	19 (5.2%)	15 (7.1%)	9 (5.5%)	0 (0%)	10 (12.3%)	3 (4.4%)	11 (19.0%)	0 (0.0%)	42 (91.3%)	31 (9.3%)
3	175 (7.9%)	128 (19.0%)	18 (4.9%)	1 (0.5%)	10 (6.1%)	0 (0%)	4 (4.9%)	2 (2.9%)	0 (0.0)	0 (0.0%)	2 (4.3%)	10 (3.0%)
4	198 (9.0%)	148 (22.0%)	15 (4.1%)	0 (0%)	16 (9.8%)	1 (0.6%)	9 (11.1%)	2 (2.9%)	0 (0.0)	0 (0.0%)	2 (4.3%)	5 (1.5%)
5	101 (4.6%)	14 (2.1%)	25 (6.9%)	1 (0.5%)	19 (11.7%)	6 (3.7%)	9 (11.1%)	7 (10.3%)	0 (0.0)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	19 (5.7%)
6	209 (9.4%)	21 (3.1%)	62 (17.0%)	37 (17.5%)	27 (16.6%)	11 (6.8%)	3 (3.7%)	9 (13.2%)	0 (0.0)	6 (12.0%)	0 (0.0%)	33 (9.9%)
7	184 (8.3%)	3 (0.5%)	109 (29.9%)	0 (0%)	24 (14.7%)	0 (0%)	24 (29.6%)	1 (1.5%)	0 (0.0)	13 (26.0%)	0 (0.0%)	10 (3.0%)
8	100 (4.5%)	0 (0%)	99 (27.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)
≥3 (MDR)	967 (43.8%)	314 (46.7%)	328 (89.9%)	39 (18.5%)	96 (58.9%)	18 (11.1%)	49 (60.5%)	21 (30.9%)	0 (0.0)	20 (40.0%)	4 (8.7%)	78 (23.4%)
≥5	594 (26.9%)	38 (5.7%)	295 (80.8%)	38 (18.0%)	70 (42.9%)	17 (10.5%)	36 (44.4%)	17 (25.0%)	0 (0.0)	20 (40.0%)	0 (0.0%)	63 (18.9%)

- Resumen:
- 438 de los aislamientos eran sensibles
- 1,772 eran resistentes al menos a un compuesto antimicrobiano
- La resistencia al ácido nalidíxico era común (70% de la colección) seguida de la resistencia a ampicilina (43%), tetraciclina (42%)
- Ninguno de los aislamientos fue resistente a carbapenémicos
- 55% de la colección se definió como con fenotipo MDR (3 o más clases): *Salmonella indiana*

