

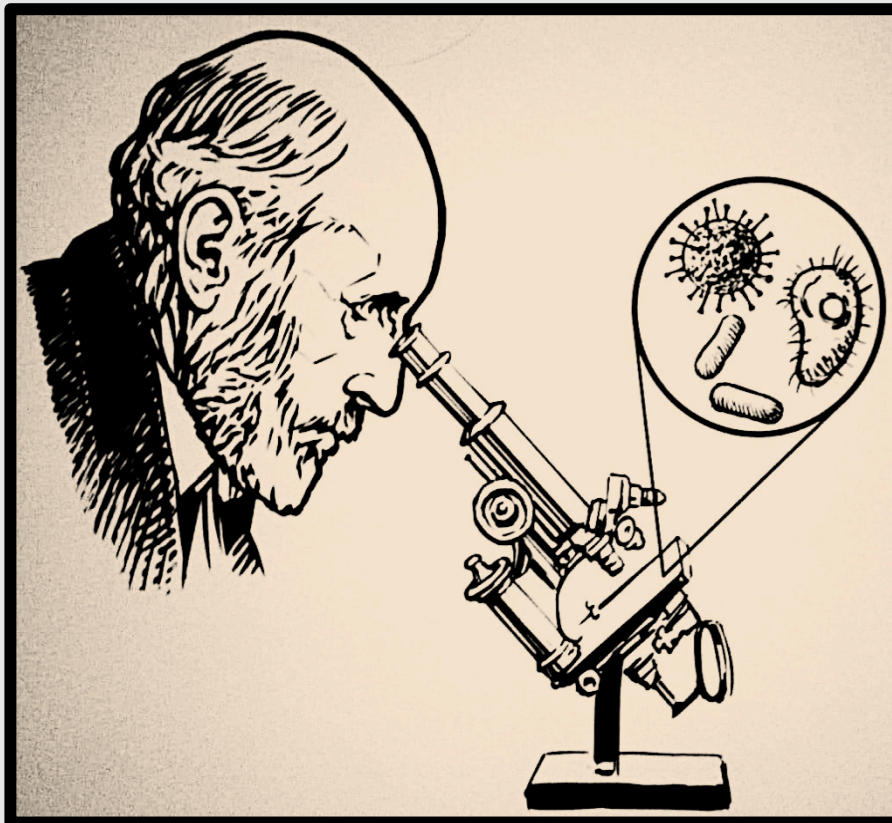


Jornada de Piensos Medicamentosos



MINISTERIO
DE AGRICULTURA, PESCA
Y ALIMENTACIÓN

Resistencia Bacteriana a los Antibióticos



Rosa del Campo

Servicio de Microbiología

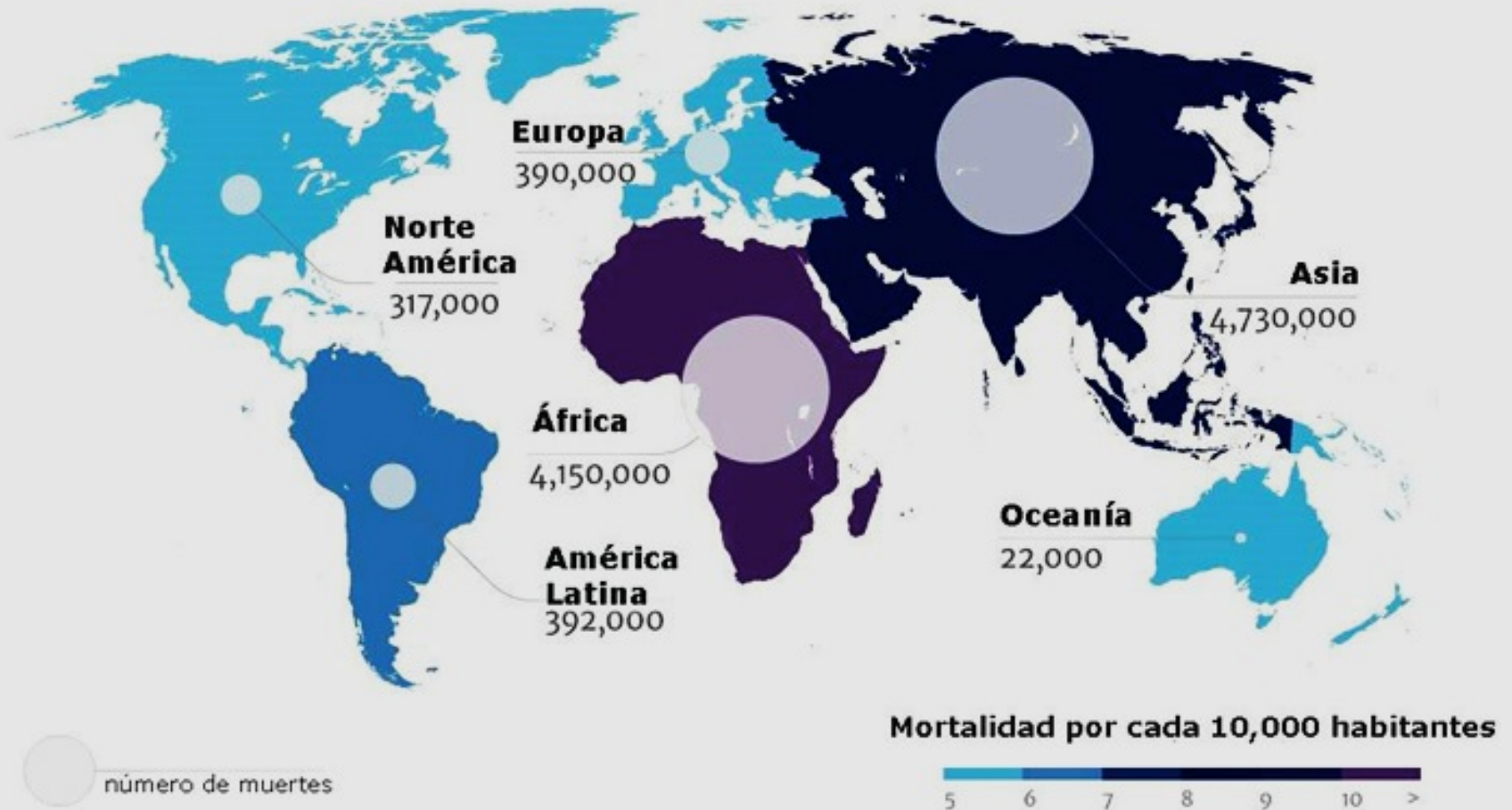
Hospital Universitario Ramón y Cajal

IRYCIS

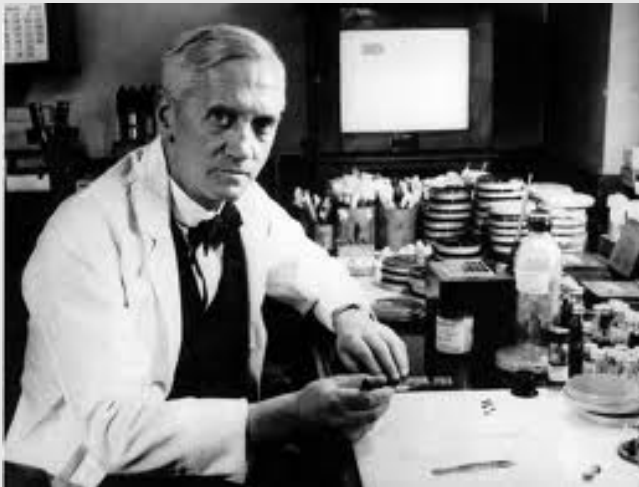


- **Amenaza para la salud mundial, la seguridad alimentaria y el desarrollo**
- **Se está acelerando el proceso en los últimos años**
- **La resistencia a los antibióticos prolonga las estancias hospitalarias, incrementa los costos médicos y aumenta la mortalidad**

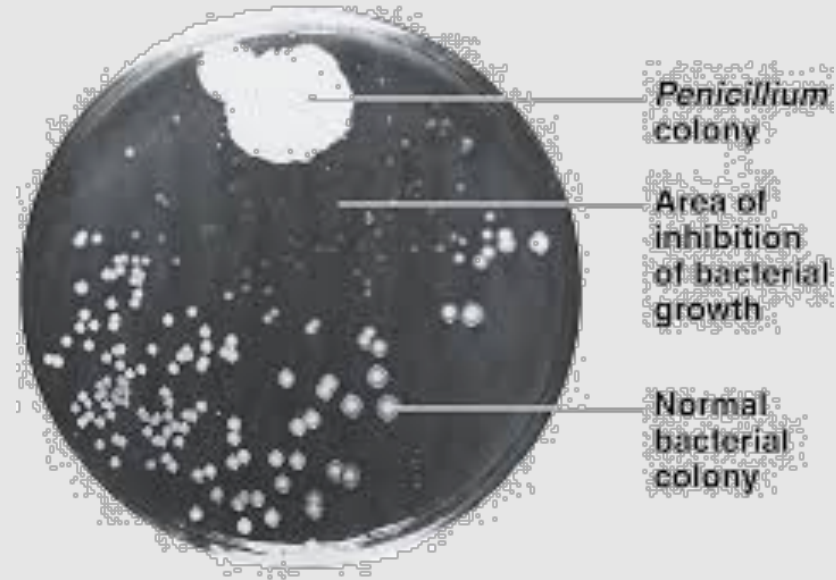
2050: Muerte por la Resistencia ATB



1928 Descubrimiento de la Penicilina



Alexander Fleming

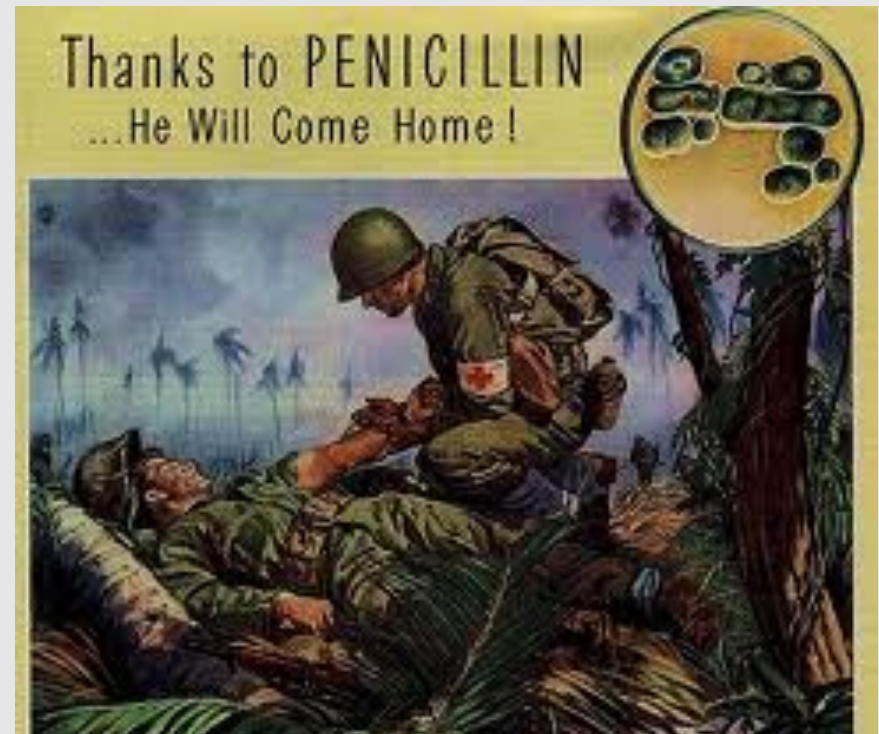
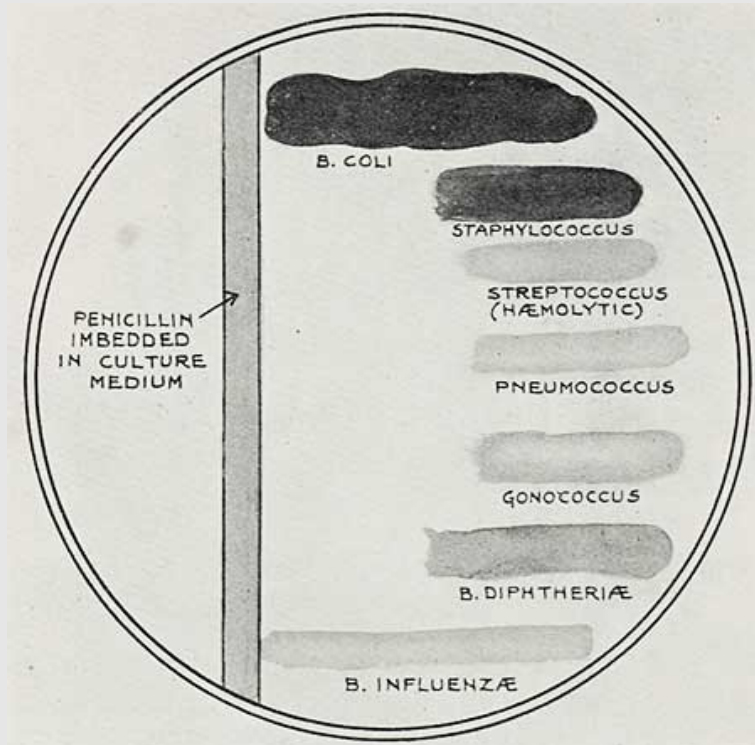


