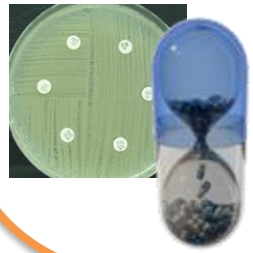
UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA

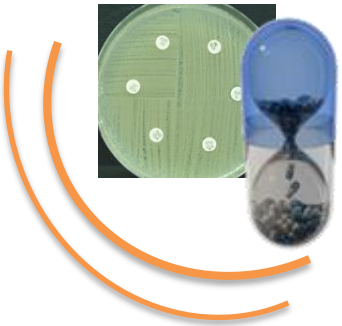


RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS: MECANISMOS DE APARICIÓN E IMPACTO EN LA SALUD.

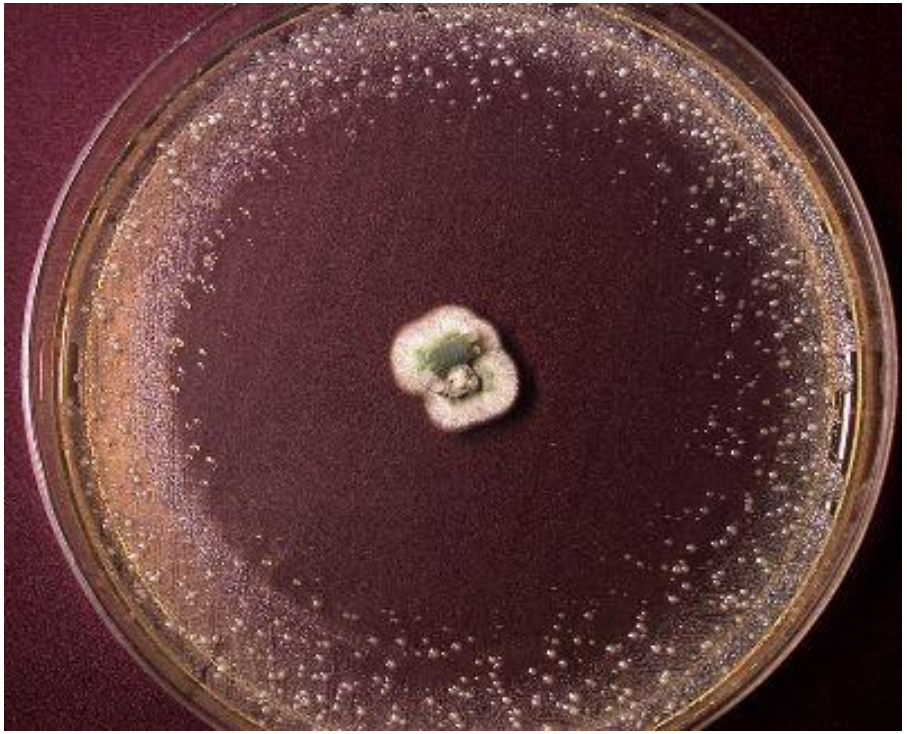
MADRID
3 y 4 OCTUBRE 2018
LV SYMPOSIUM CIENTÍFICO DE AVICULTURA

Prof. Mª Antonia Ferrús Pérez
Depto. de Biotecnología
Centro Avanzado de Microbiología de Alimentos
Universitat Politècnica de València

ANTIBIÓTICOS

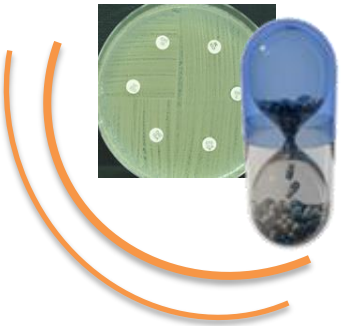


Sustancias químicas producidas por ciertos microorganismos, que inhiben el crecimiento o matan a otros microorganismos



“ANTES Y DESPUÉS” EN MEDICINA

ANTIBIÓTICOS



Cell wall synthesis

Cycloserine
Vancomycin
Bacitracin
Penicillins
Cephalosporins
Monobactams
Carbapenems

DNA gyrase

Quinolones – Nalidixic acid, Ciprofloxacin, Novobiocin

RNA elongation

Actinomycin

DNA-directed RNA polymerase

Rifampin
Streptovaricins

Protein synthesis (50S inhibitors)

Erythromycin (macrolides)
Chloramphenicol
Clindamycin
Lincomycin

Folic acid metabolism

Trimethroprim
Sulfonamides

Protein synthesis (30S inhibitors)

Tetracyclines
Spectinomycin
Streptomycin
Gentamicin
Kanamycin
Amikacin
Nitrofurans

Cytoplasmic membrane structure and function

Polymyxins
Daptomycin

Lipid biosynthesis

Plantensimycin

Protein synthesis (tRNA)

Mupirocin
Puromycin

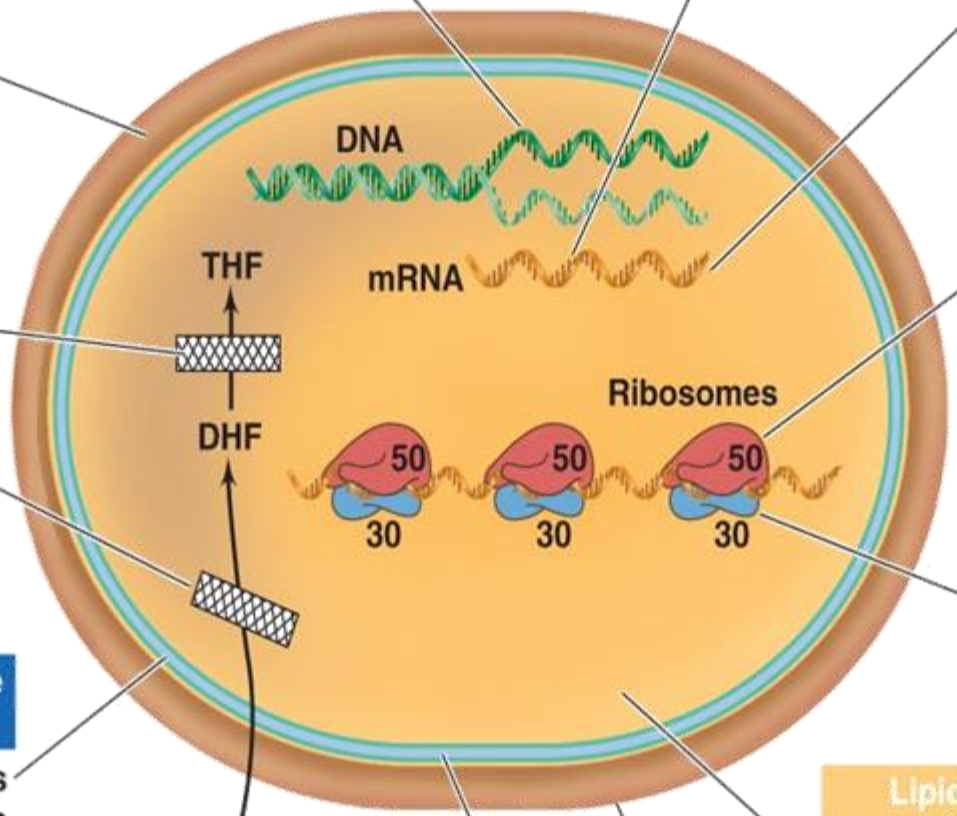
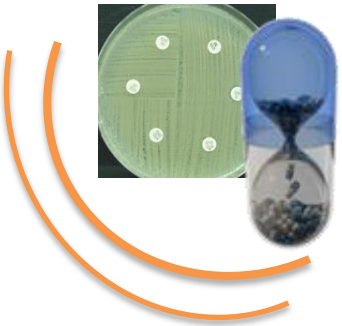


Figure 20-14 Brock Biology of Microorganisms 11/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

ANTIBIÓTICOS

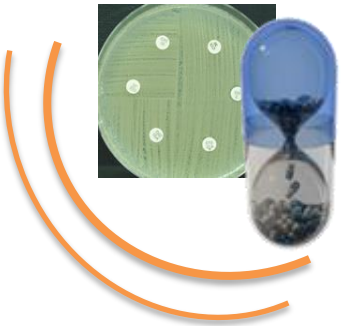


La producción de antibióticos es un mecanismo de competencia ecológica:

- **Permite la supervivencia en condiciones hostiles**

SIEMPRE HA HABIDO ANTIBIOTICOS EN EL AMBIENTE

ANTIBIÓTICOS



RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS:

Capacidad de no ser afectados por la acción de uno o varios antibióticos concretos, de modo que dejan de ser efectivos en el tratamiento de las infecciones

Adaptación evolutiva:

APARICIÓN DE BACTERIAS RESISTENTES

ANTIBIÓTICOS

ALEXANDER FLEMING

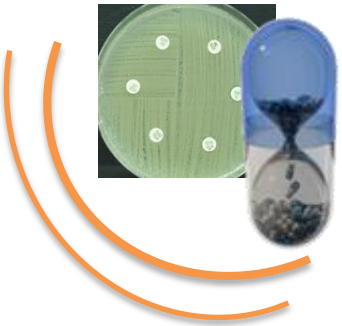
Penicillin

Nobel Lecture, December 11, 1945

overdose and poisoning the patient. There may be a danger, though, in underdosage. It is not difficult to make microbes resistant to penicillin in the laboratory by exposing them to concentrations not sufficient to kill them, and the same thing has occasionally happened in the body.

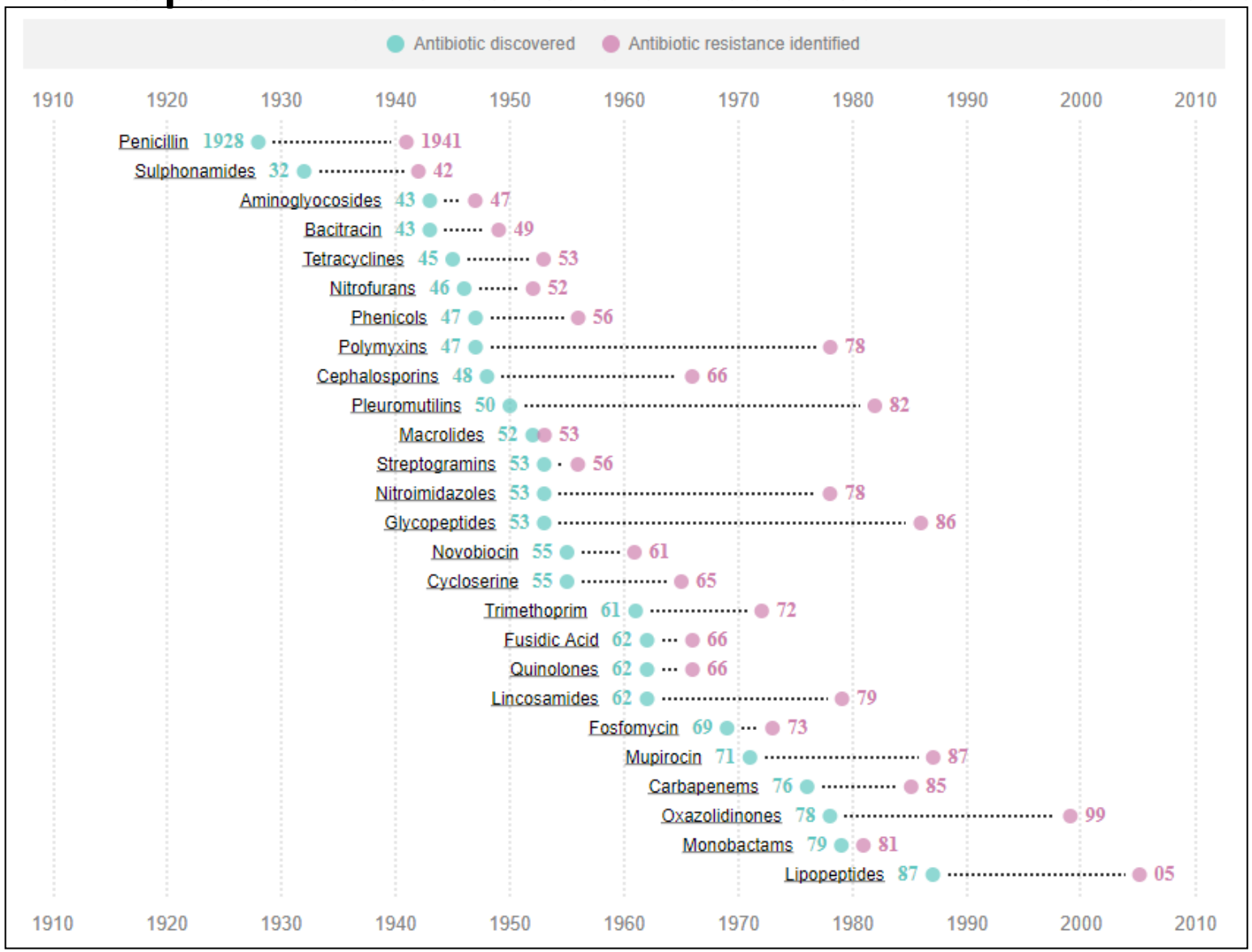
The time may come when penicillin can be bought by anyone in the shops. Then there is the danger that the ignorant man may easily underdose himself and by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug make them resistant.

ANTIBIÓTICOS



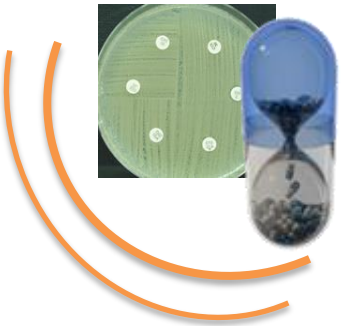
GENERALIZACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS:

- **Aumento paulatino de las resistencias a los antibióticos conocidos**



http://s.telegraph.co.uk/graphics/projects/antibiotic-resistance/

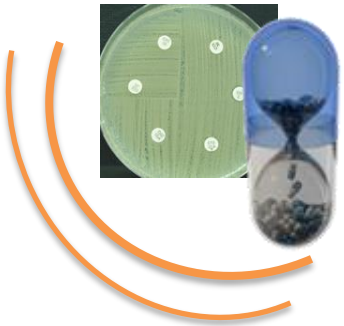
ANTIBIÓTICOS



GENERALIZACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS:

- **Aumento paulatino de las resistencias a los antibióticos conocidos**
- **Descubrimiento de nuevas familias de antibióticos: "Líneas de defensa"**

ANTIBIÓTICOS



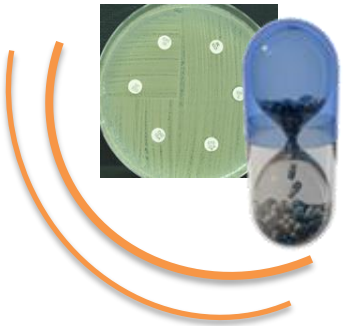
GENERALIZACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS:

- **Aumento paulatino de las resistencias a los antibióticos conocidos**
- **Descubrimiento de nuevas familias de antibióticos: "Líneas de defensa"**

H. pylori — Tratamiento erradicador inicial y de rescate

1ª línea IBP+C+A	IBP (dosis estándar/12h) + claritromicina (500 mg/12h) + amoxicilina (1 g/12h) (duración: 7-14 días)
2ª línea Triple con levofloxacino	IBP (dosis estándar/12h) + amoxicilina (1 g/12h) + levofloxacino (500 mg/12-24h) (duración: 10 días)
3ª línea Cuádruple	IBP (dosis estándar/12h) + bismuto (120 mg/6h) + tetraciclina (500 mg/6h) + metronidazol (500 mg/8h) (duración: 7-14 días)
4ª línea Triple con rifabutina	IBP (dosis estándar/12h) + amoxicilina (1 g/12h) + rifabutina (150 mg/12h) (duración: 7-14 días)