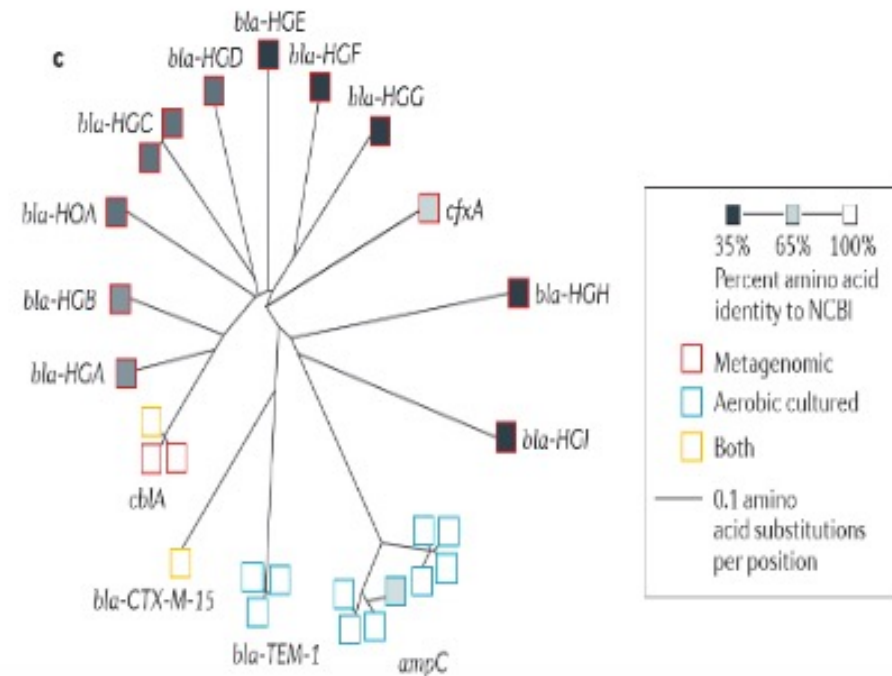
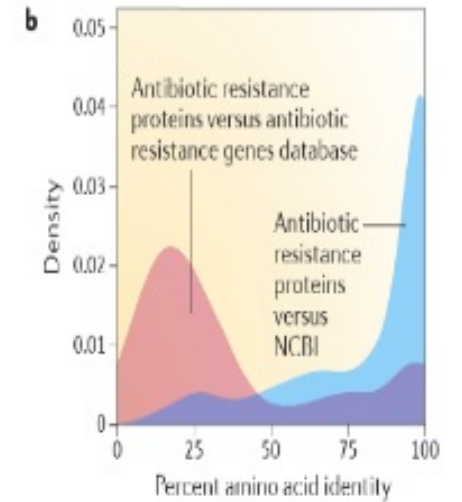
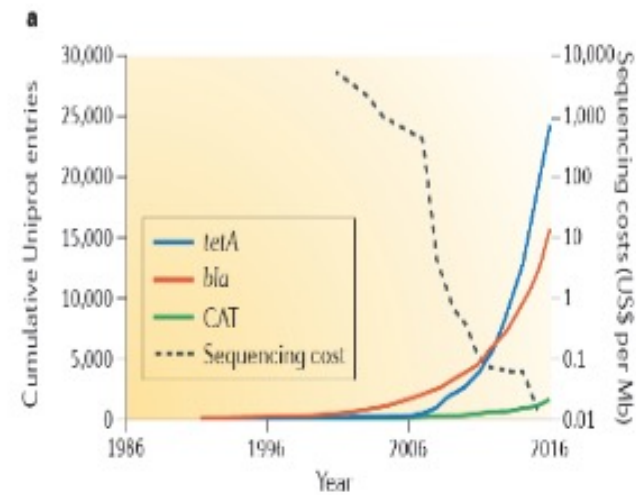
Metagenómica

- Estudia la composición bacteriana de muestras recuperadas directamente de **cualquier entorno**.
 - **Metagenómica dirigida (basada en PCR)**; detectar varios genes de ADNr 16S codificados por bacterias y esto se puede aplicar como un método semicuantitativo
 - **Metagenómica funcional**: implica la clonación de un fragmento de ADN en un trasfondo genético heterólogo y selección de un fenotipo definido, usando un medio de cultivo selectivo, seguido de secuenciación de ADN posterior para caracterizar cualquier clona

Mecanismos involucrados en metagenómica funcional



- El desarrollo de técnicas de secuenciación genómica de alto rendimiento ha permitido el estudio independiente del cultivo de diversos entornos.
- Desde 1986, una encuesta de la UniProt database reveló que ha habido un **aumento exponencial en el número de determinantes de resistencia** hipotéticos clasificados como
 - B-lactamasas
 - Bombas de eflujo de cloranfenicol acetiltransferasas (CAT) o
 - Bombas de eflujo de tetraciclina
- La **metagenómica funcional** ha sido invaluable para validar estos descubrimientos y conducir al descubrimiento de nuevos determinantes



Conclusiones

- La resistencia antimicrobiana es un desafío de “One Health”
- Los genes que codifican la resistencia a los antibióticos se pueden **diseminar** ampliamente mediante varios mecanismos
- Las bibliotecas metagenómicas pueden ser útiles para impulsar el descubrimiento de nuevos compuestos antimicrobianos

Gracias