Inhibición de *Staphylococcus aureus* por *Penicillium* contaminante: **PENICILINA**

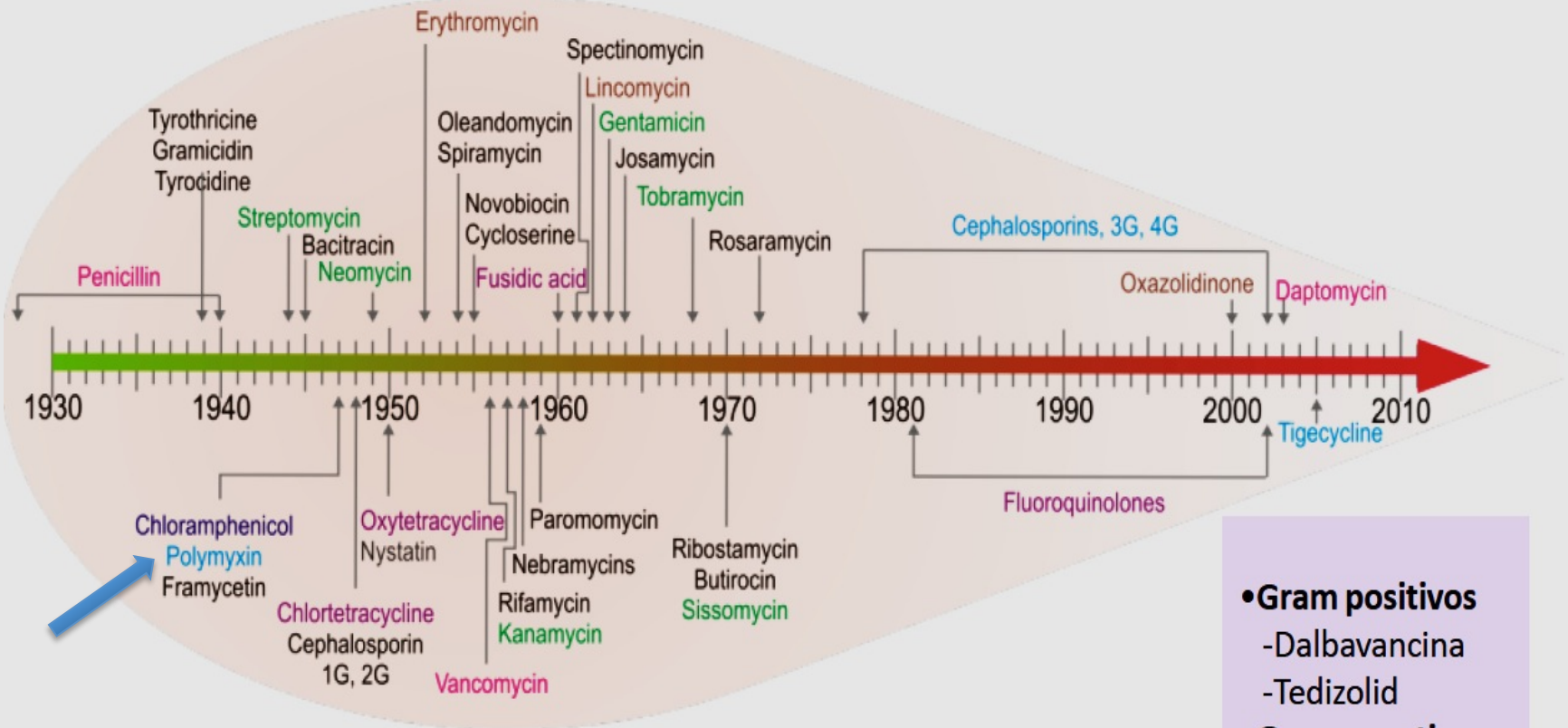
1941 Resistencia a la Penicilina

1ª cepa de *S. aureus* resistente a penicilina

4 años después de empezar a producirla de forma industrial

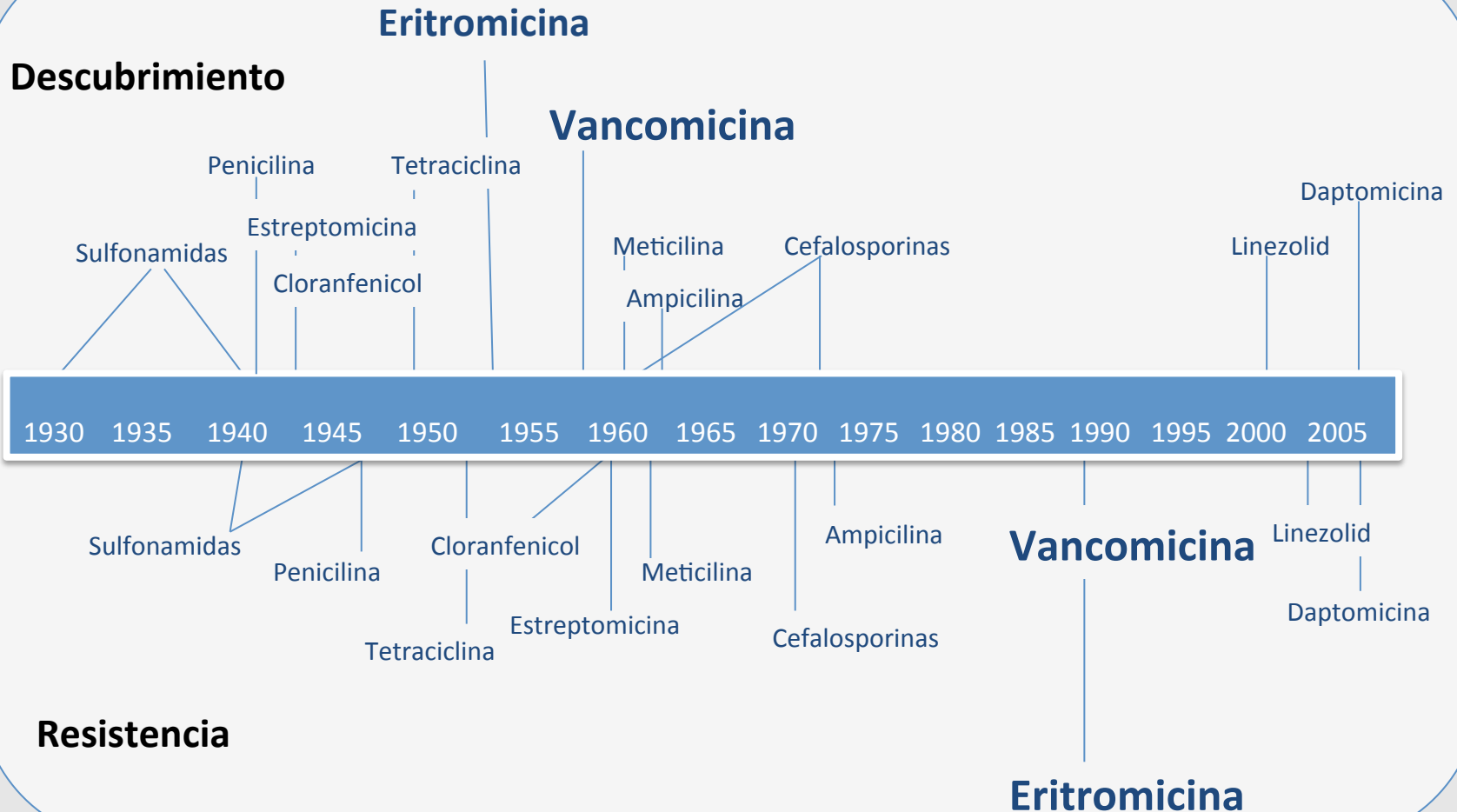


Época dorada de los Antibióticos



- **Gram positivos**
 - Dalbavancina
 - Tedizolid
- **Gram negativos**
 - Ceftolozano/taz
 - Ceftolozano/av

Descubrimiento y Resistencia



¿A qué llamamos MDR?

- Multirresistencia (**MDR**): 3 familias de ATB
- Extremadamente resistente (**XDR**): Más de 4 familias de ATB
- Panresistente (**PDR**): Resistencia a todo