ANTIBIÓTICOS



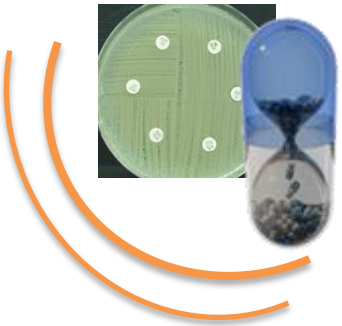
GENERALIZACIÓN DEL USO DE ANTIBIÓTICOS:

- **Aumento paulatino de las resistencias a los antibióticos conocidos**
- **Descubrimiento de nuevas familias de antibióticos: "Líneas de defensa"**
- **Antibióticos "de última línea": VANCOMICINA, CARBAPENÉMICOS**

Tabla 12. Tratamiento antibiótico de la infección de las derivaciones del LCR según el microorganismo causal

Microorganismo	Tto. elección	Ttos. alternativos
Estafilococos sensibles a meticilina	Cloxacilina i.v. 2-3 g / 4h 10-14 d	Vancomicina i.v. 15 mg/kg / 12h (15mg/kg/6h en niños) o Vancomicina intratecal** 10 mg/ 12-24h (66) + Vancomicina i.v. (3días)
Estafilococos resistentes a meticilina	Vancomicina i.v. 10-14 d o Vancomicina intratecal +Vancomicina i.v. (3días)	Vancomicina intratecal ± Vancomicina i.v. (3 días)
P. acnes *Streptococcus* viridans	Penicilina G i.v. 2-4 MU/ 4h 10-14 d	Ceftriaxona i.v. o i.m. 50 mg/kg (máx. 4g) / 24h o Vancomicina i.v.
Enterococcus faecalis	Ampicilina i.v. 3-4 g/6h 14-21 d + Gentamicina i.v. 5mg/kg/24h o intratecal** 5 mg/12-24h	Vancomicina i.v. ± Vancomicina intratecal

ANTIBIÓTICOS



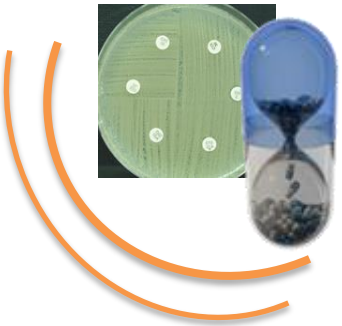
ESCENARIO ACTUAL

AUMENTO DRAMÁTICO DE LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS

+

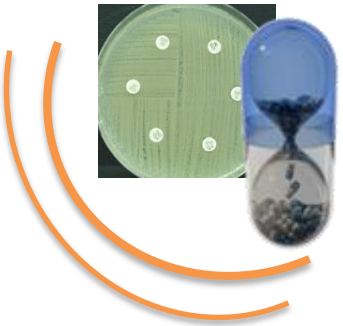
FALTA DE NUEVOS ANTIBIOTICOS

AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS



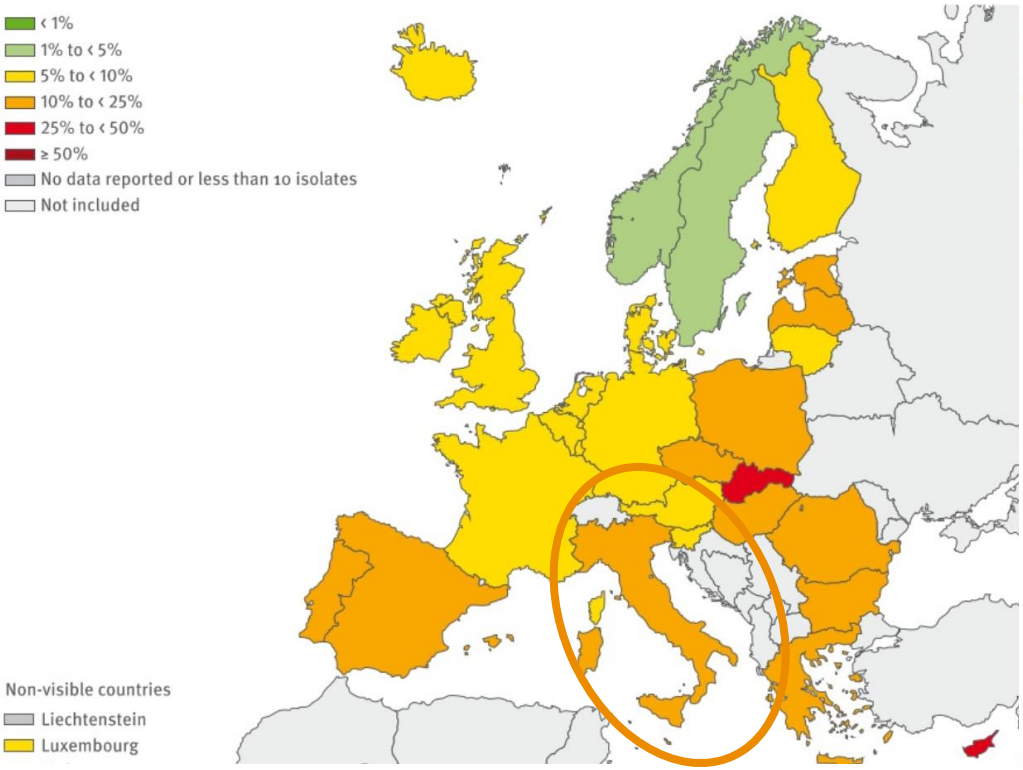
- De la velocidad a la que se expanden las cepas resistentes
- Del número de antibióticos a los que es resistente una cepa (MULTIRRESISTENCIAS)
- De la velocidad a la que aparecen nuevos mecanismos de resistencias
- De las RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS DE ULTIMA LÍNEA

AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS

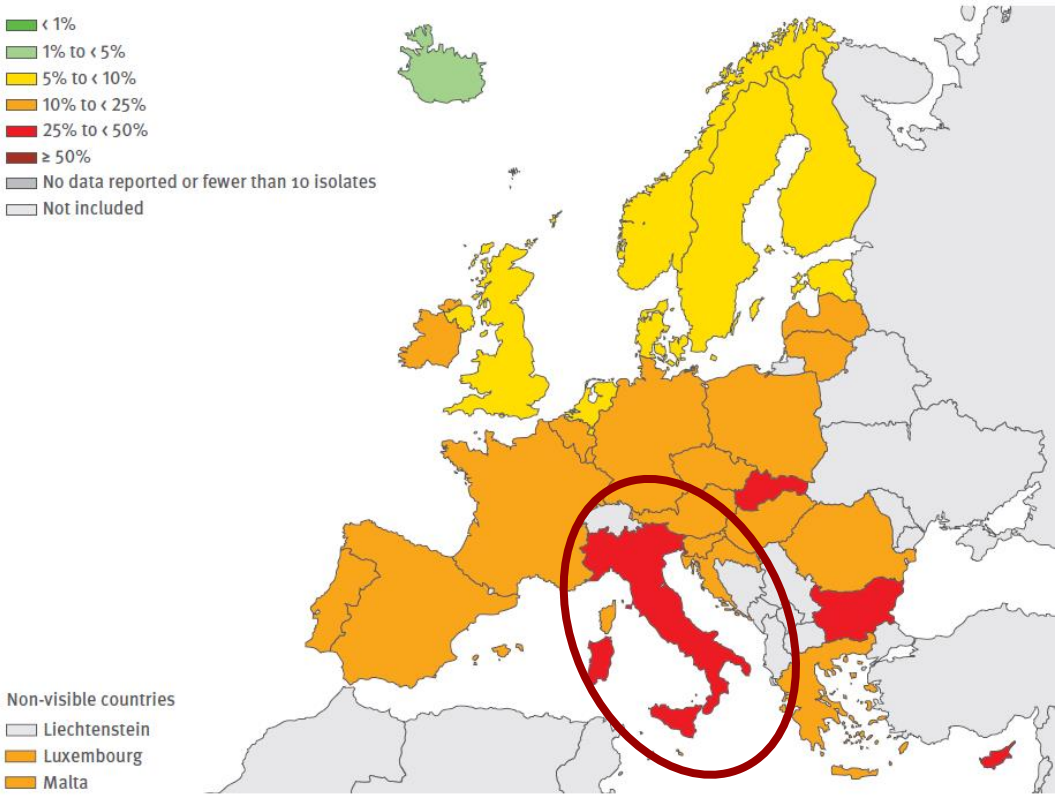


➢ VELOCIDAD DE APARICIÓN

2011



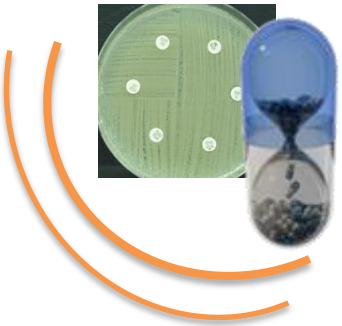
2016



***E. coli* invasivas resistentes a cefalosporinas de tercera generación**

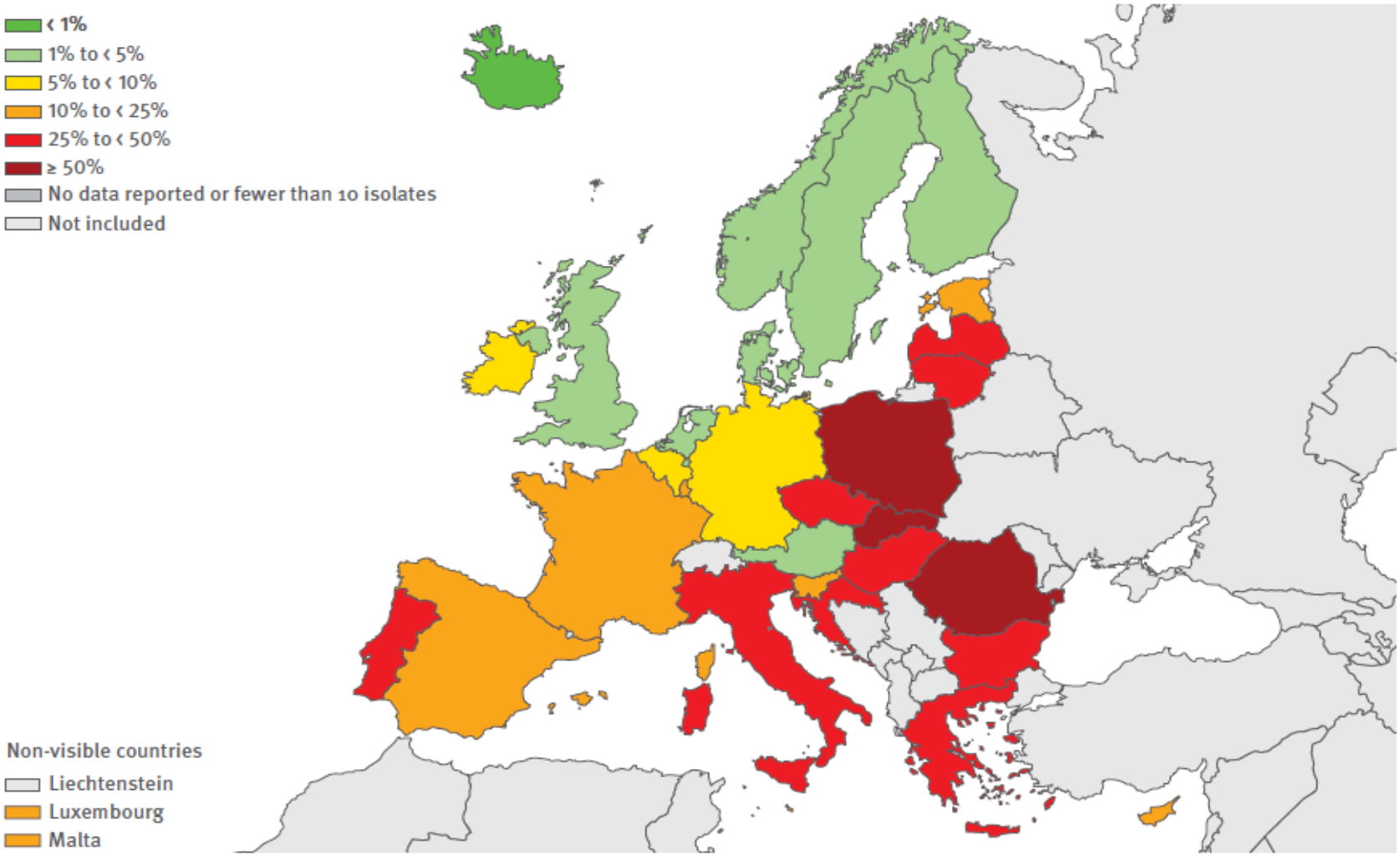
https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases

AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS



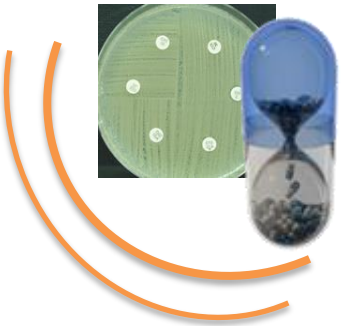
➢ MULTIRRESISTENCIAS

Figure 3.12. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, third-generation cephalosporins and aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2016



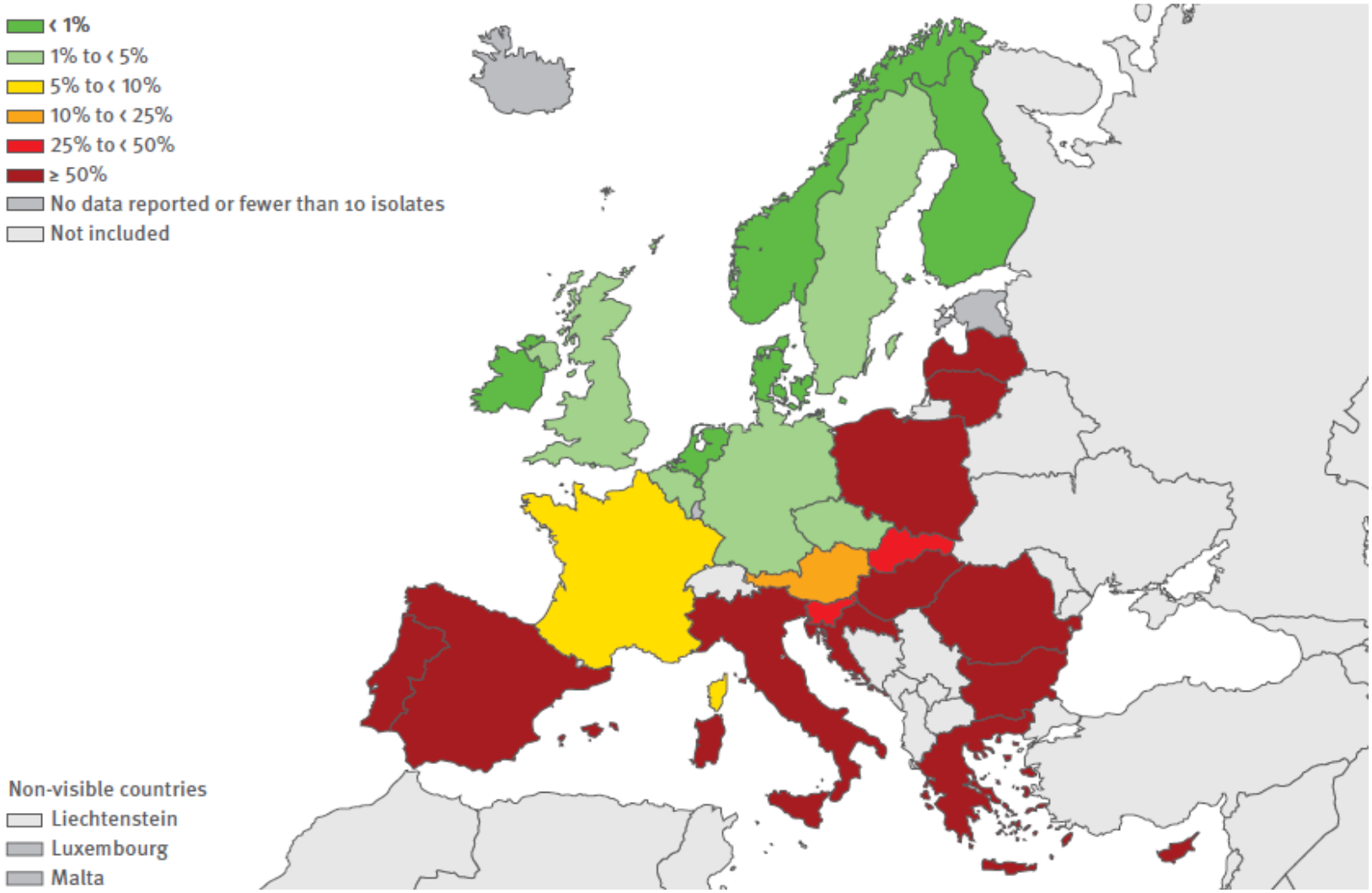
https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases

AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS



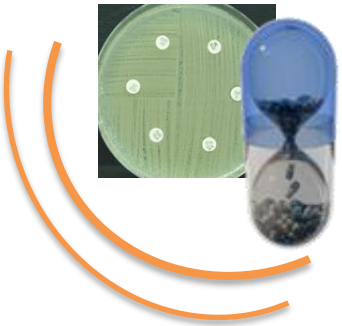
➢ RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS DE ÚLTIMA LÍNEA

Figure 3.22. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2016



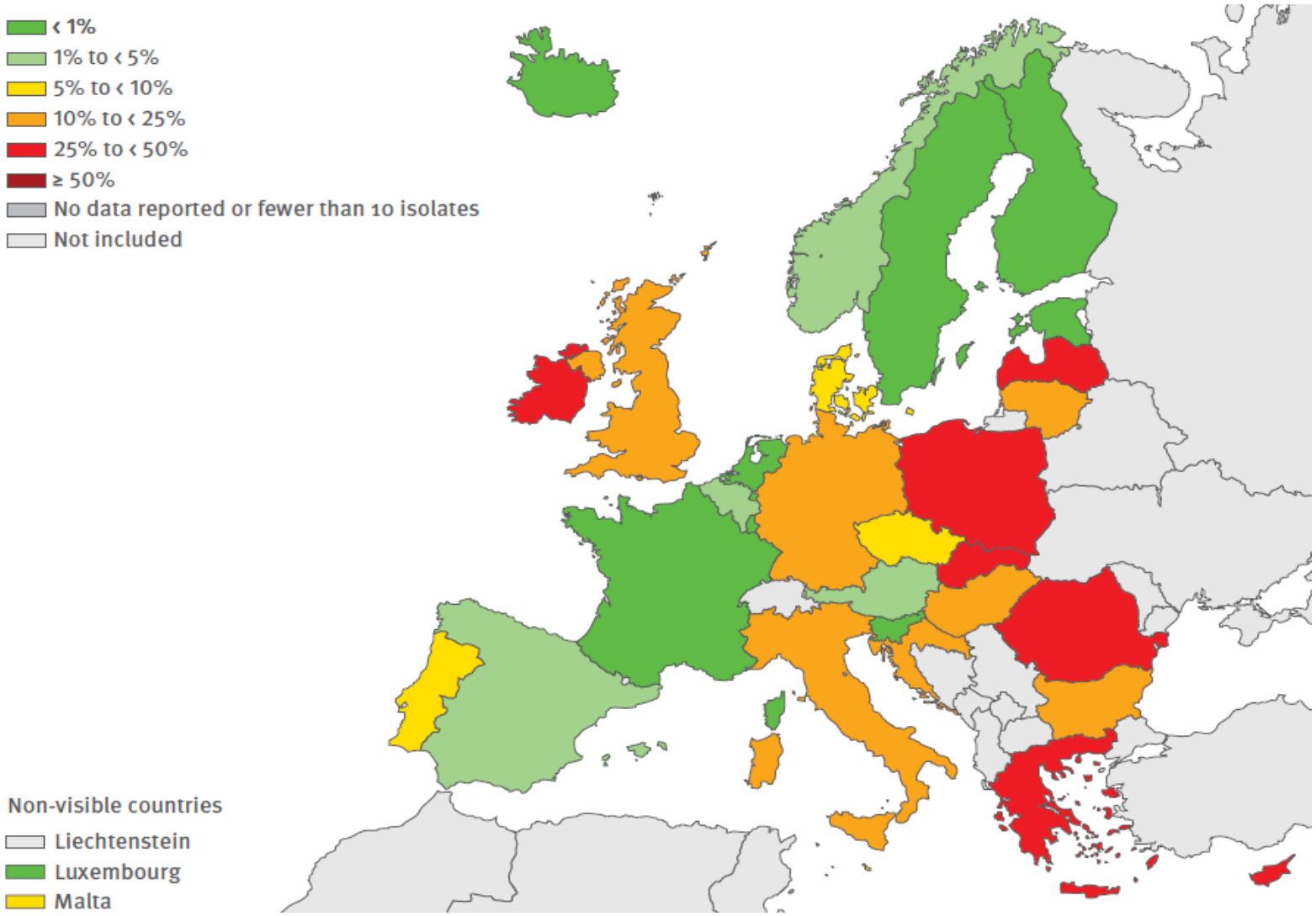
https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases

AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS



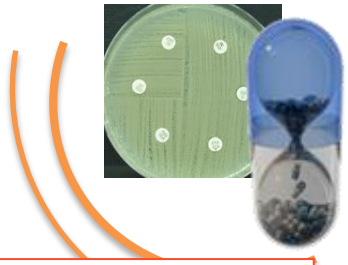
➢ RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS DE ÚLTIMA LÍNEA

Figure 3.28. *Enterococcus faecium*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to vancomycin, EU/EEA countries, 2016



https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases

AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS



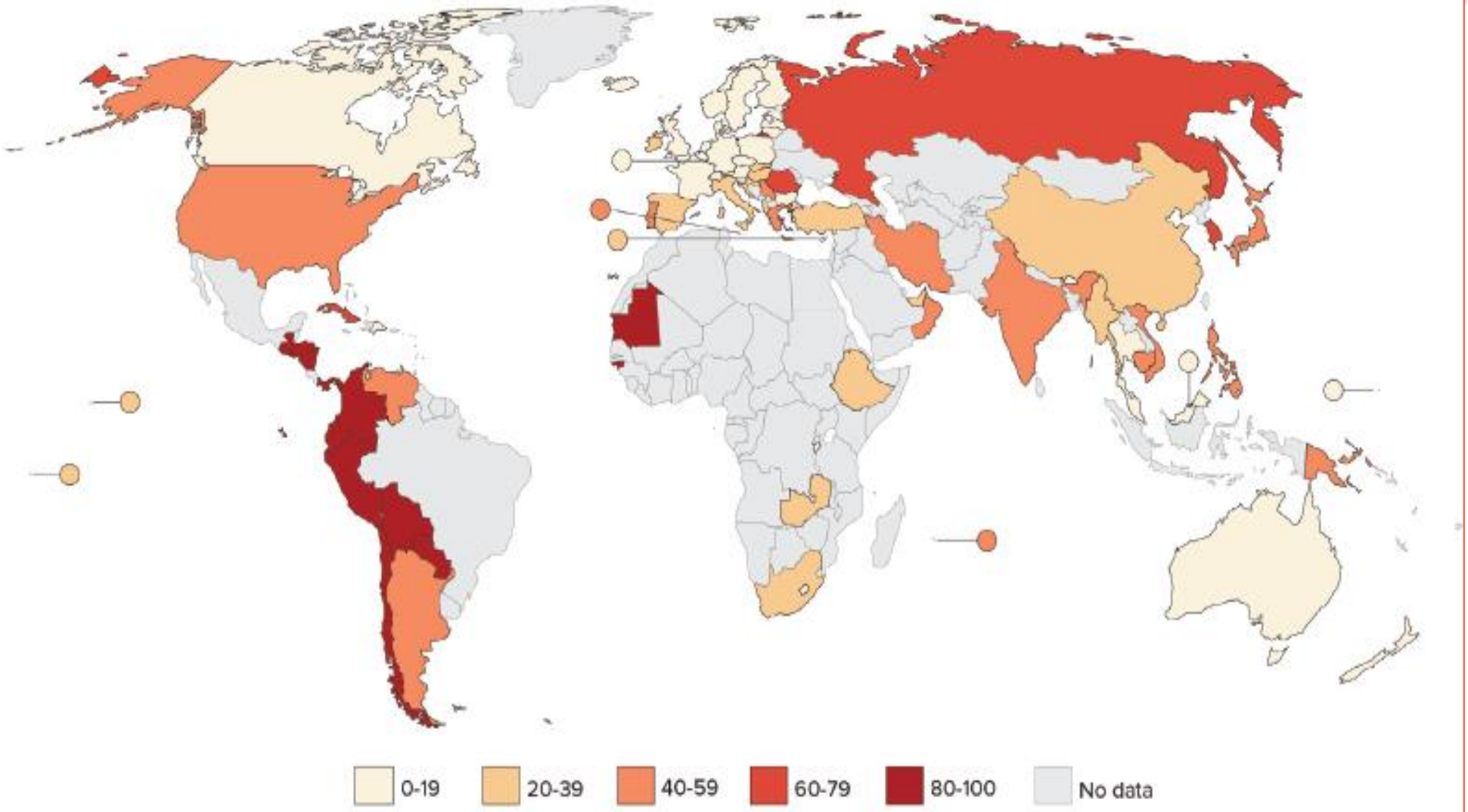
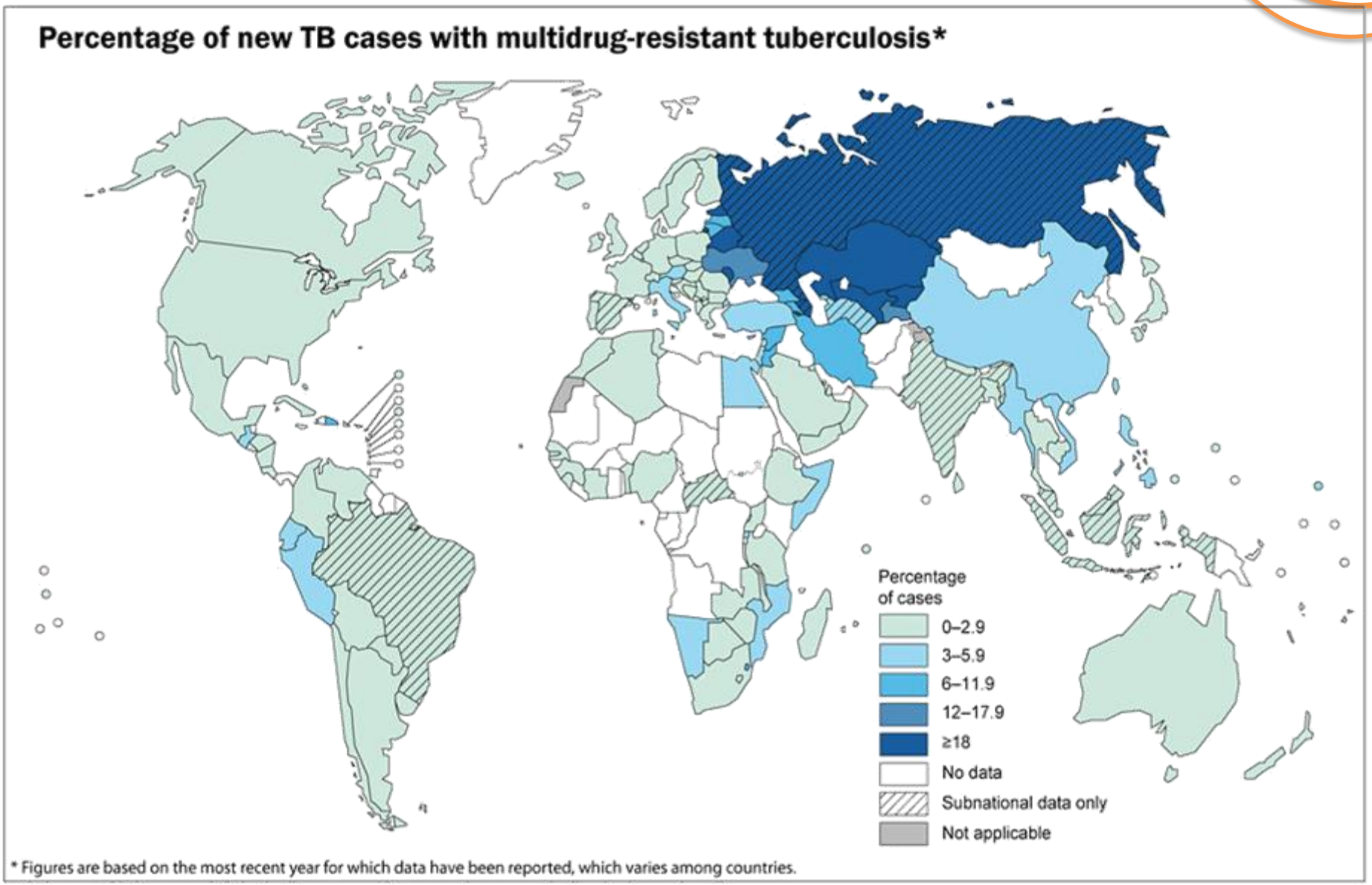


FIGURE 1-1[1]: Percentage of *Staphylococcus aureus* isolates that are methicillin resistant (MRSA), by country (most recent year, 2011–14)

https://www.cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015/

AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS



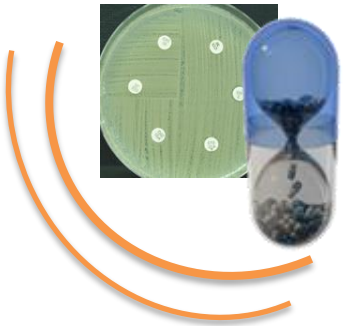
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: *Global Tuberculosis Report 2013*. WHO, 2013.

© WHO 2013. All rights reserved.