Estrategias de Resistencia

Impermeabilidad

Antibiótico



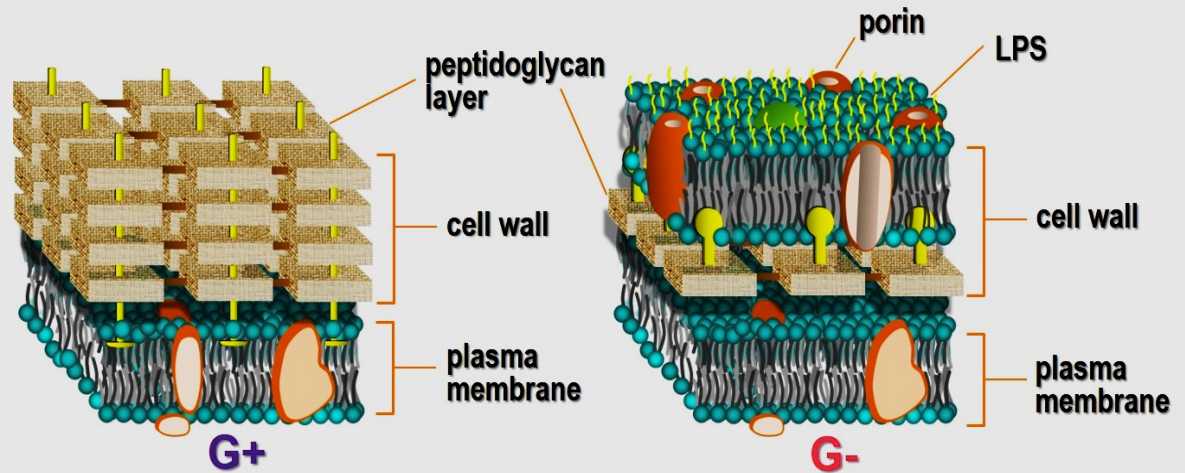
Bacteria



Muerte

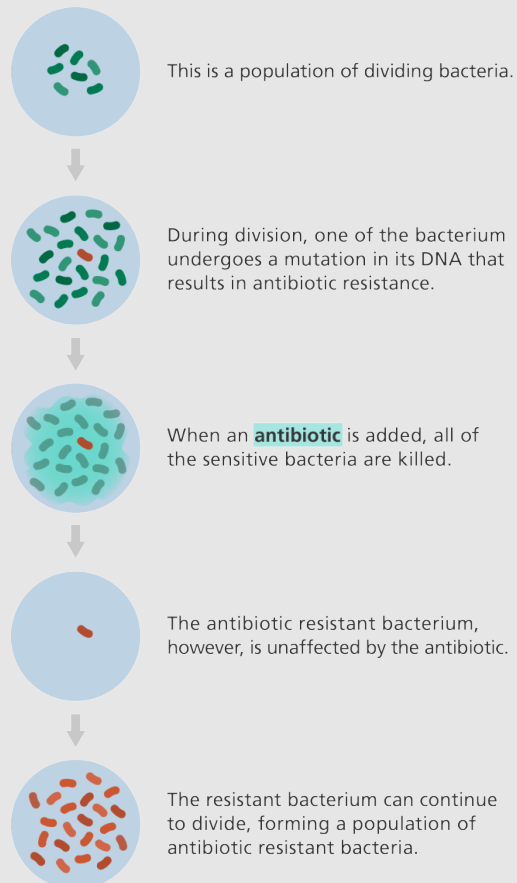
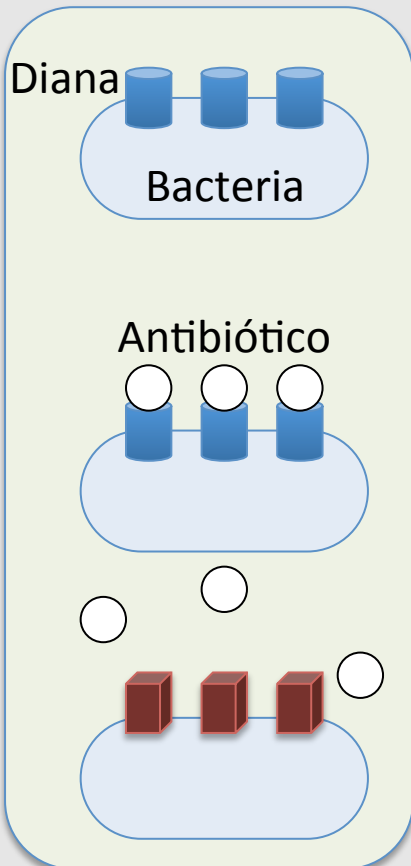


↑ Pared



Estrategias de Resistencia

Mutación de la diana



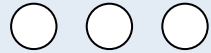
Estrategias de Resistencia

Expulsión

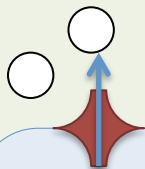
Antibiótico



Bacteria



Muerte



Eflujo



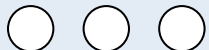
Estrategias de Resistencia

Inactivación del ATB

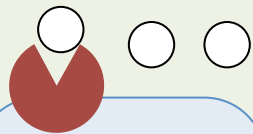
Antibiótico



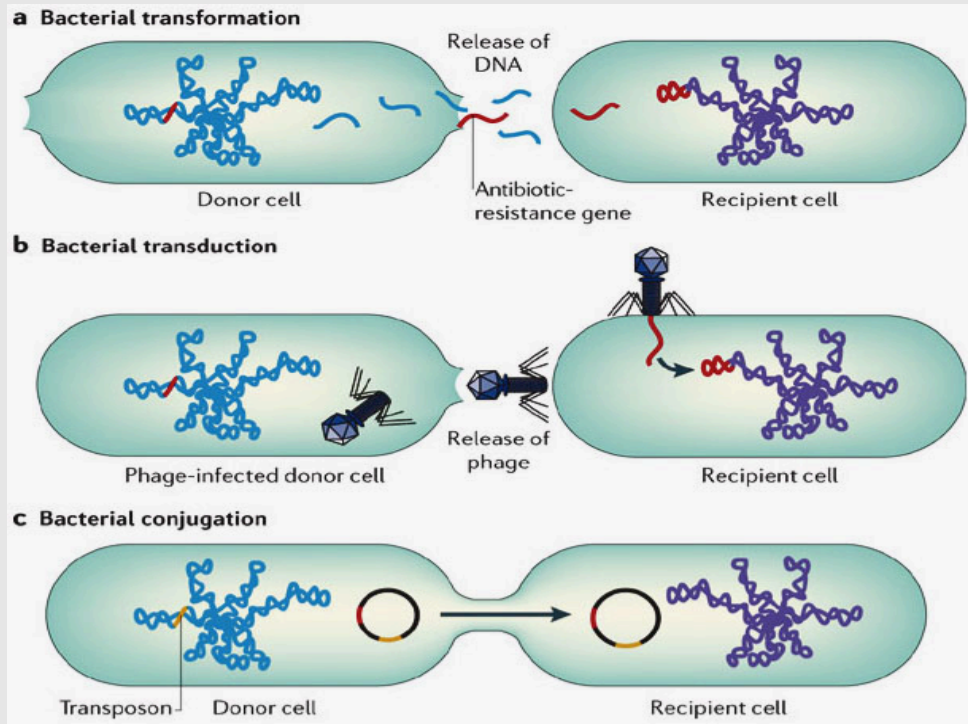
Bacteria



Muerte

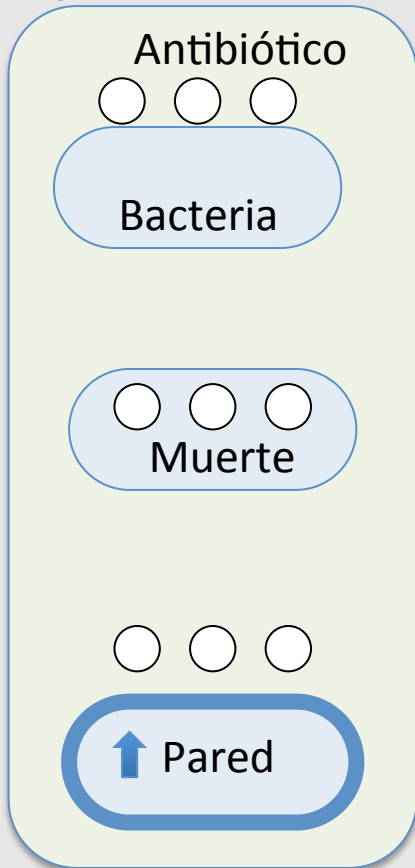


Enzima

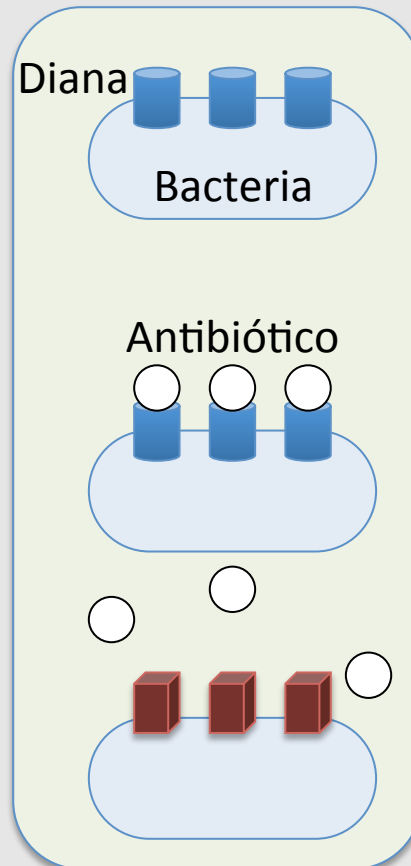


Estrategias de Resistencia

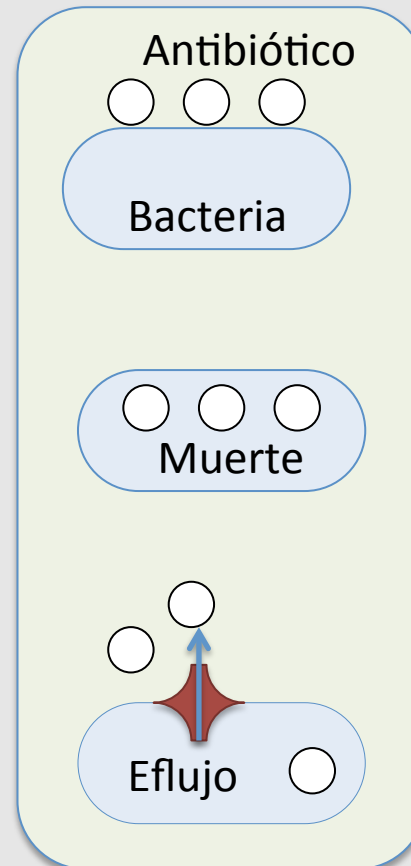
Impermeabilidad



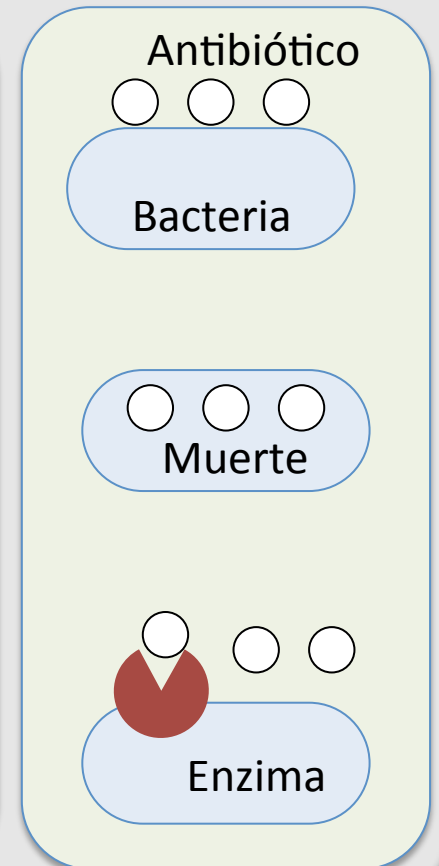
Mutación de la diana



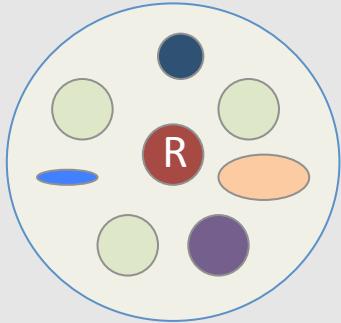
Expulsión



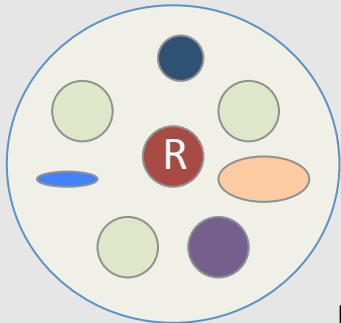
Inactivación del ATB



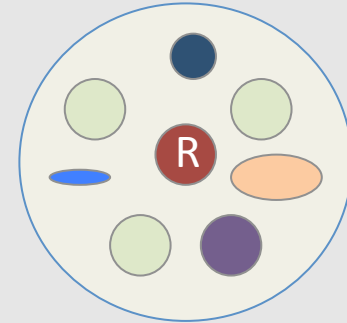
Diseminación de la Resistencia



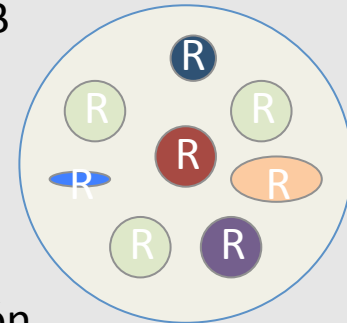
ATB



Diseminación
vertical

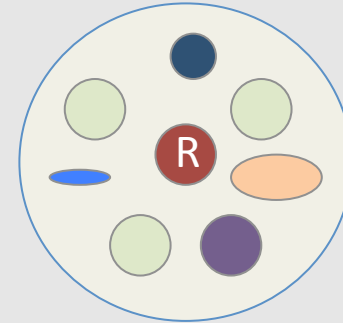
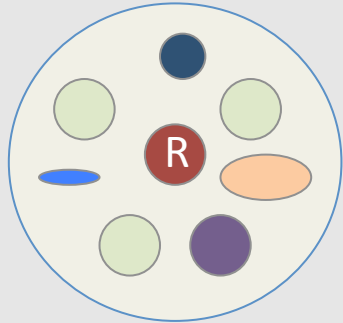