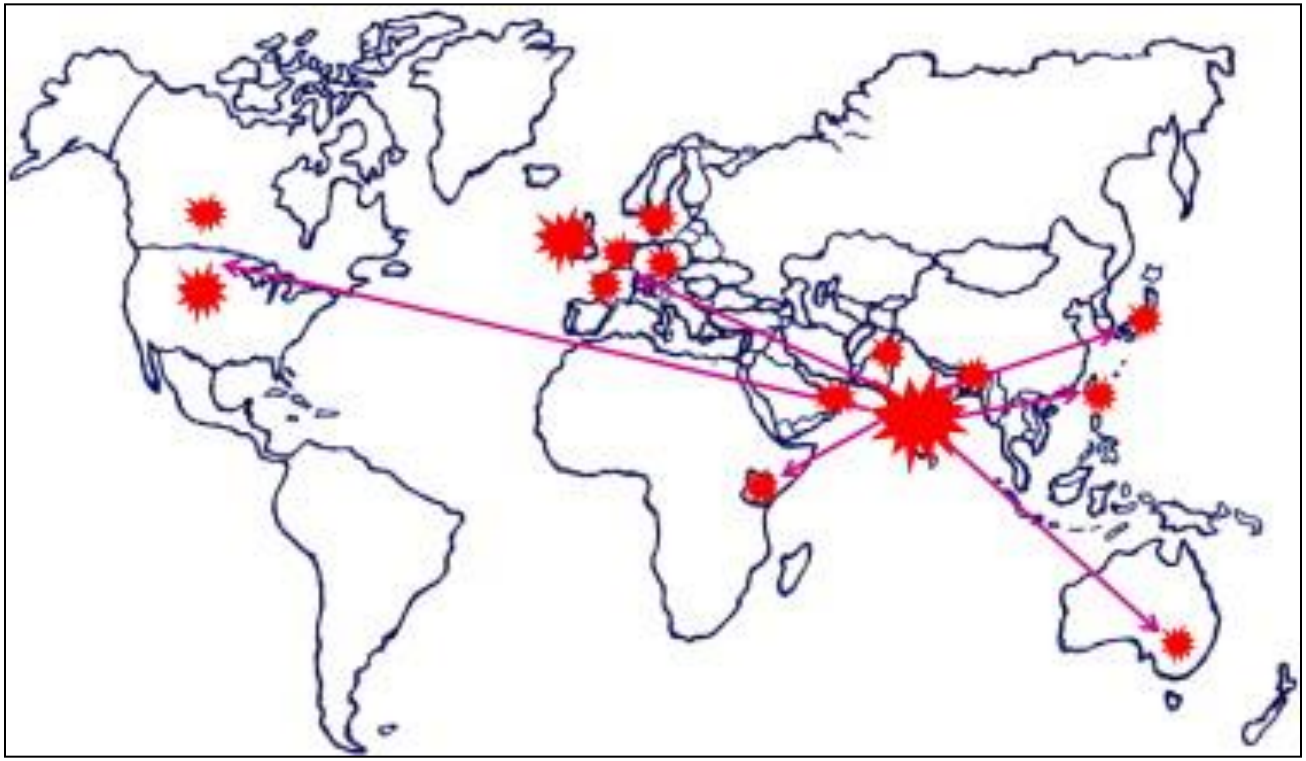
World Health Organization

AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS



- **NUEVOS MECANISMOS DE RESISTENCIAS**

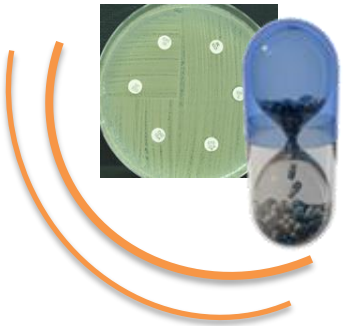
NDM-1 (***New Delhi metallo-beta-lactamase***). **Resistencia a beta-lactámicos, incluyendo carbapenem**



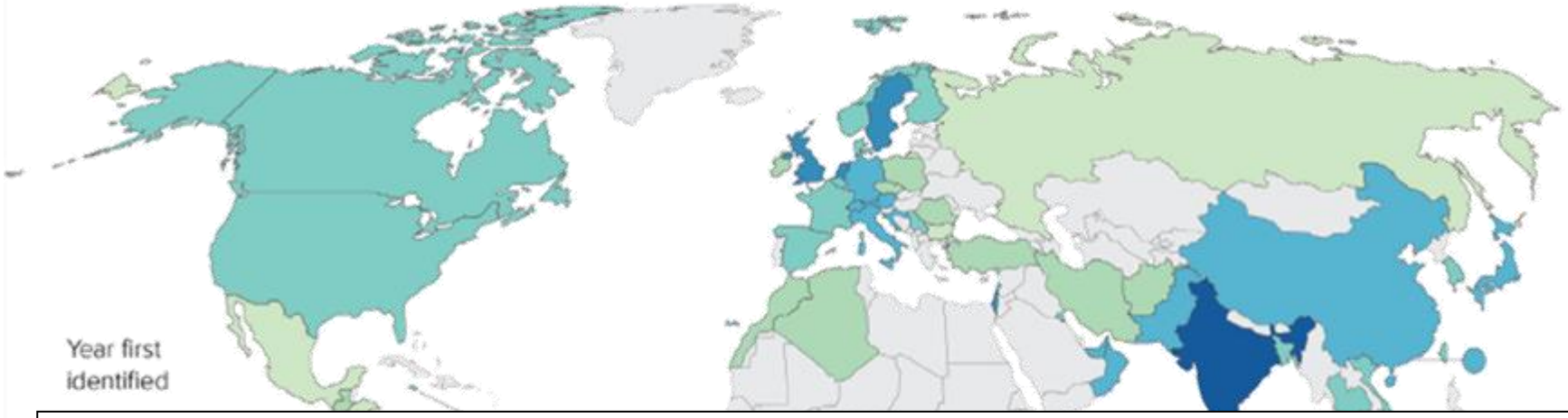
Expansion de cepas con NDM-1 en 2010

http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857911000586

AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS



- **NUEVOS MECANISMOS DE RESISTENCIAS**



ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Sept. 2011, p. 4402–4404 Vol. 55, No. 9
0066-4804/11/$12.00 doi:10.1128/AAC.00642-11
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

First Description of an *Escherichia coli* Strain Producing NDM-1 Carbapenemase in Spain[▽]

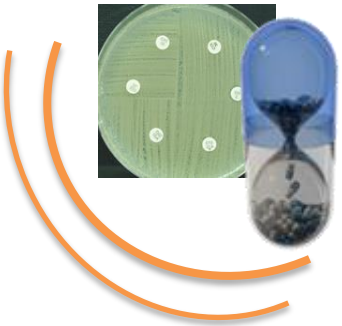
Mar Solé,[1]† Cristina Pitart,[1]† Ignasi Roca,[1] Anna Fàbrega,[1] Pilar Salvador,[1] Laura Muñoz,[1] Inés Oliveira,[2] Joaquim Gascón,[2] Francesc Marco,[1] and Jordi Vila[1]*

Department of Clinical Microbiology and Barcelona Centre for International Health Research (CRESIB), Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Spain,[1] and Department of Tropical Medicine, Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Spain[2]

Received 8 May 2011/Returned for modification 16 June 2011/Accepted 22 June 2011

https://www.cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015/

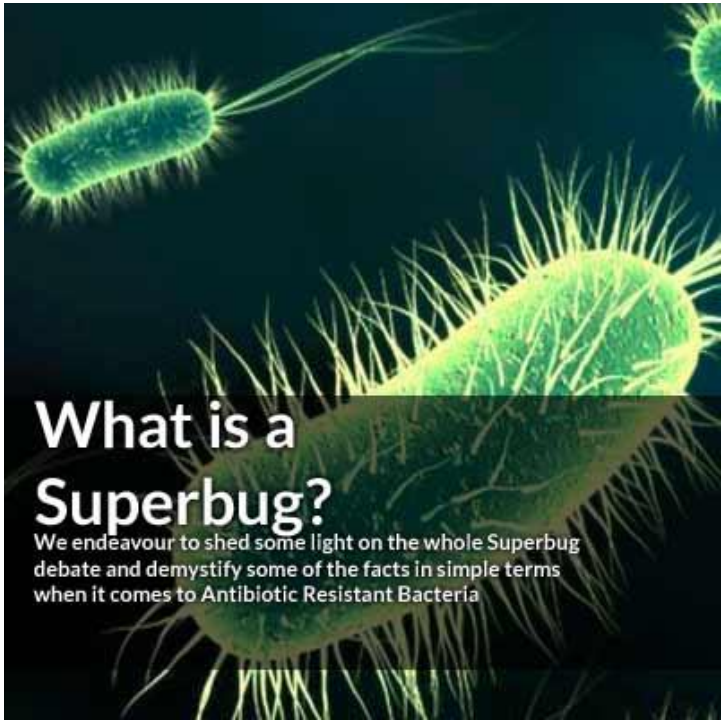
AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS



CEPAS PAN-RESISTENTES

La OMS anuncia las 12 familias de bacterias más peligrosas para el ser humano

La organización alerta de que se necesitan "urgentemente" nuevos antibióticos contra estos supermicrobios



Lista OMS de patógenos prioritarios para la I+D de nuevos antibióticos

Prioridad 1: CRÍTICA

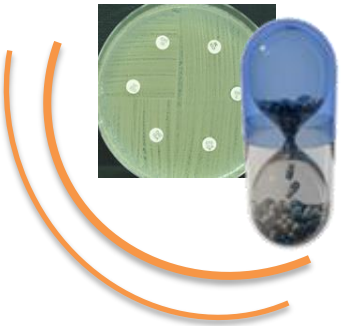
1. *Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos
2. *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos
3. Enterobacteriaceae, resistentes a los carbapenémicos, productoras de ESBL

Prioridad 2: ELEVADA

1. *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina
2. *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina
3. *Helicobacter pylori*, resistente a la claritromicina
4. *Campylobacter* spp., resistente a las fluoroquinolonas
5. *Salmonellae*, resistentes a las fluoroquinolonas
6. *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas

http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/es/

AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS



COSTE PARA LA SALUD PÚBLICA

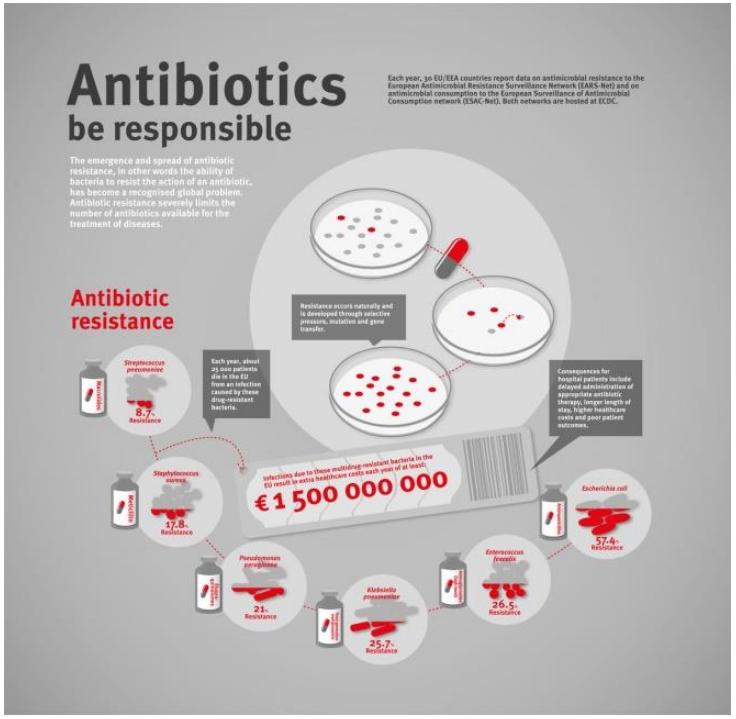
Cada año en Europa (ECDC):

- **25.000 muertes**
- **3.200.000 infecciones nosocomiales, 51.000 por bacterias Resistentes a carbapenémicos**

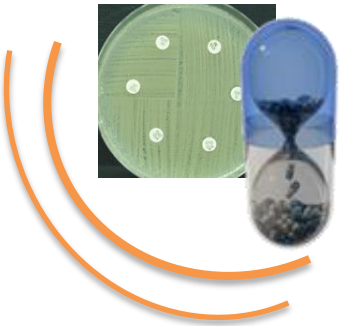
Global: 700.000 muertes/año

Al menos 1.500.000.000 € (ECDC, 2009)

U. S. A: Estimado en 55.000.000.000 $ año



AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS



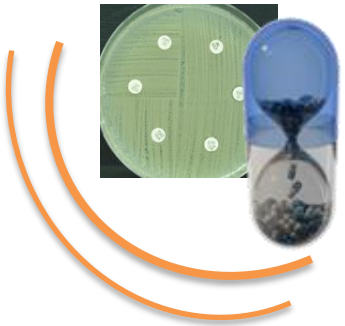
COSTE PARA LA SALUD PÚBLICA

La Medicina tal como la conocemos es inconcebible sin ATB

Cirugía de cadera ***(Smith and Coast, 2013, BMJ 346):***

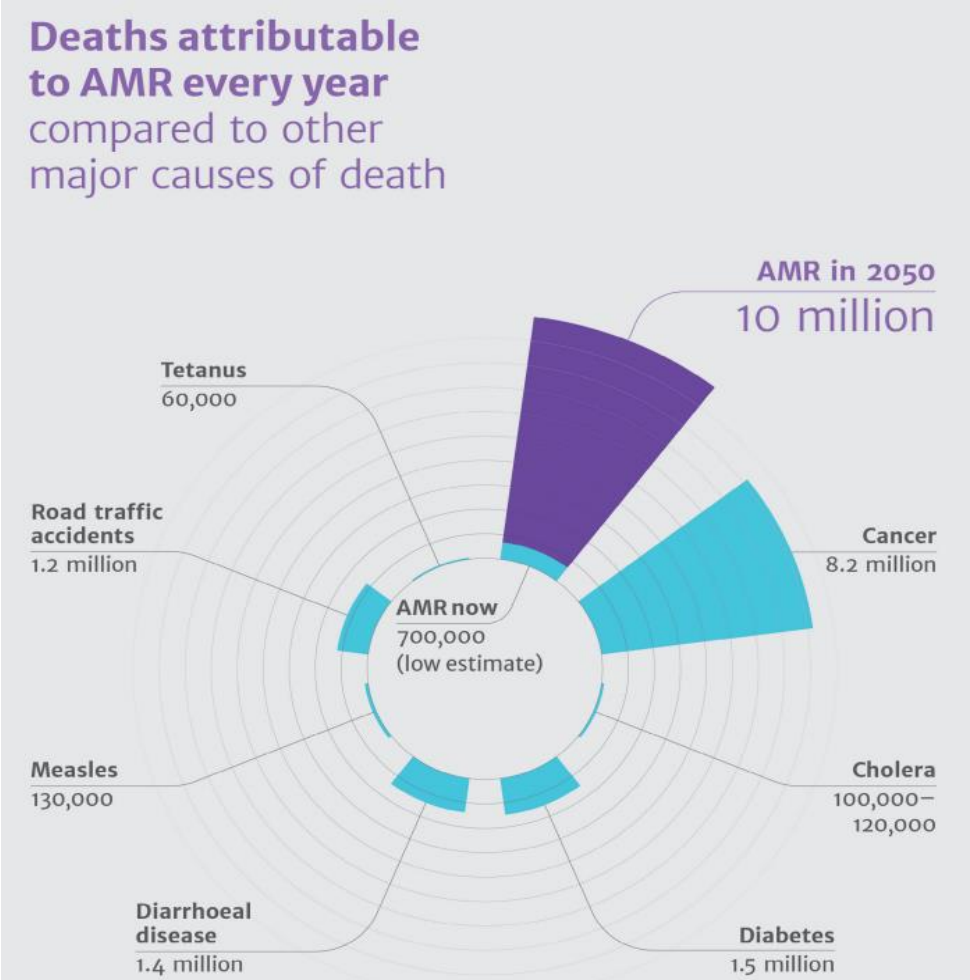
Infecciones 40-50%
Mortalidad 30%

AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS



COSTE PARA LA SALUD PÚBLICA

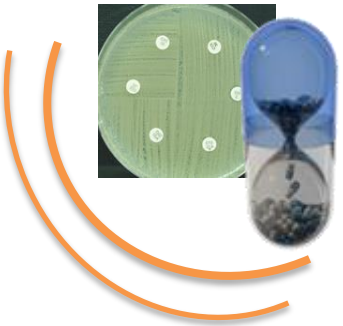
La Medicina tal como la conocemos es inconcebible sin ATB



Según modelos predictivos, durante el siglo XXI las infecciones podrían alcanzar las tasas de mortalidad del siglo XIX

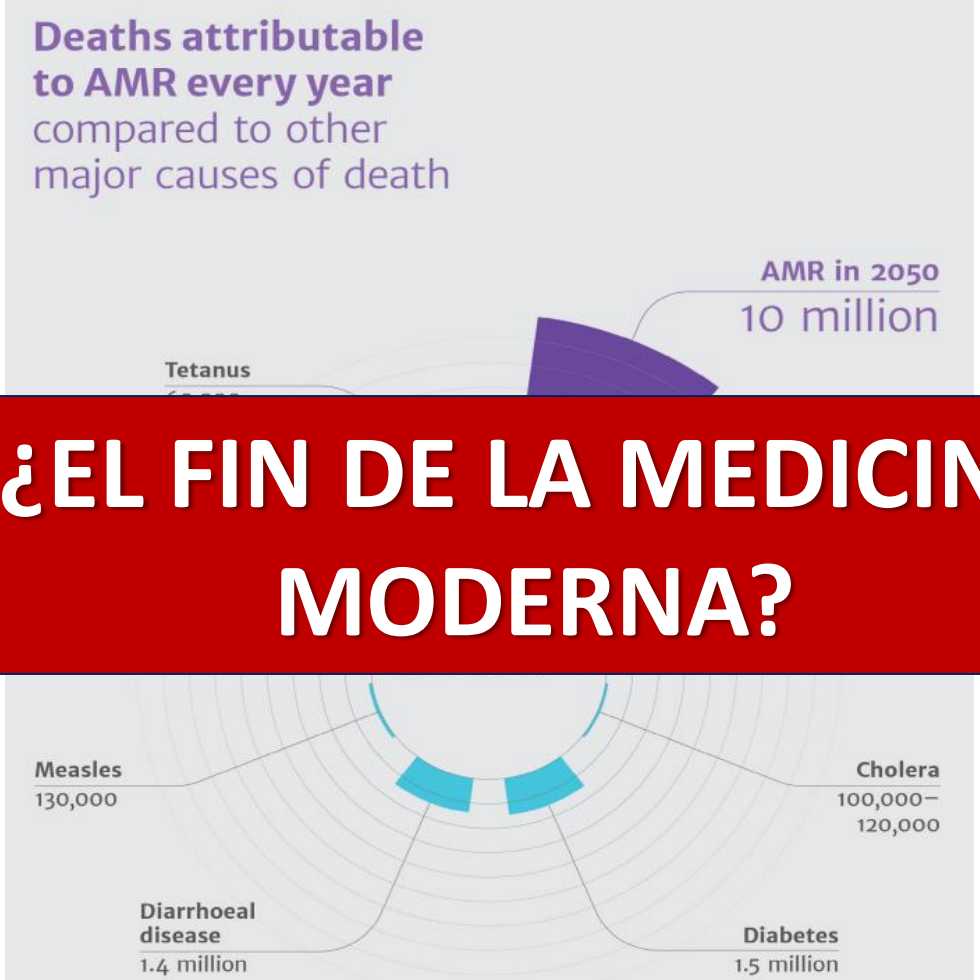
https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS



COSTE PARA LA SALUD PÚBLICA

La Medicina tal como la conocemos es inconcebible sin ATB



¿EL FIN DE LA MEDICINA MODERNA?

Antibiotic resistance could spell end of modern medicine, says chief medic

Prof Dame Sally Davies says action is needed around the world to tackle 'hidden' problem that is already claiming lives

Confidencial
EL DIARIO DE LOS LECTORES INFLUYENTES

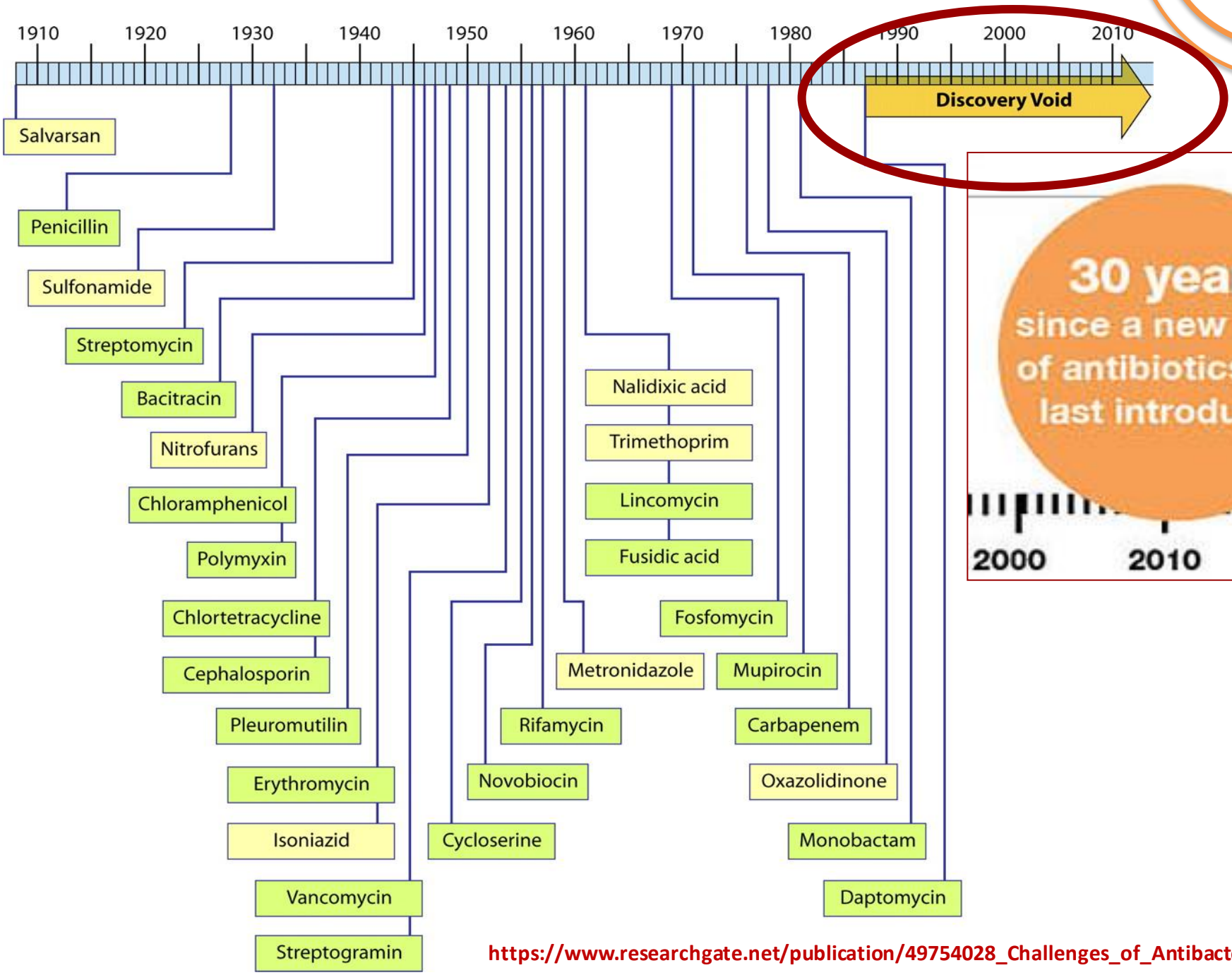
ALMA CORAZON Y VIDA | CIENCIA Y SALUD | ANTIBIÓTICOS | INFECCIONES | CRISIS SA

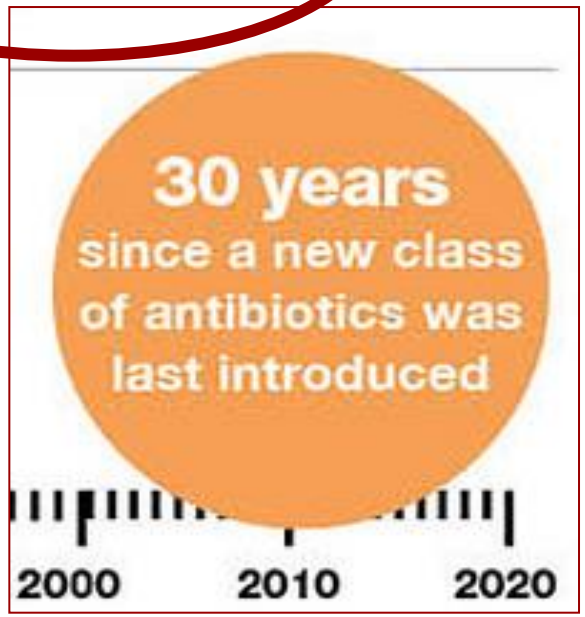
LA POLÉMICA CON LOS MEDICAMENTOS

Apocalipsis antibióticos: "Es una amenaza más grave que el cambio climático"

https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

FALTA DE NUEVOS ANTIBIOTICOS

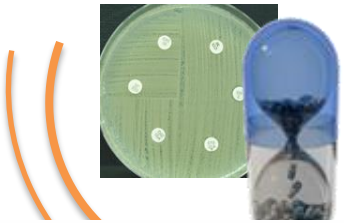




https://www.researchgate.net/publication/49754028_Challenges_of_Antibacterial_Discovery

ANTIBIÓTICOS

ESCENARIO ACTUAL



“Una de las mayores amenazas a la salud global” (OMS, 2009)

“Una potencial catástrofe mundial” (Parlamento Europeo, 2006)

Our time with ANTIBIOTICS is running out.

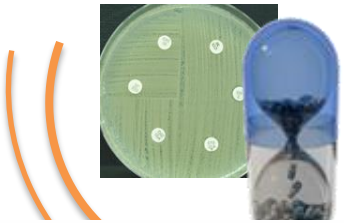
Antibiotics are in danger of losing their effectiveness due to misuse and overuse, and in many cases they aren't even needed.

Always seek the advice of a healthcare professional before taking antibiotics.

WITH CARE

World Health Organization

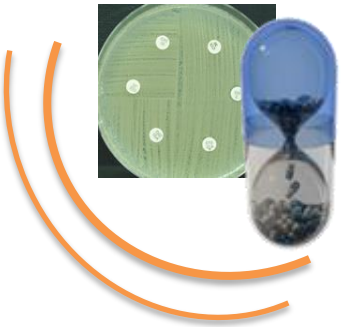
“A post-antibiotic era—in which common infections and minor injuries can kill is a very real possibility for the 21st century.” (WHO, 2014)



¿CÓMO HEMOS LLEGADO HASTA AQUÍ?

"A post-antibiotic era—in which common infections and minor injuries can kill is a very real possibility for the 21st century." (WHO, 2014)

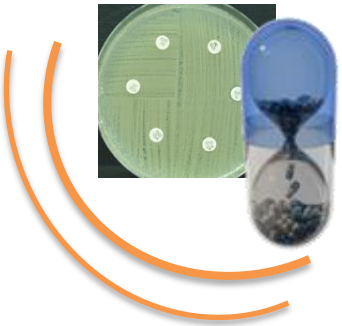
RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS



"Son las bacterias, y no las personas, las que se hacen resistentes a los antibióticos"

http://s.telegraph.co.uk/graphics/projects/antibiotic-resistance/

RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS

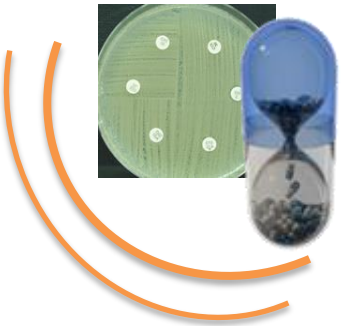


RESISTENCIA INTRÍNSECA:

Constitutiva

- **Común a la mayoría de cepas de un género o especie**
- **Conocida y previsible**