ATB



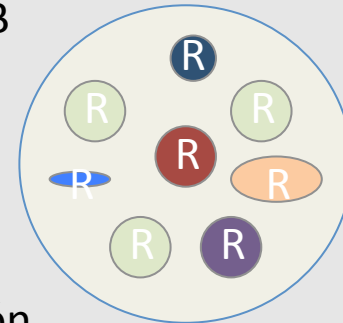
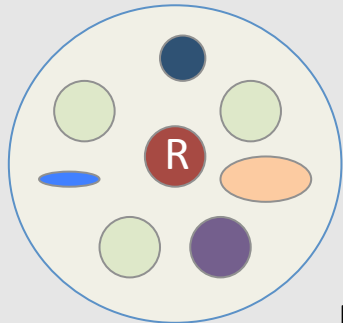
Diseminación
horizontal

Diseminación de la Resistencia



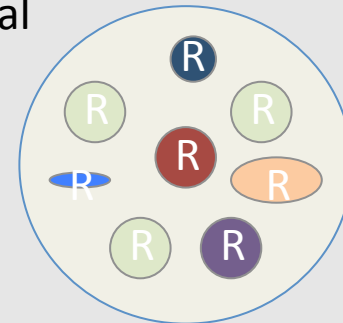
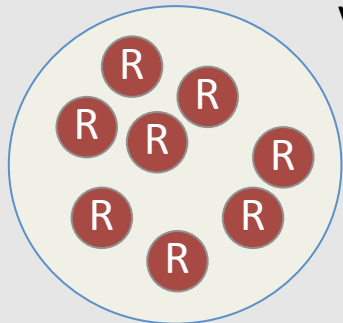
ATB

ATB



Diseminación vertical

Diseminación horizontal



Diseminación clones de alto riesgo

Diseminación de genes en plásmidos

Clones Hospitalarios + Plásmidos Conjugativos



Diseminación de la Resistencia



Las bacterias no tienen fronteras

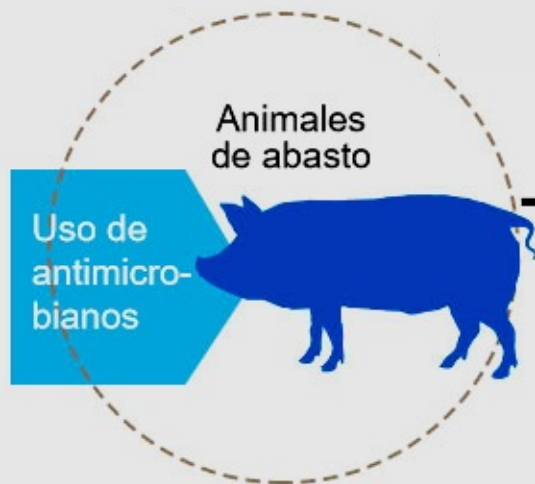


Animales

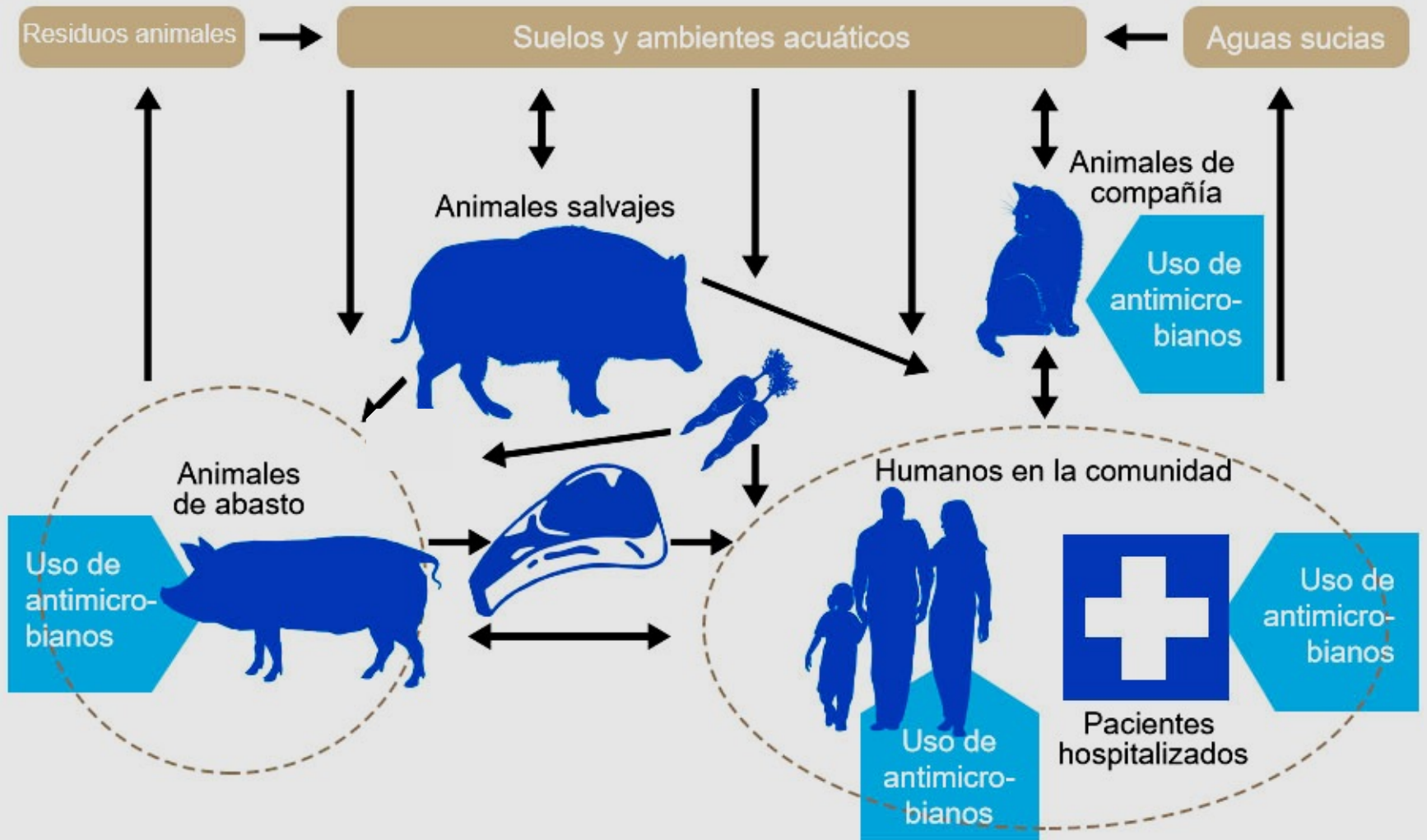
Humanos

Medio Ambiente

Diseminación de la Resistencia



Diseminación de la Resistencia



Aprendiendo de Nuestros Errores

Con ATB el animal engorda más rápido.
Streptomyces aureofaciens productor de tetraciclina

Informe británico Swann
riesgo de selección de resistencias
uso de ATB análogos

Relación directa con el consumo de ATB y la resistencia en cepas de humanos

1940

1950

1969

1970

1970

1997

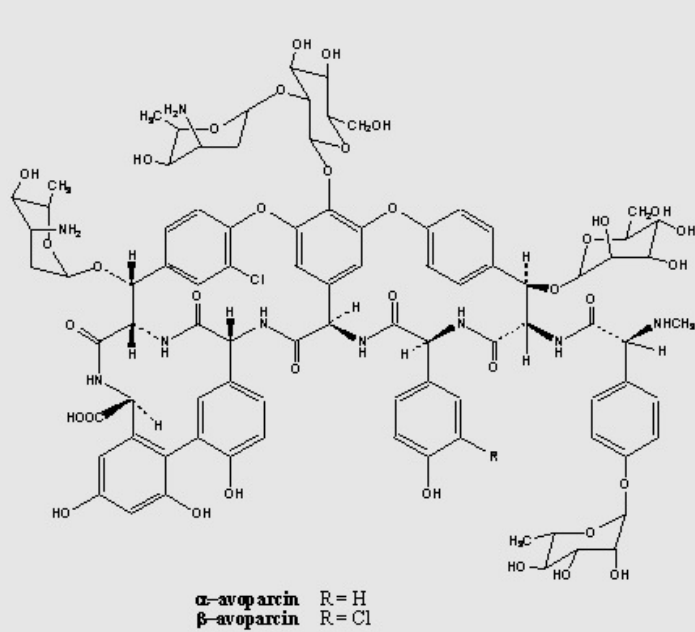
2006

ATB a bajas dosis

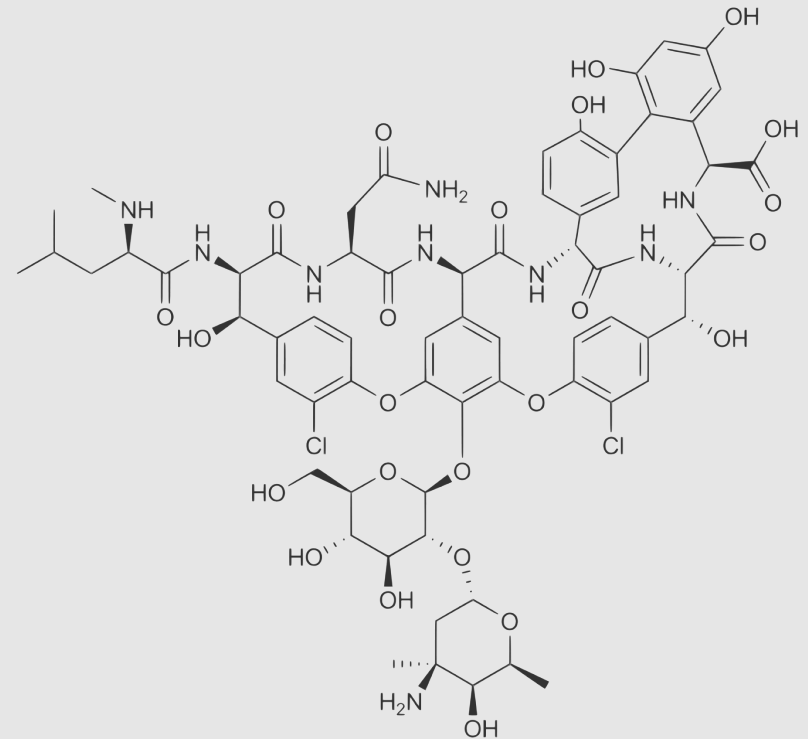
reglamento europeo restringiendo los ATB

Prohibición parcial y total de ATB como promotores del crecimiento

Aprendiendo de Nuestros Errores

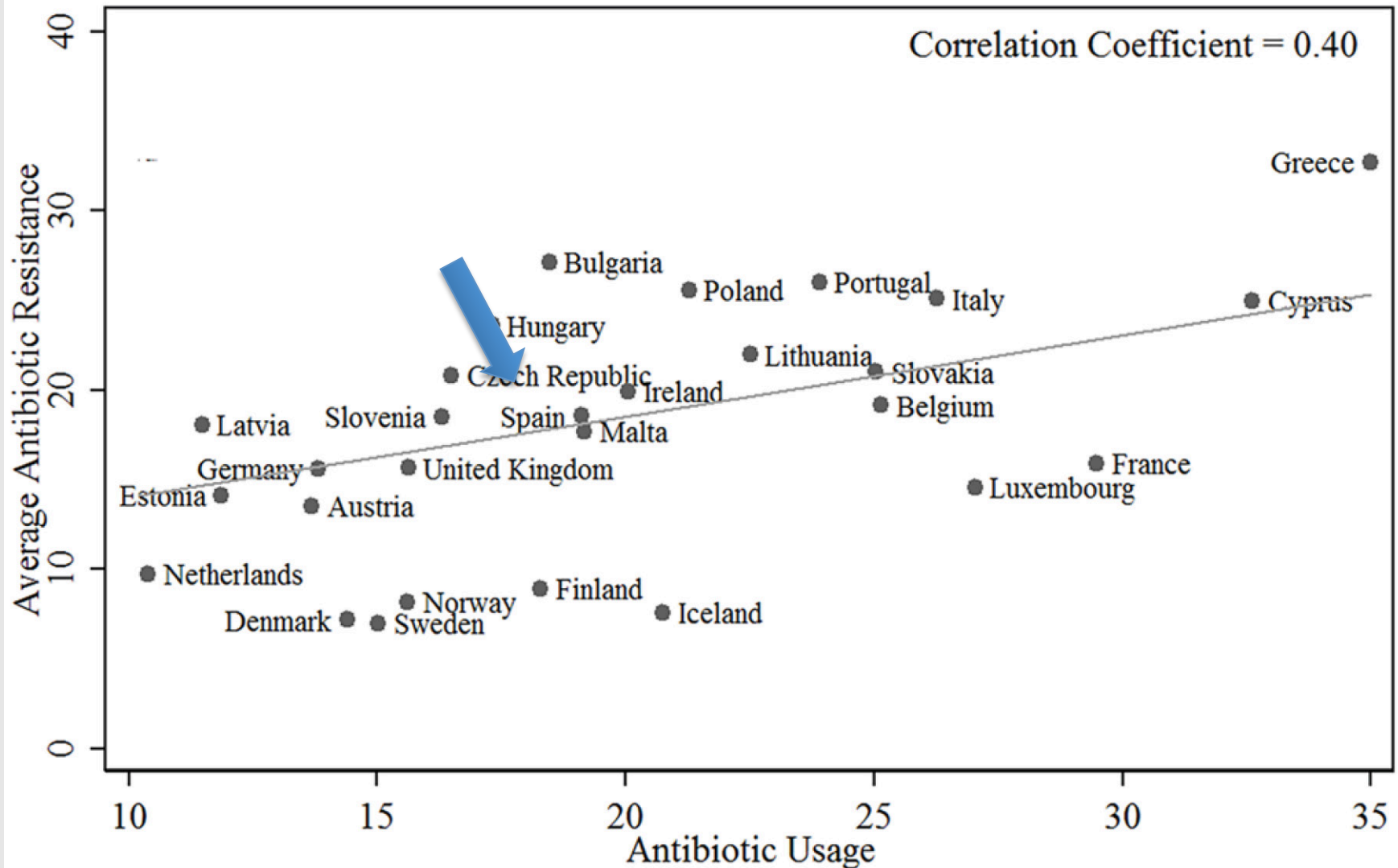


Avoparcina



Vancomicina

Consumo de ATB y Resistencias

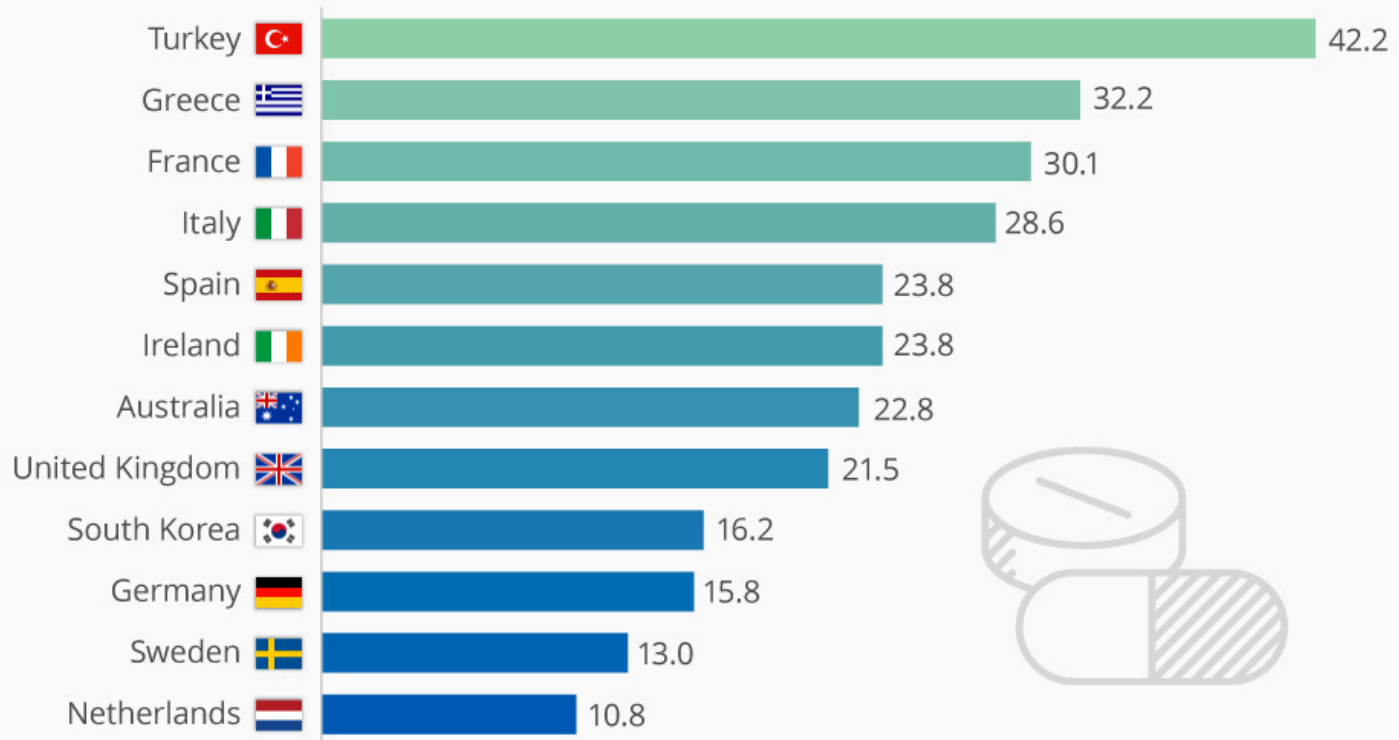


Note: Average antibiotic resistance is from EARS-Net database of the European Centre for Disease Prevention
Antibiotic usage is from the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) Yearbook 2009

Consumo en Humanos

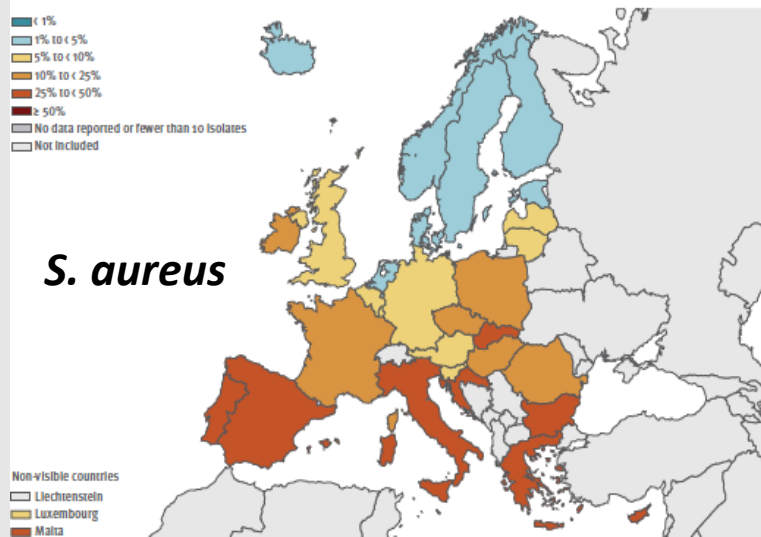
The World's Biggest Consumers Of Antibiotics

Defined daily dose of antibiotics per 1,000 people in selected countries (2013)



Resistencia en Humanos

Figure 3-25. *Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2017



ESKAPE

Figure 3-27. *Enterococcus faecium*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to vancomycin, by country, EU/EEA countries, 2017

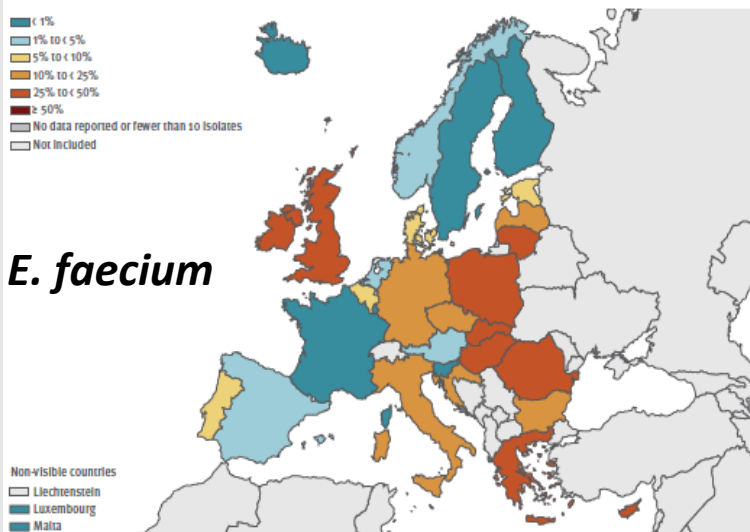
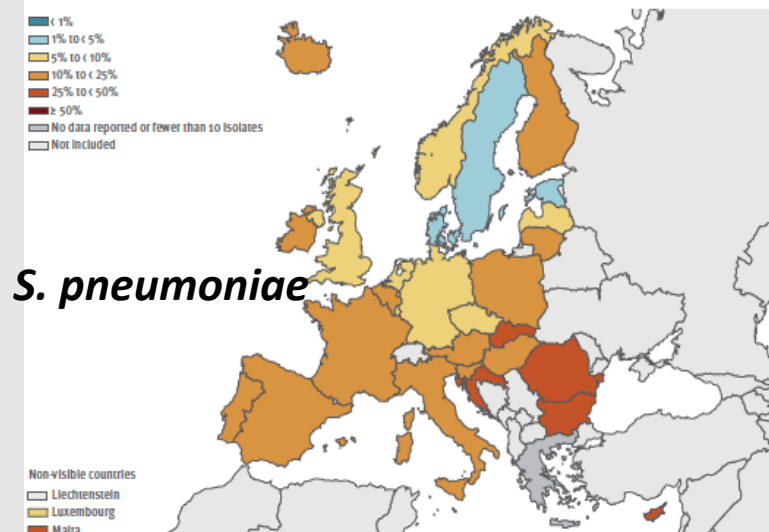


Figure 3-24. *Streptococcus pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates non-susceptible to macrolides, by country, EU/EEA countries, 2017



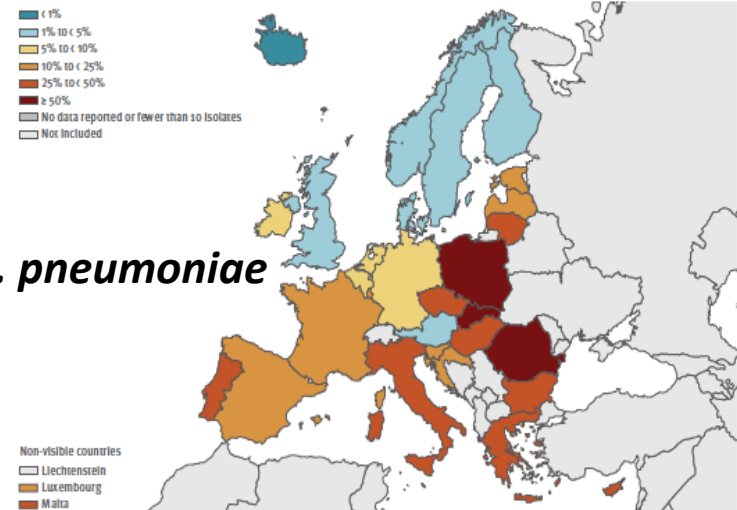
Resistencia en Humanos

Figure 3.6. *Escherichia coli*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2017