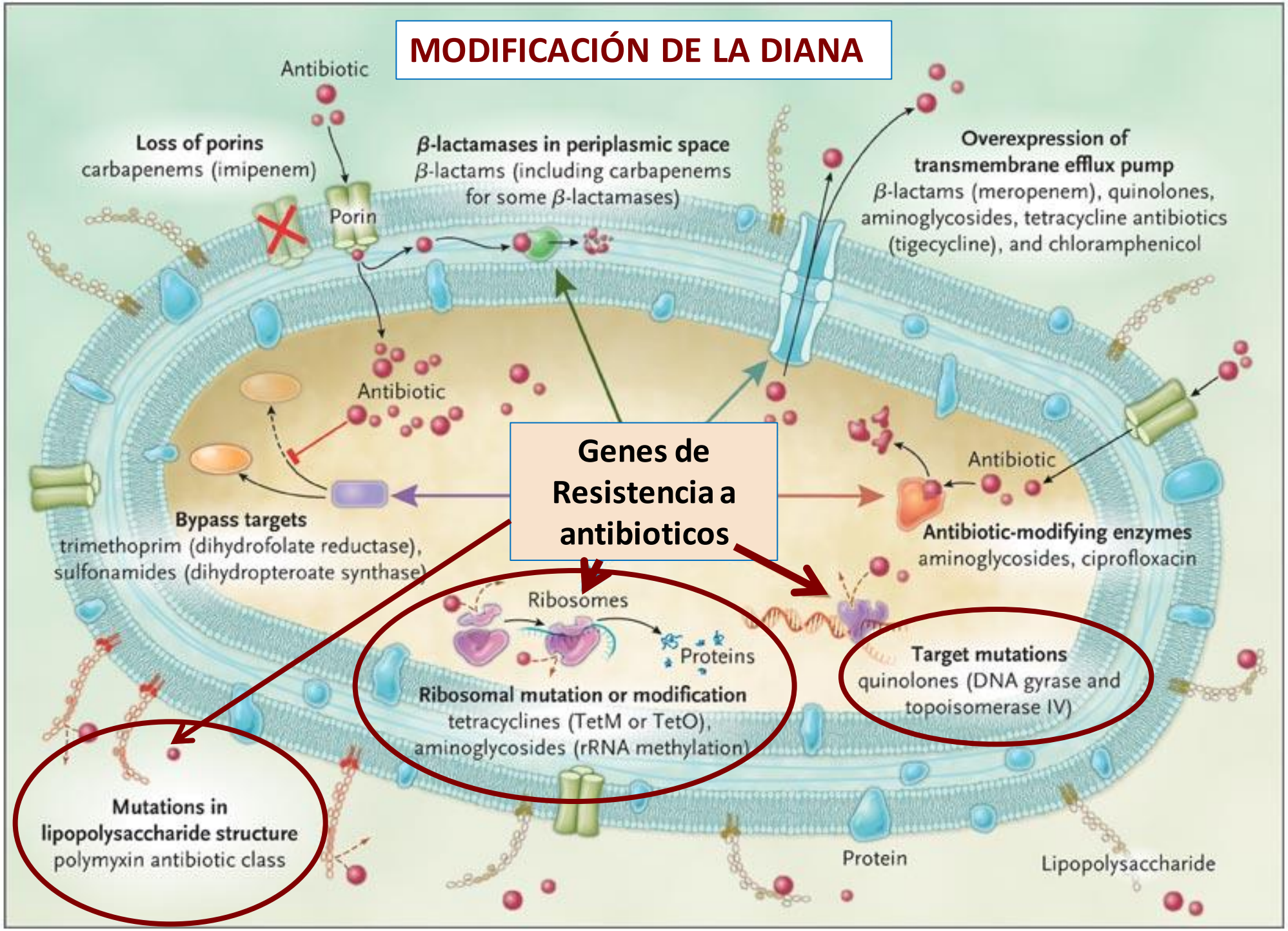
RESISTENCIA A LOS ANTIBIOTICOS



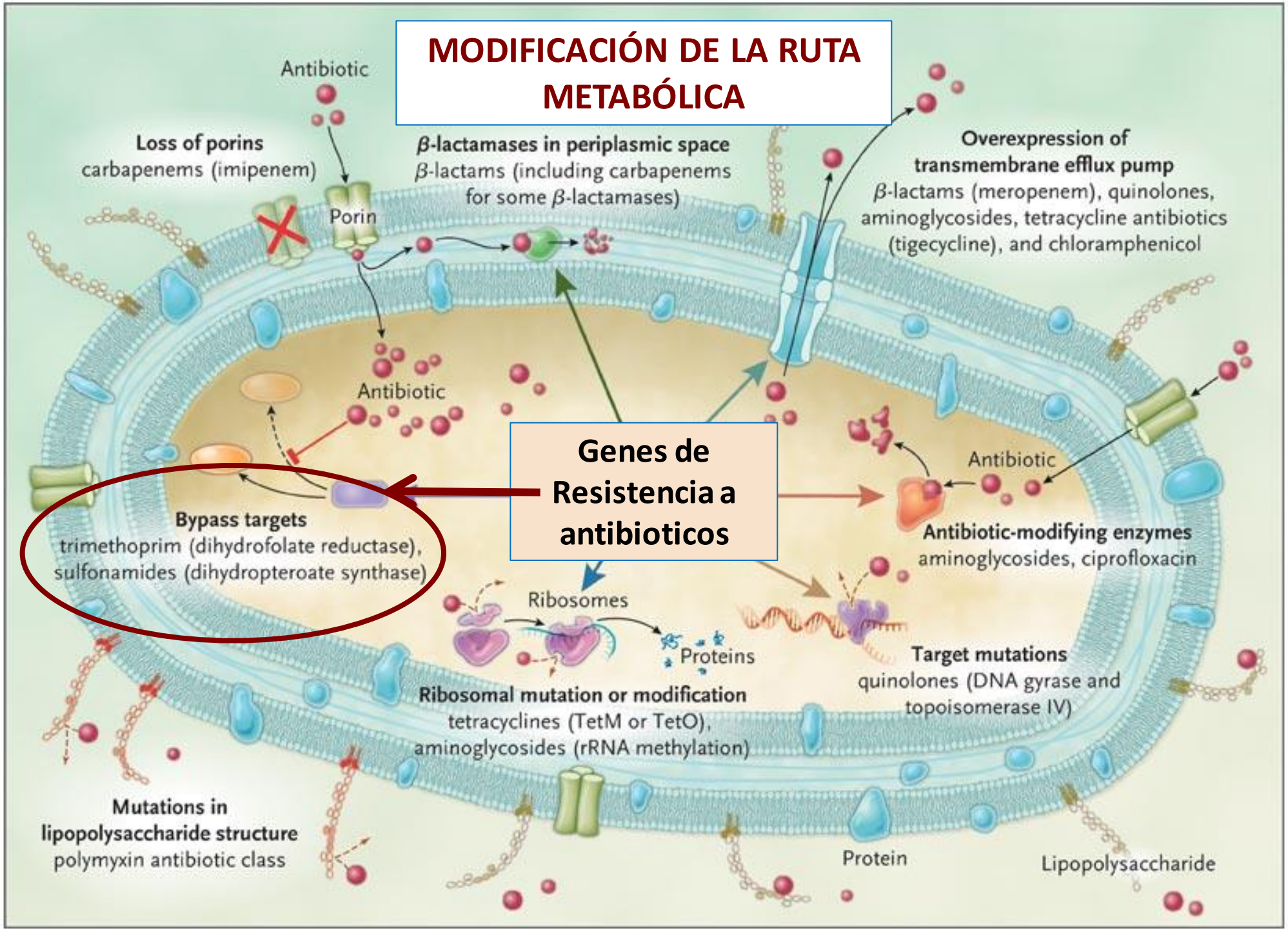
RESISTENCIA ADQUIRIDA:

Adquisición de genes de resistencia: Cambios genómicos que conllevan modificaciones fenotípicas

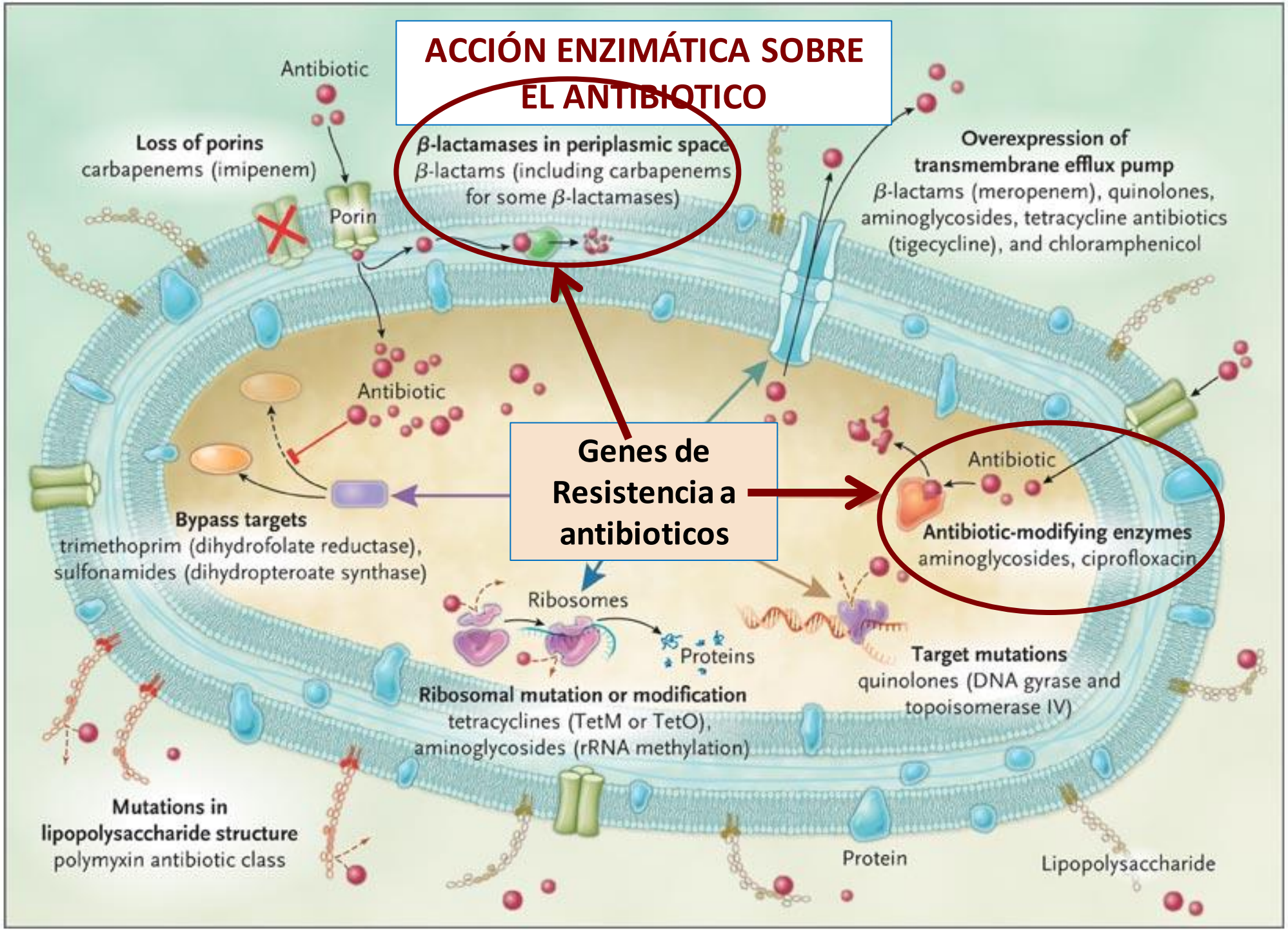
- **Propia de cepa**
- **Repentina e imprevisible**
- **Transmisible a otras cepas y/ especies**



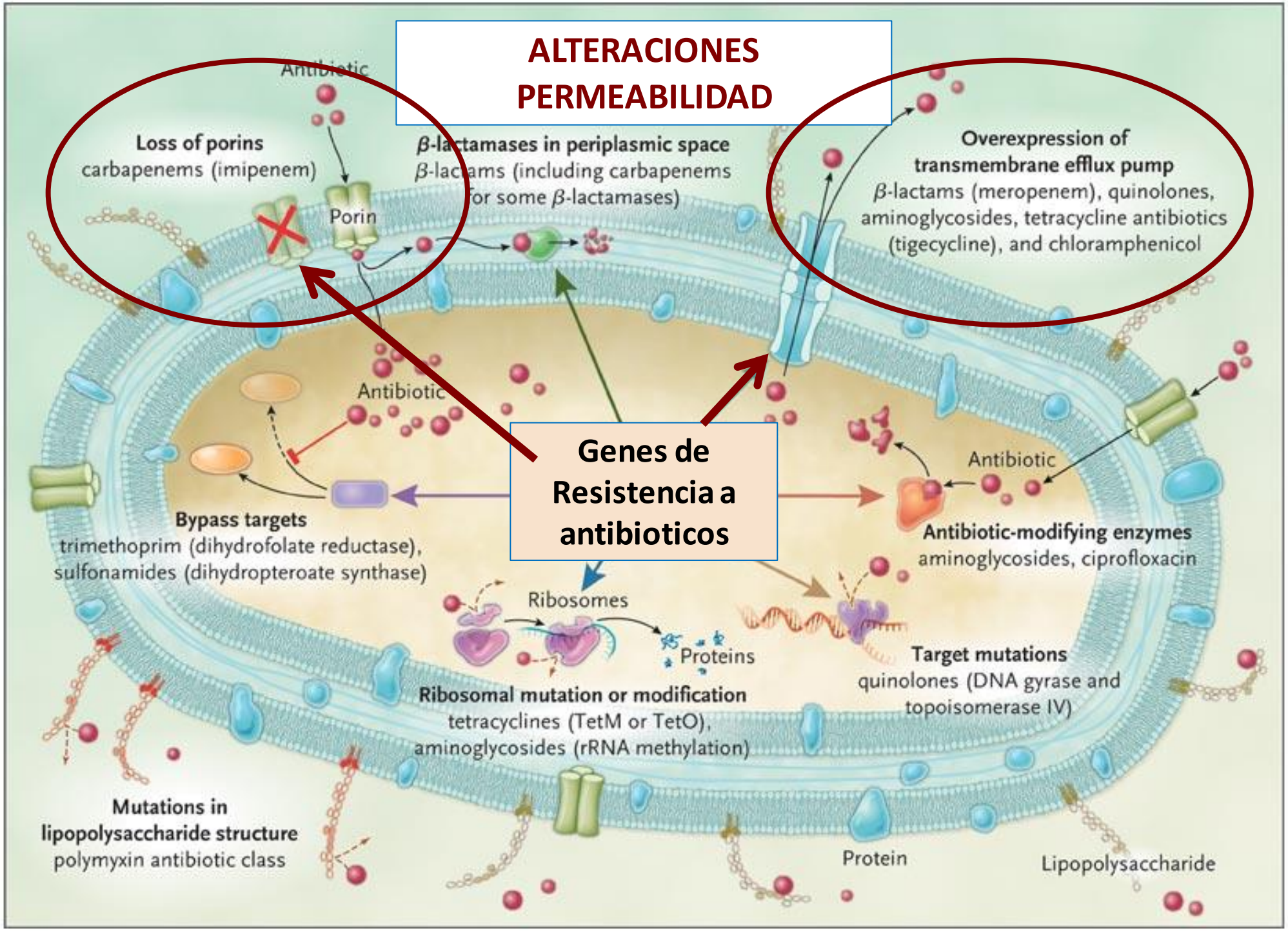
Adaptado de http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra0904124



Adaptado de http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra0904124

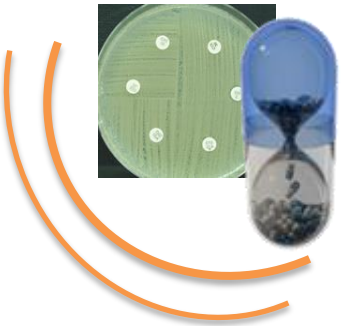


Adaptado de http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra0904124



Adaptado de http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra0904124

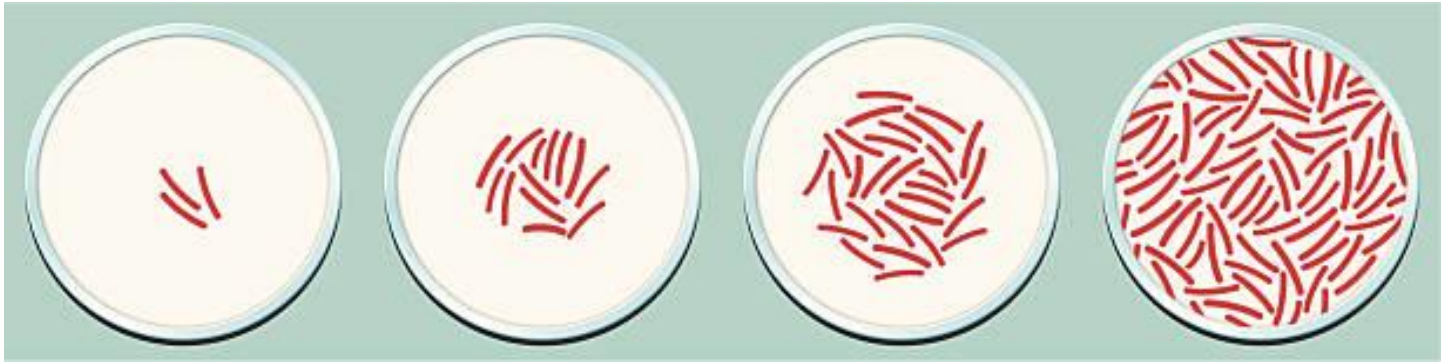
ADQUISICIÓN Y DISPERSIÓN DE LAS RESISTENCIAS ADQUIRIDAS



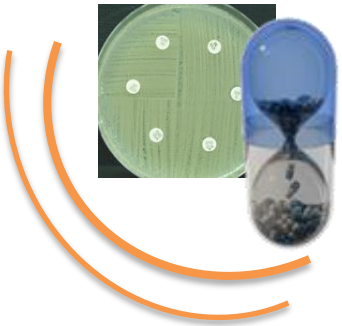
1. Mutación cromosómica

Velocidad de la dispersión determinada por la división celular

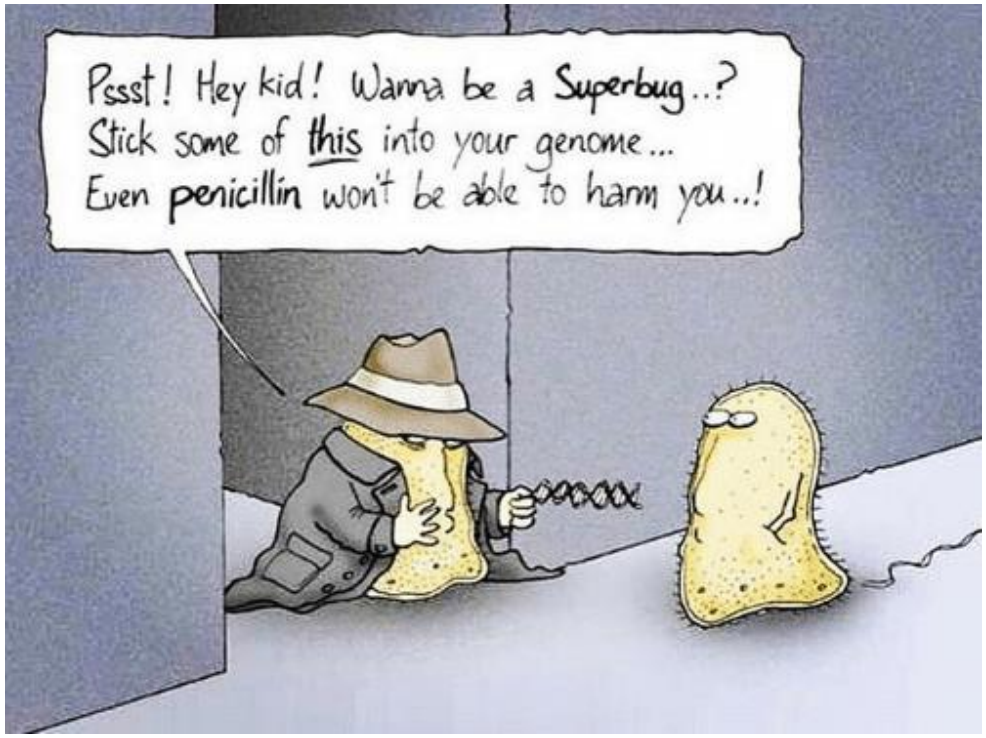
R a quinolonas en *Salmonella* (*gyr*A)