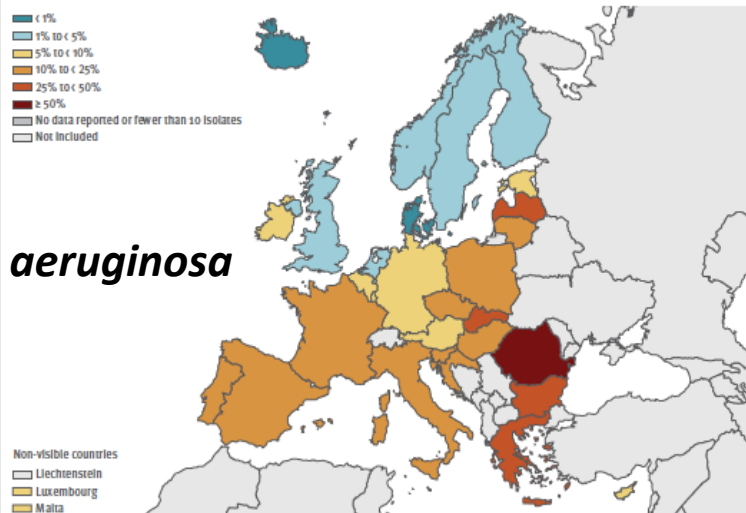
E. coli

Figure 3.12. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2017



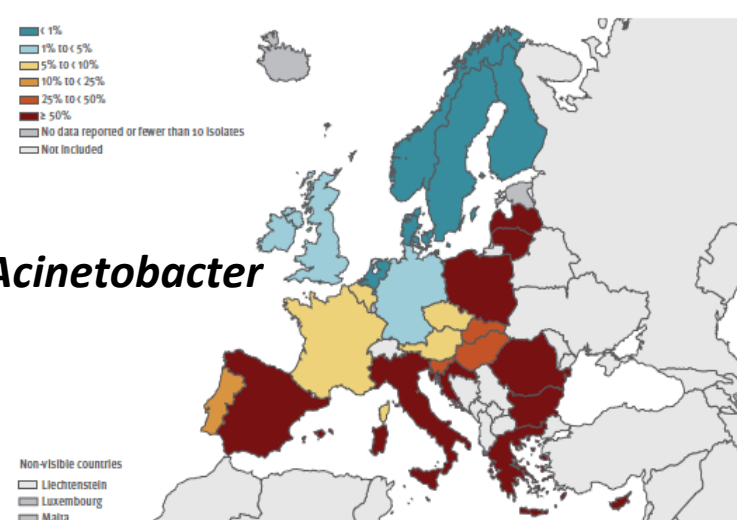
K. pneumoniae

Figure 3.18. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance (resistance to three or more antimicrobial groups among piperacillin + tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems), by country, EU/EEA countries, 2017



P. aeruginosa

Figure 3.23. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2017



Acinetobacter

Desde los animales al hombre

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study



Yi-Yun Liu, Yang Wang*, Timothy R Walsh, Ling-Xian Yi, Rong Zhang, James Spencer, Yohei Doi, Guobao Tian, Baolei Dong, Xianhui Huang, Lin-Feng Yu, Danxia Gu, Hongwei Ren, Xiaojie Chen, Luchao Lv, Dandan He, Hongwei Zhou, Zisen Liang, Jian-Hua Liu, Jianzhong Shen*

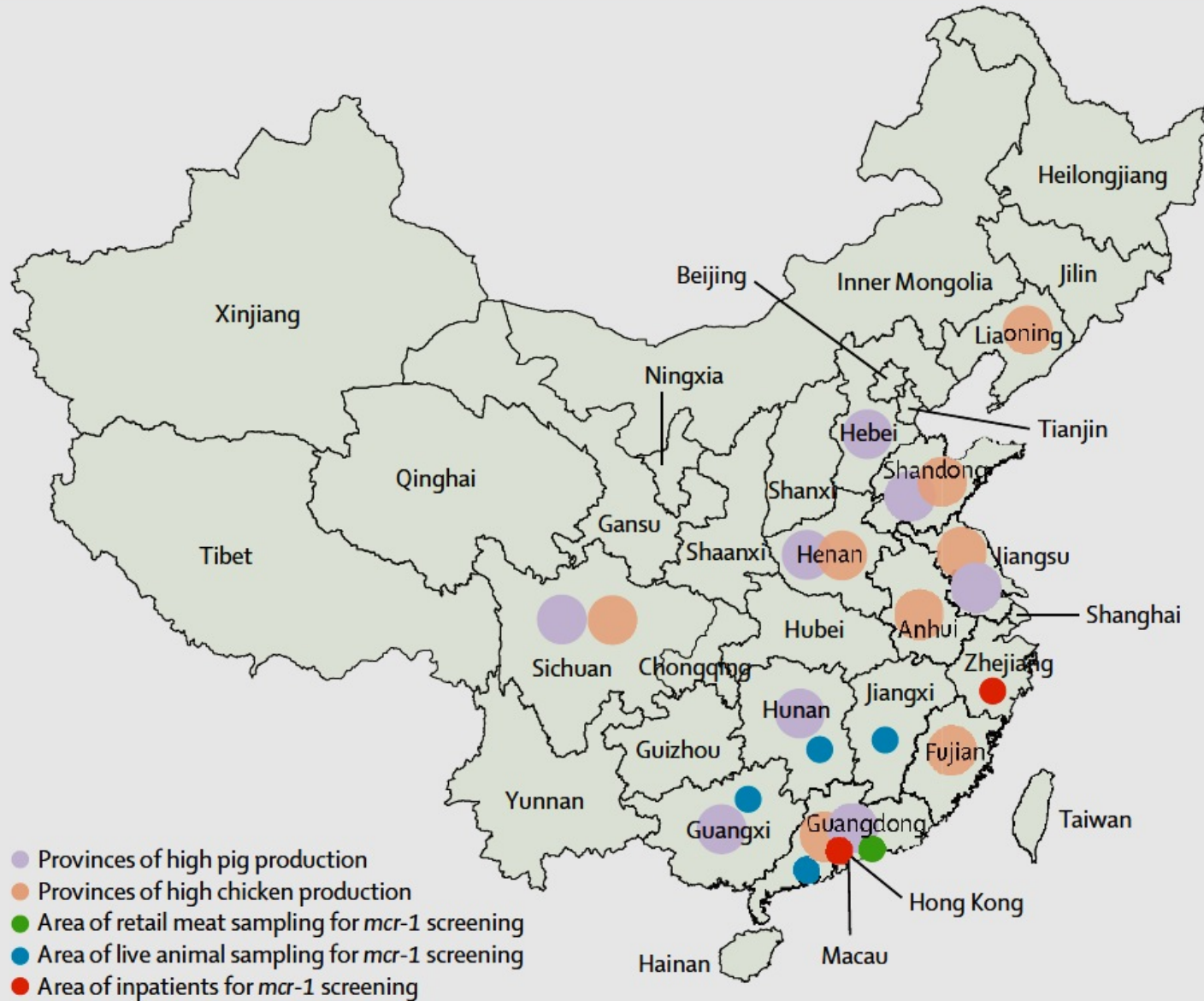
**Lancet Infect Dis 2016;
16: 161-68**

Primera descripción de resistencia a poliximinas transferible: gen *mcr-1* en plásmido

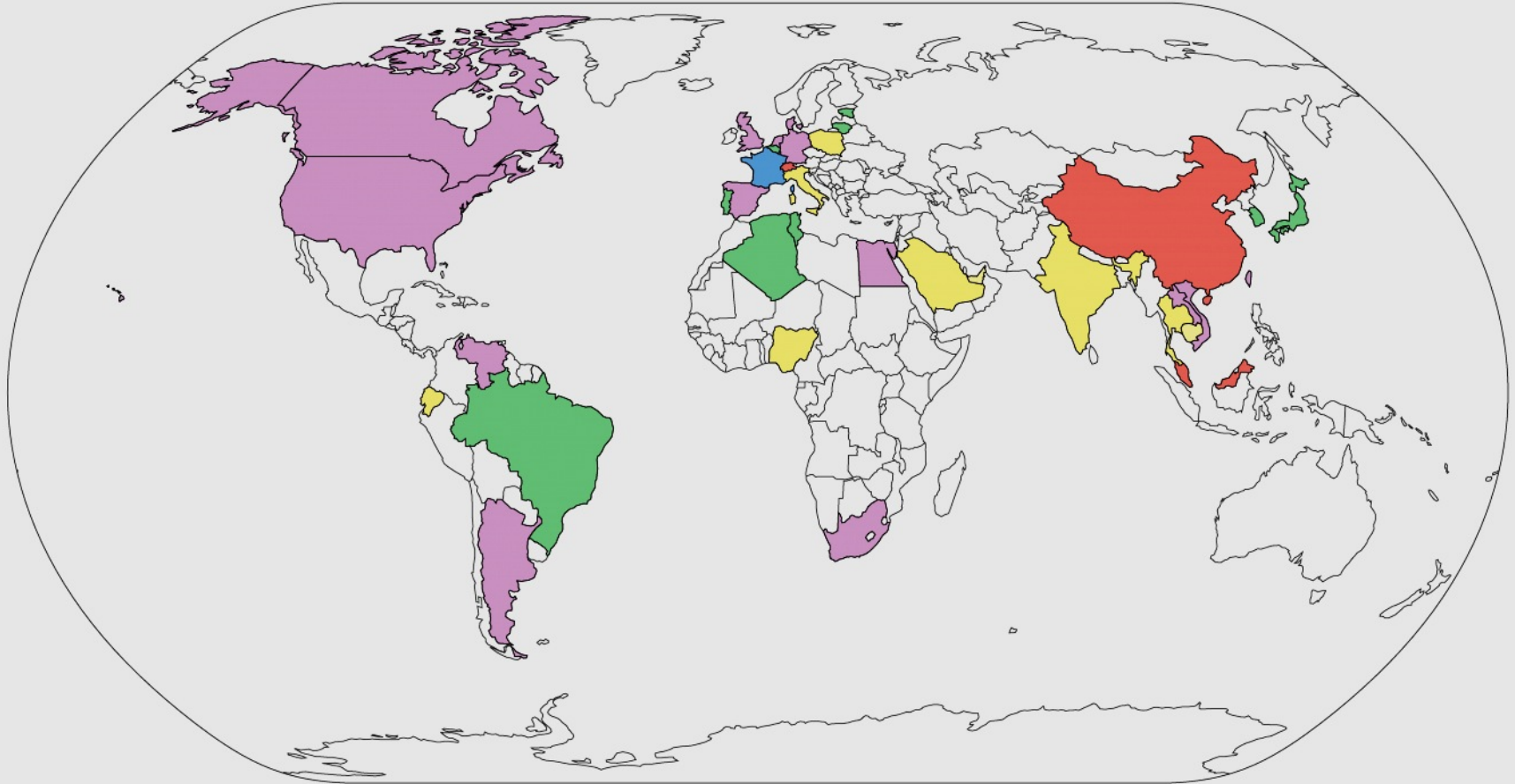
Polimixina E = colistina mecanismo de resistencia: modificación lípido A

Generalmente resistencia cromosómica, cada vez más plasmídica: DISPERSIÓN


Desde los animales al hombre





Desde los animales al hombre





Isolate source(s):

 Animals

 Humans

 Animals and humans

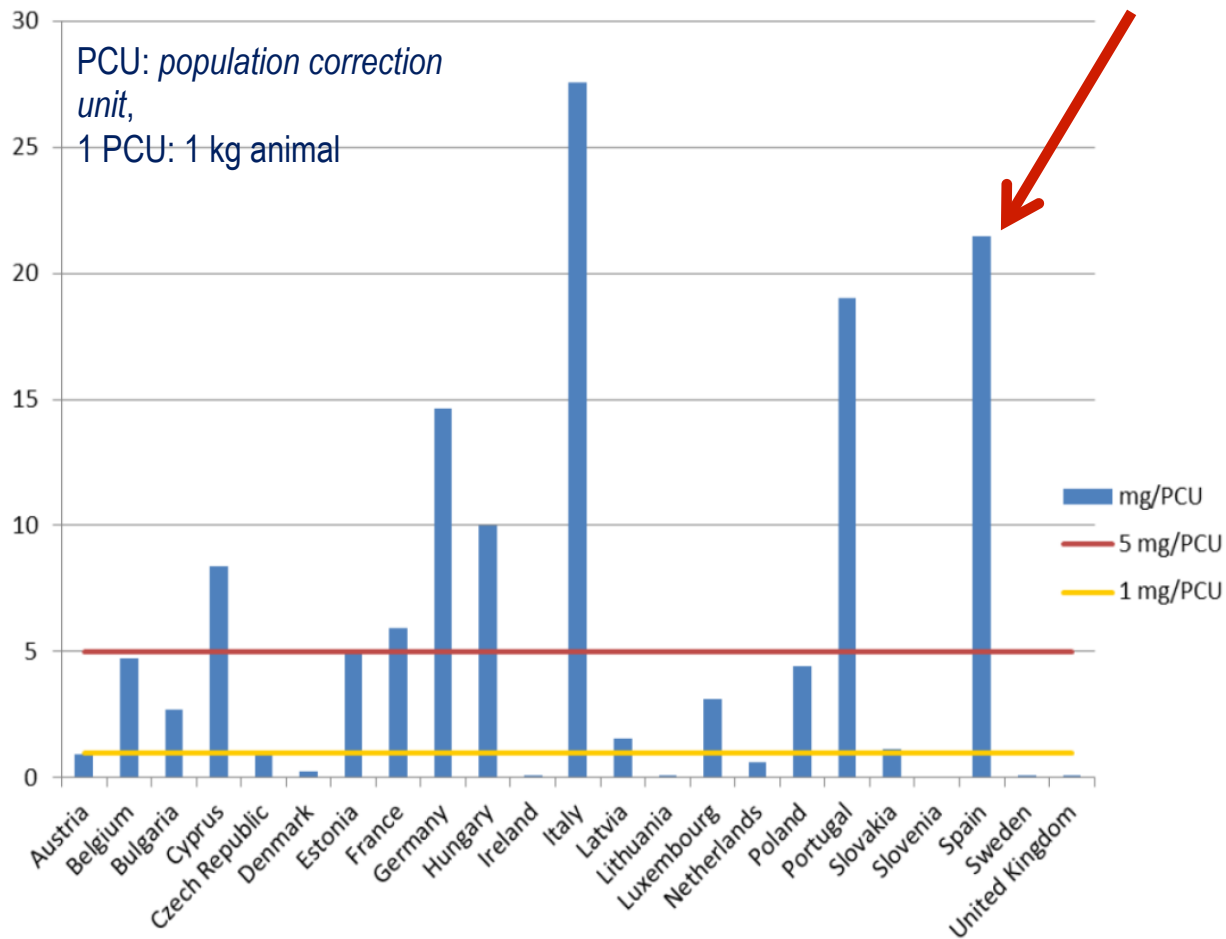
 Animals and environment

 Animals, humans and environment

Data source: Al-Tawfiq, J. A., Laxminarayan, R. & Mendelson, M. How should we respond to the emergence of plasmid-mediated colistin resistance in humans and animals? *Int. J. Infect. Dis.* (2016). doi:10.1016/j.ijid.2016.11.415

Desde los animales al hombre

**Colistin in food producing animals in 2014
(in mg/PCU), including the 5 and 1 mg/PCU levels**

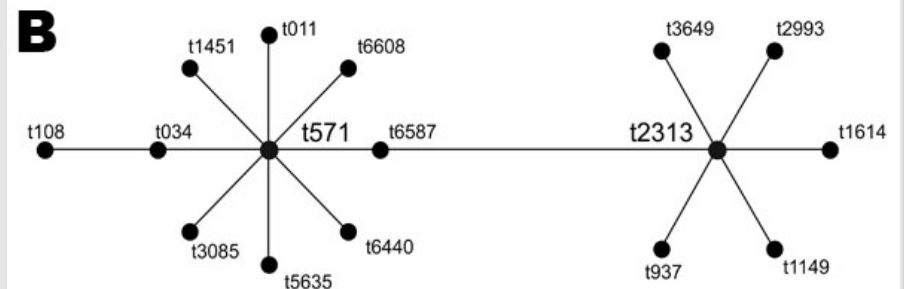
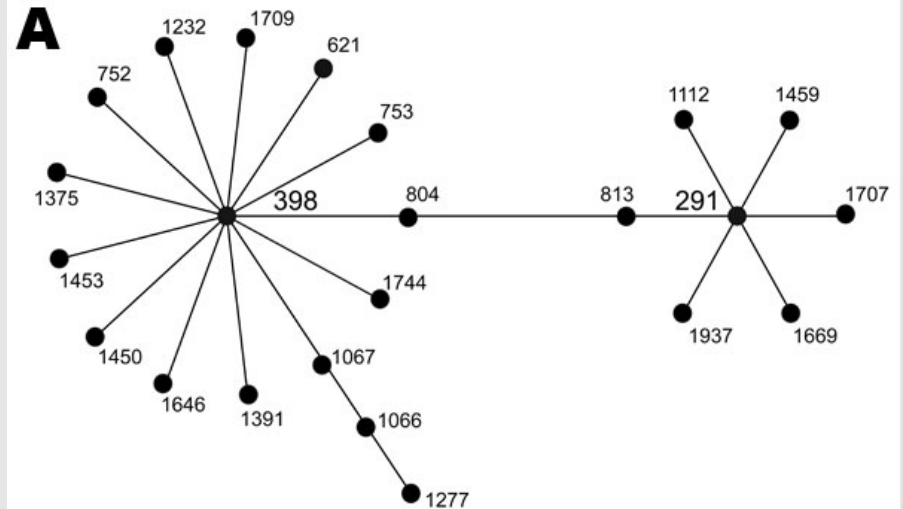


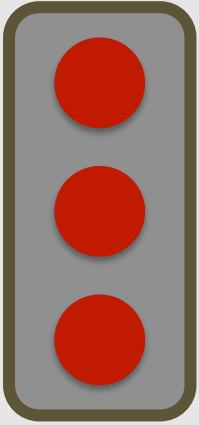
ZOONOSIS ST398

LA-MRSA

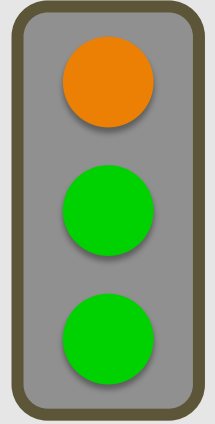


- Linaje genético adaptado al cerdo que ha saltado a humanos
- Mayor virulencia
- Mayor resistencia a antibióticos





¿Es Reversible la Situación Actual?



- Co-selección: aunque disminuyamos un ATB no baja la resistencia porque co-seleccionamos con otro.
- La resistencia conlleva un coste biológico: solo tiene ventaja cuando está el ATB, sino pierde fitness.



“Plan de Acción sobre Resistencias a los Antimicrobianos”



COM (2011) 748 – 17 Nov 2011

- Plan de acción 5 años
- Enfoque holístico
- 7 áreas clave
- 12 acciones concretas



Communication from the Commission to the European Parliament and the Council

Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance

COM (2011) 748



Medidas de control Programas europeos



Plan de Acción contra la amenaza creciente de las resistencias frente a los antimicrobianos

Enfoque holístico

7 áreas clave de actuación / 12 acciones concretas





Plan Nacional Resistencia Antibióticos

Programas de optimización de uso de antibióticos (PROA)

Línea estratégica II: Control



Sanidad
animal



Salud
humana

Resistencia a los antibióticos

Recomendaciones de la SEIMC

- 1- **Uso adecuado de antibióticos** en medicina, ganadería y agricultura, estándar de calidad prioritario
- 2- Realizar programas de optimización de uso de antimicrobianos (**PROA**)
- 3- Dotar los servicios de Microbiología con **pruebas de diagnóstico rápido**
- 4- **Información** de indicadores de consumo de antibióticos y resistencias bacterianas
- 5- Impulsar el **desarrollo de nuevos antibióticos**
- 6- **Educar a los ciudadanos** en el buen uso de antibióticos
- 7- Impulsar **programas multidisciplinares** de vigilancia, prevención y control

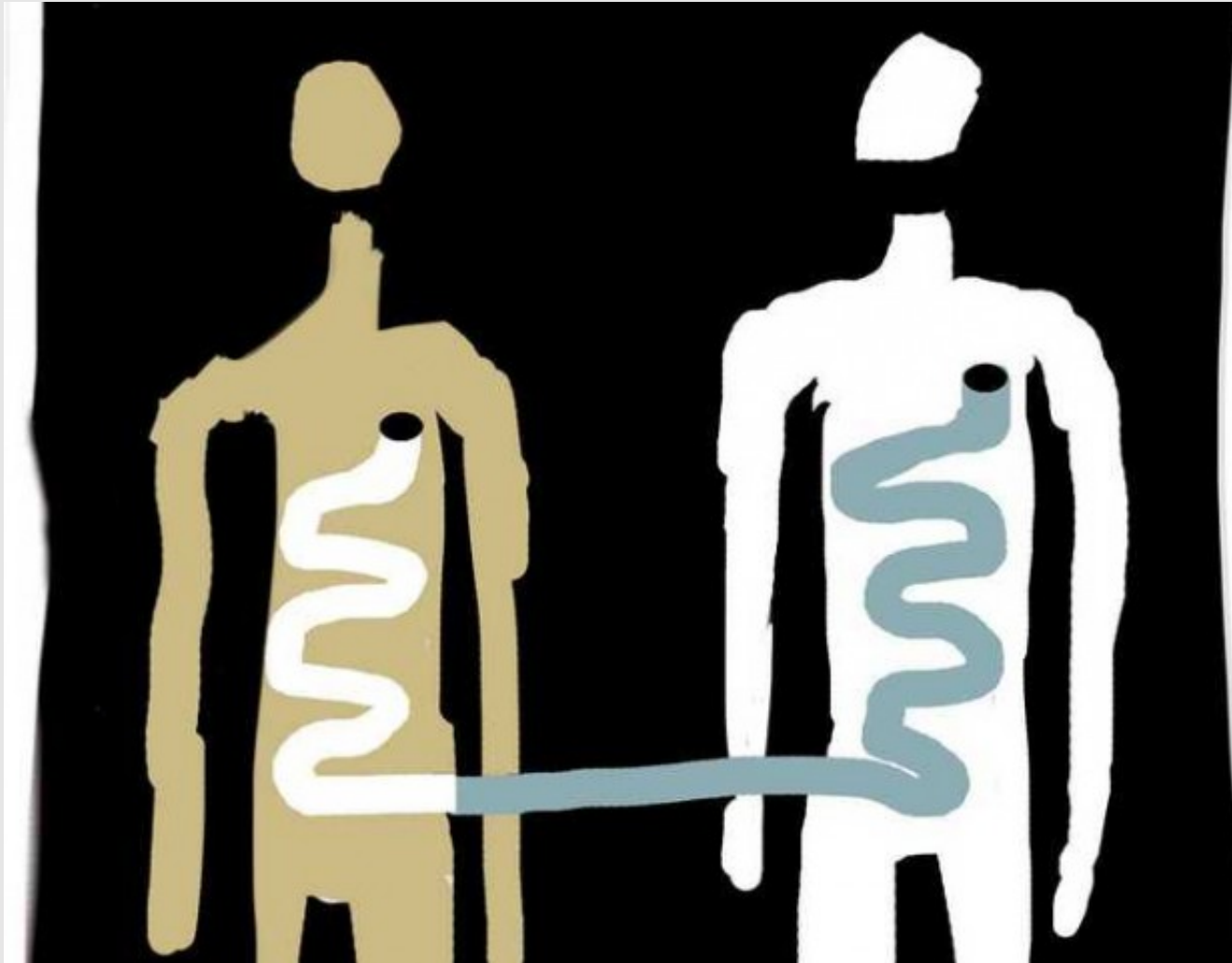


Sociedad Española de
Enfermedades
Infecciosas y
Microbiología Clínica

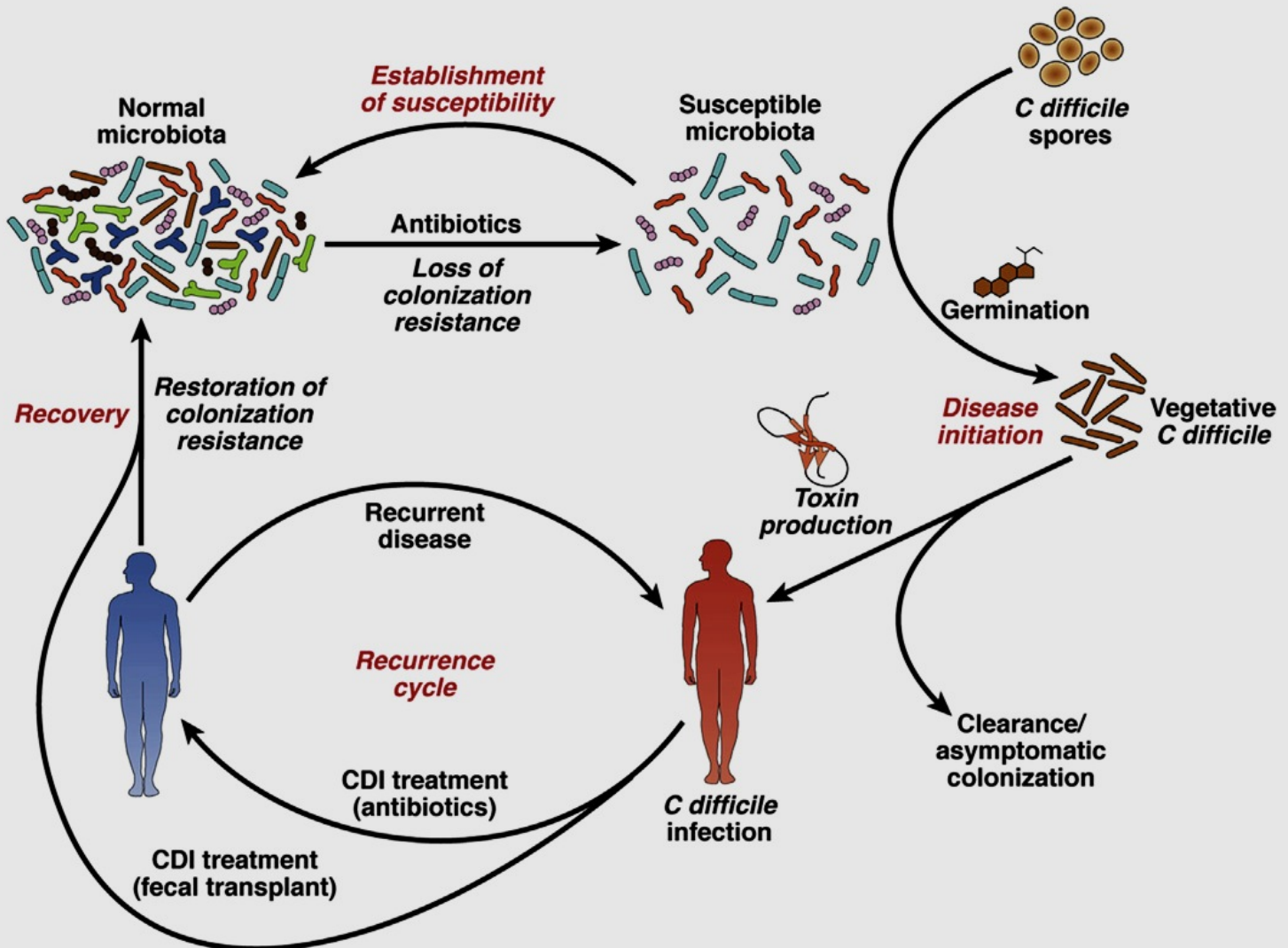
ADITIVOS ALIMENTARIOS



TRANSFERENCIA DE MATERIA FECAL



C. difficile



The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 31, 2013

VOL. 368 NO. 5

Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent
Clostridium difficile

Els van Nood, M.D., Anne Vrieze, M.D., Max Nieuwdorp, M.D., Ph.D., Susana Fuentes, Ph.D.,
Erwin G. Zoetendal, Ph.D., Willem M. de Vos, Ph.D., Caroline E. Visser, M.D., Ph.D., Ed J. Kuijper, M.D., Ph.D.,
Joep F.W.M. Bartelsman, M.D., Jan G.P. Tijssen, Ph.D., Peter Speelman, M.D., Ph.D.,
Marcel G.W. Dijkgraaf, Ph.D., and Josbert J. Keller, M.D., Ph.D.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 31, 2013

VOL. 368 NO. 5

Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*

Els van Nood, M.D., Anne Vrieze, M.D., Max Nieuwdorp, M.D., Ph.D., Susana Fuentes, Ph.D.,
Erwin G. Zoetendal, Ph.D., Willem M. de Vos, Ph.D., Caroline E. Visser, M.D., Ph.D., Ed J. Kuijper, M.D., Ph.D.,
Joel P. Geary, D.V.M., Ph.D., Peter H. Oudry, D.V.M., Ph.D., and Kellie L. Long, M.D., Ph.D.

Vancomicina
500 mg oral/4
veces día/ 4
días
+
TFM
nasoduodenal

Vancomicina
500 mg oral/4
veces día/ 4
días

Vancomicina
500 mg oral/4
veces día/ 4
días
+
Lavado
intestinal

THE
JOURNAL

ESTABLISHED

Duode

Els van Nood,

Erwin G. Zoetendal, Ph.D.,

Joe

NE

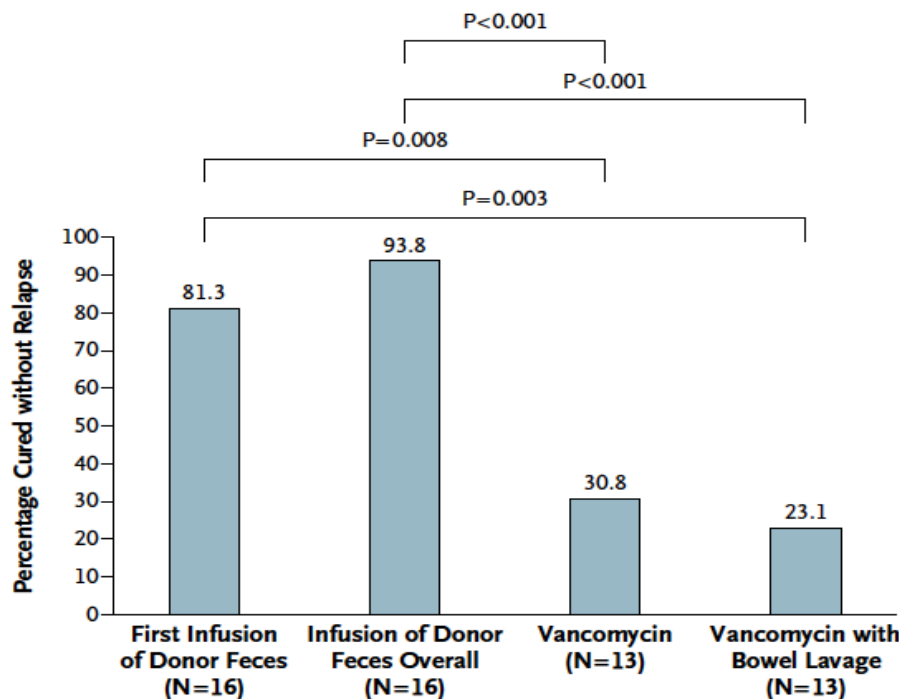
L. 368 NO. 5

current

Fuentes, Ph.D.,

J. Kuijper, M.D., Ph.D.,

D.,



Vancomicina
500 mg oral/4
veces día/ 4
días
+
TFM
nasoduodenal

13/16 (81%)

Vancomicina
500 mg oral/4
veces día/ 4
días

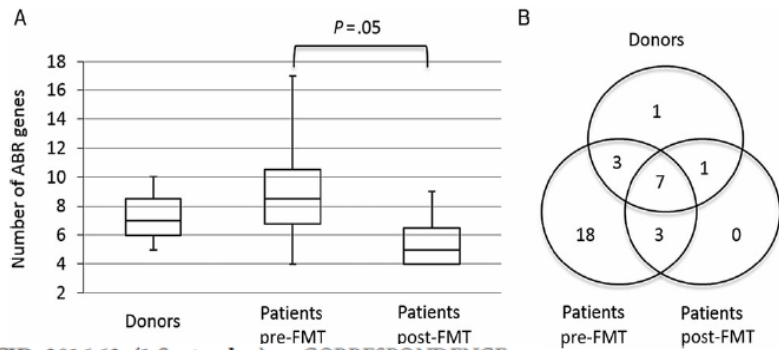
4/13 (31%)

Vancomicina
500 mg oral/4
veces día/ 4
días
+
Lavado
intestinal

3/13 (23%)

EFEKTOS COLATERALES

Reduction of Antibiotic Resistance Genes in Intestinal Microbiota of Patients With Recurrent *Clostridium difficile* Infection After Fecal Microbiota Transplantation



CID 2016;63 (1 September) • CORRESPONDENCE

Accepted Manuscript

Gut Eradication of VIM-1 Producing ST9 *Klebsiella oxytoca* after Fecal Microbiota Transplantation for Diarrhea Caused by a *Clostridium difficile* hypervirulent R027 Strain

Sergio García-Fernández, María-Isabel Morosini, Marta Cobo, José Ramón Foruny, Antonio López-Sanromán, Javier Cobo, José Romero, Rafael Cantón, Rosa del Campo



Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

2017



Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Blood Disorders Inhibits Gut Colonization With Antibiotic-Resistant Bacteria: Results of a Prospective, Single-Center Study

Jaroslav Bilinski,¹ Paweł Grzesiowski,² Nikolaj Sorensen,³ Krzysztof Madry,¹ Jacek Muszynski,⁴ Katarzyna Robak,¹ Marta Wroblewska,^{5,6} Tomasz Dzieciatkowski,⁵ Grazyna Dulny,⁷ Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek,¹ Wiesław Wiktor-Jedrzejczak,¹ and Grzegorz W. Basak¹

¹Department of Hematology, Oncology, and Internal Diseases, Medical University of Warsaw, and ²Foundation for the Infection Prevention Institute, Warsaw, Poland; ³Clinical-Microbiomics, Copenhagen, Denmark; and ⁴Department of Gastroenterology and Metabolic Diseases, ⁵Department of Microbiology, Central Clinical Hospital, ⁶Department of Dental Microbiology, and ⁷Department of Epidemiology, Central Clinical Hospital, Medical University of Warsaw, Poland

CONCLUSIONES

- **El problema de la resistencia a los antibióticos es real**
- **Concepto ONE-HEALTH**
- **Es necesario optimizar el uso de los antibióticos y vigilar continuamente la dispersión de las resistencias**
- **Alternativas a los antibióticos válidas para ganadería**



¡Gracias!