ADQUISICIÓN Y DISPERSIÓN DE LAS RESISTENCIAS ADQUIRIDAS



1. **Mutación cromosómica**
2. **Recombinación genética:**
   - **Mayor velocidad de transmisión**
   - **Multirresistencias**
   - **A otras especies**



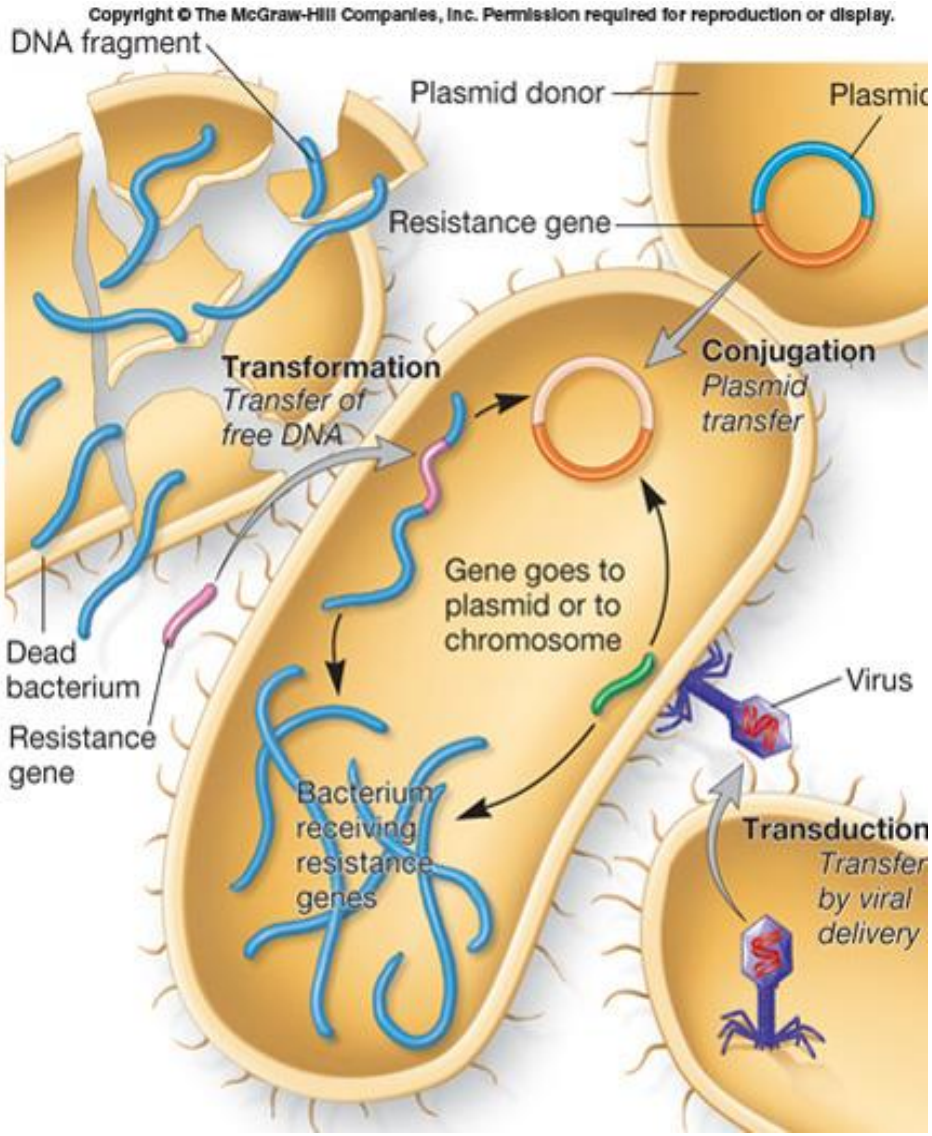
ADQUISICIÓN Y DISPERSIÓN DE LAS RESISTENCIAS ADQUIRIDAS

RECOMBINACIÓN GENÉTICA:

Transformación

R a betalactámicos en *Neisseria* (*pen*A)

R a carbapenem en *P. aeruginosa* (*opr*D)



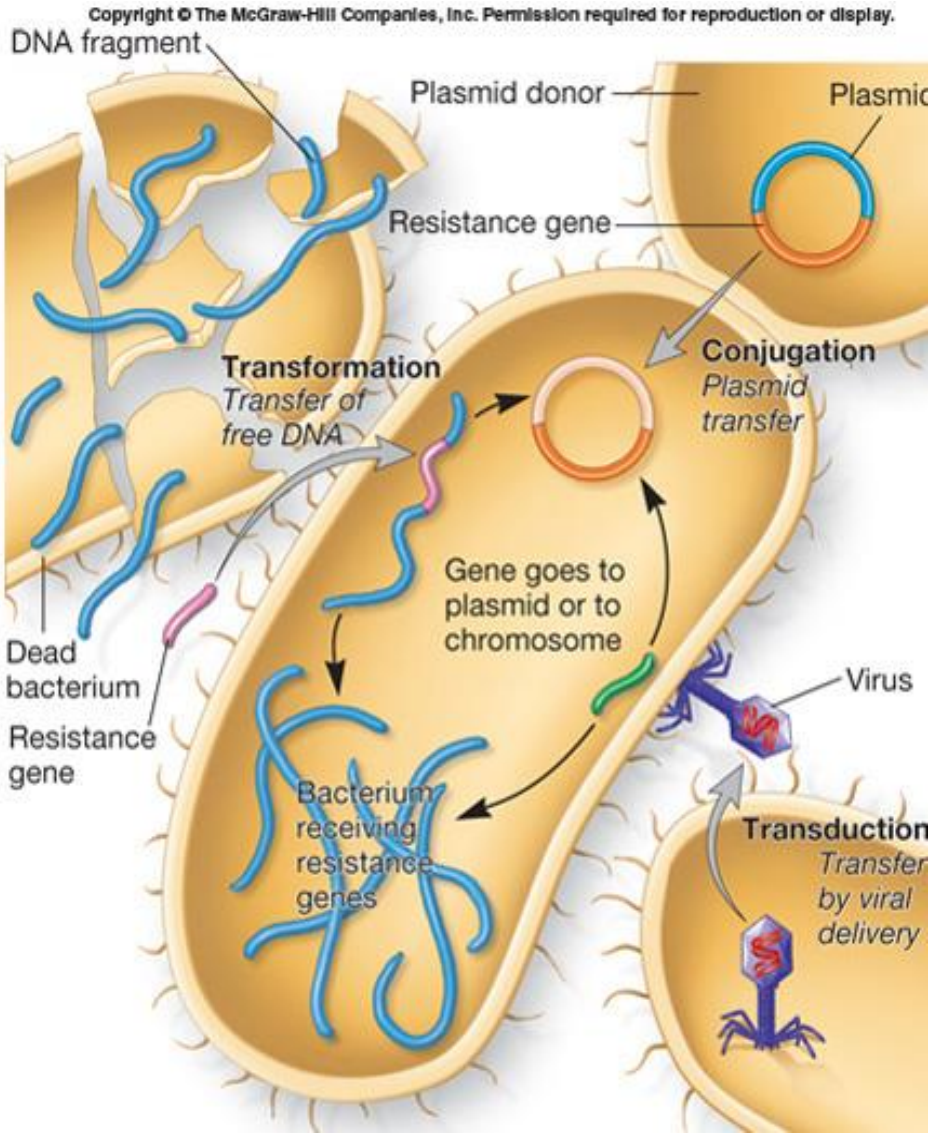
ADQUISICIÓN Y DISPERSIÓN DE LAS RESISTENCIAS ADQUIRIDAS

RECOMBINACIÓN GENÉTICA:

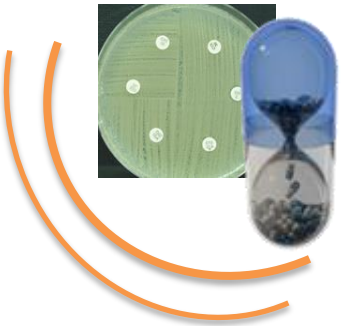
Transformación

Transducción

R a penicilina en *S. aureus*

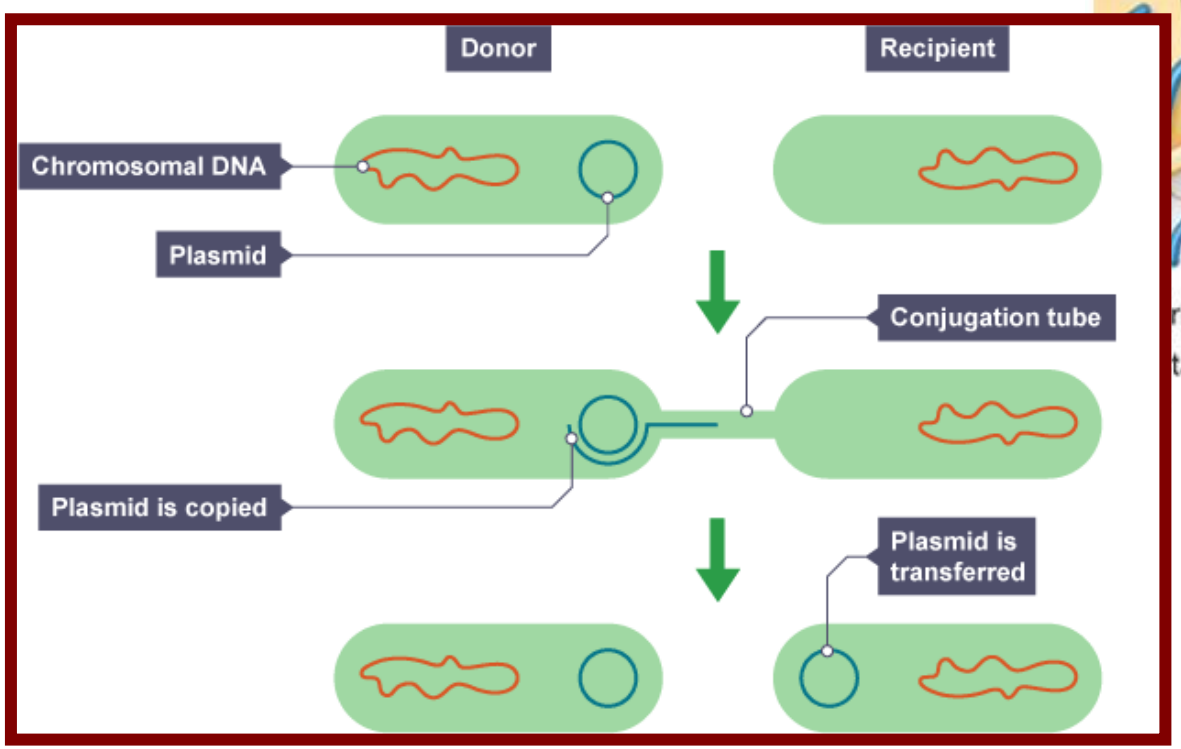


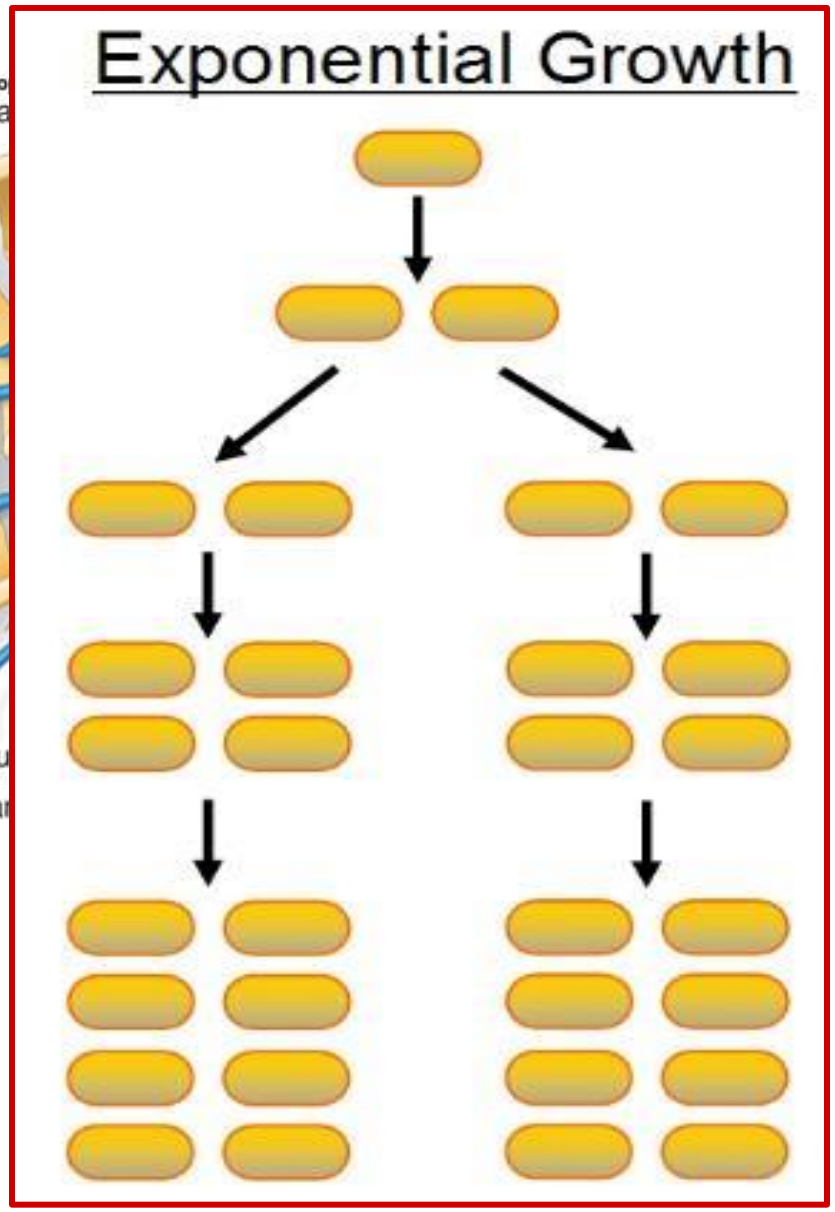
ADQUISICIÓN Y DISPERSIÓN DE LAS RESISTENCIAS ADQUIRIDAS



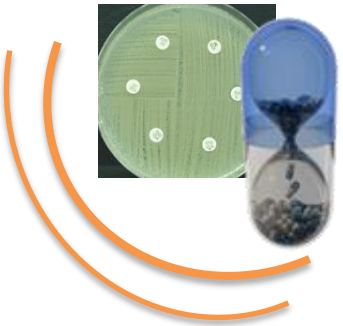
RECOMBINACIÓN GENÉTICA:

- Transformación
- Transducción
- Conjugación



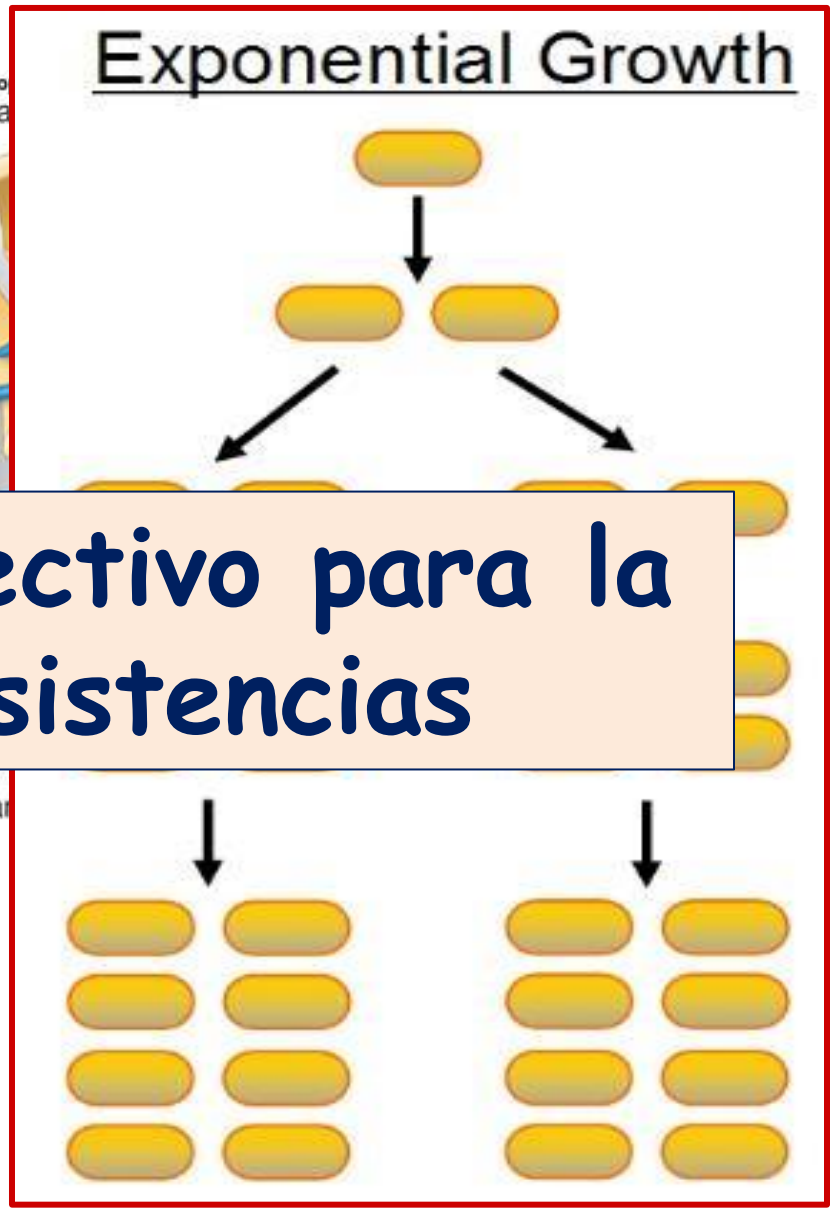


ADQUISICIÓN Y DISPERSIÓN DE LAS RESISTENCIAS ADQUIRIDAS

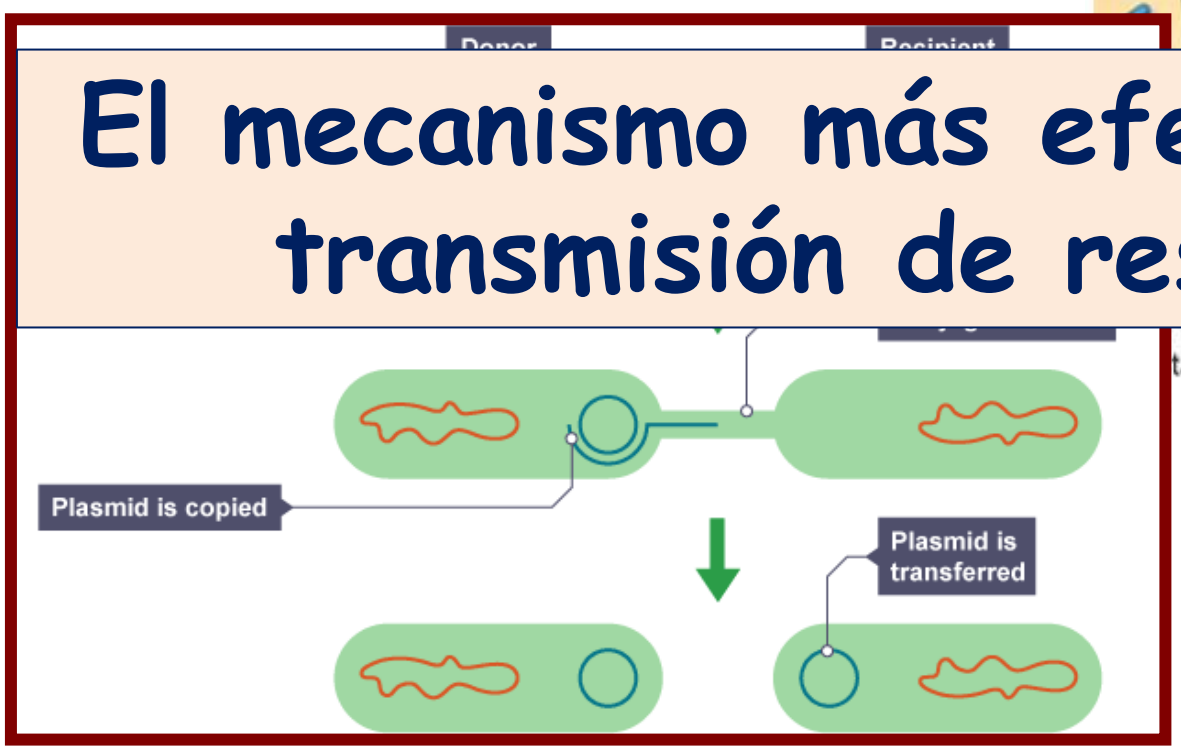


RECOMBINACIÓN GENÉTICA:

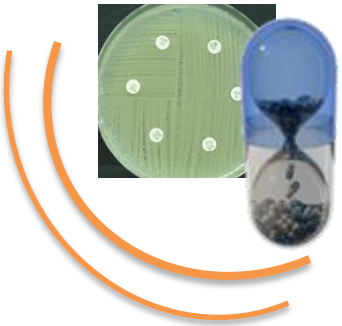
- Transformación
- Transducción
- Conjugación



El mecanismo más efectivo para la transmisión de resistencias



ADQUISICIÓN Y DISPERSIÓN DE LAS RESISTENCIAS ADQUIRIDAS

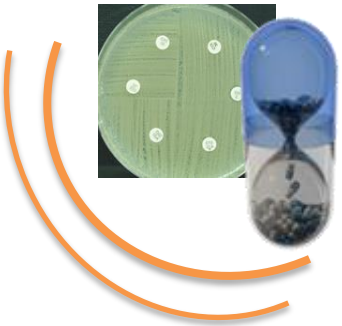


Plásmidos MDR (Multi-Drug-Resistance)

- **Generalmente largos, conjugativos, gran versatilidad para adquisición de determinantes de resistencias y la recombinación**

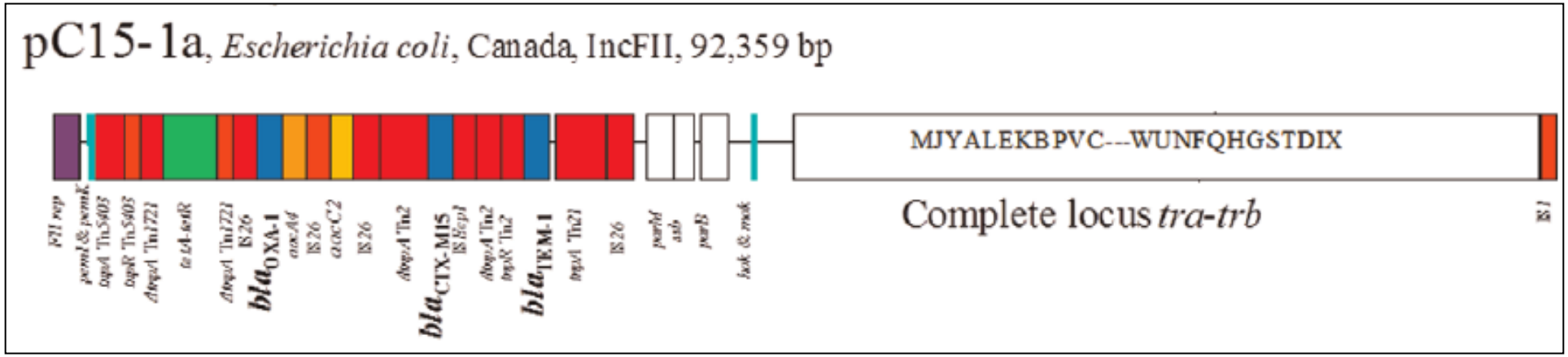
- **Frecuente transmisión de elementos móviles (transposones, integrones)**

ADQUISICIÓN Y DISPERSIÓN DE LAS RESISTENCIAS ADQUIRIDAS



Plásmidos MDR (Multi-Drug-Resistance)

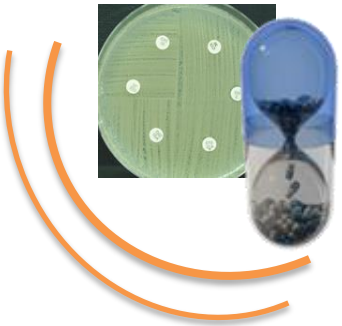
- **Pueden transportar múltiples genes:**
  - **De resistencia a varios antibióticos: MULTIRRESISTENCIAS**



β-lactamamicos (*bla* OXA-1, *bla* CTX-M-15, *bla* TEM-1), aminoglucosidos (*aac*A4, *aac*C2, *aad*A2), tetraciclinas (*tet*A, *tet*R), chloramfenicol (*cat*), acido nalidixico (*nal*A^{R}), sulfametoxazol (*dfr*A12)

https://www.researchgate.net/figure/Major-structural-features-of-pGUE-NDM-encoding-NDM-1-MBL-in-comparison-with-incFII_fig4_237042112

ADQUISICIÓN Y DISPERSIÓN DE LAS RESISTENCIAS ADQUIRIDAS



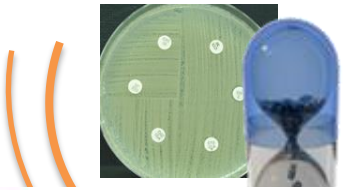
Plásmidos MDR (Multi-Drug-Resistance)

- **Pueden transportar múltiples genes:**
  - **De resistencia a varios antibióticos: MULTIRRESISTENCIAS**
  - **De factores de virulencia: AUMENTO DE LA VIRULENCIA**

ExPEC en aves: Alta correlacion *tet*(A) con *iro*N y *iss*

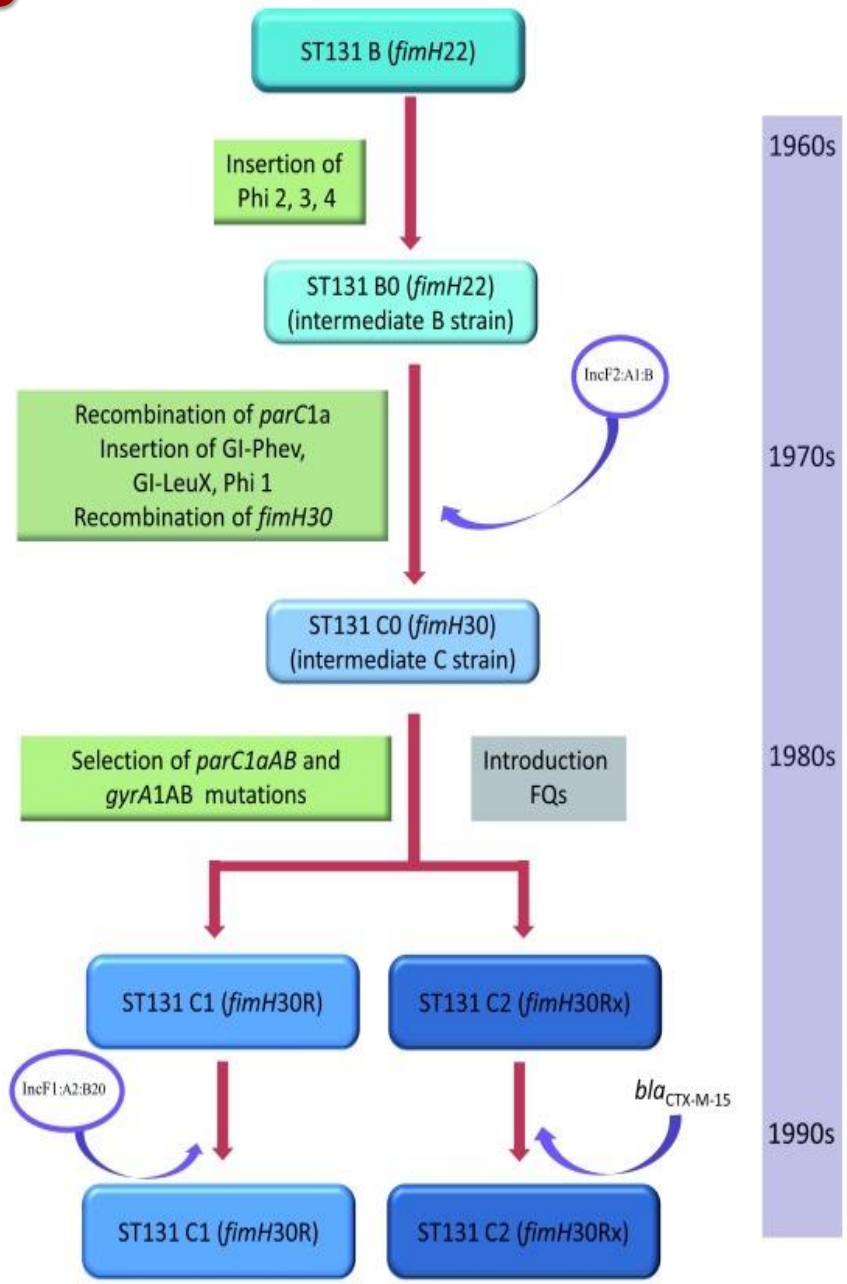
ETEC en cerdos: Plásmido con *sta* y *stb* + Tn10 (*tet*B)

ADQUISICIÓN Y DISPERSIÓN DE LAS RESISTENCIAS ADQUIRIDAS



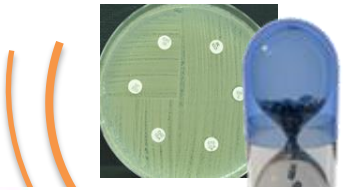
E. coli ST 131

- **Principal cepa extraintestinal (ExPEC) diseminada a nivel global**



https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5333602/figure/f1/

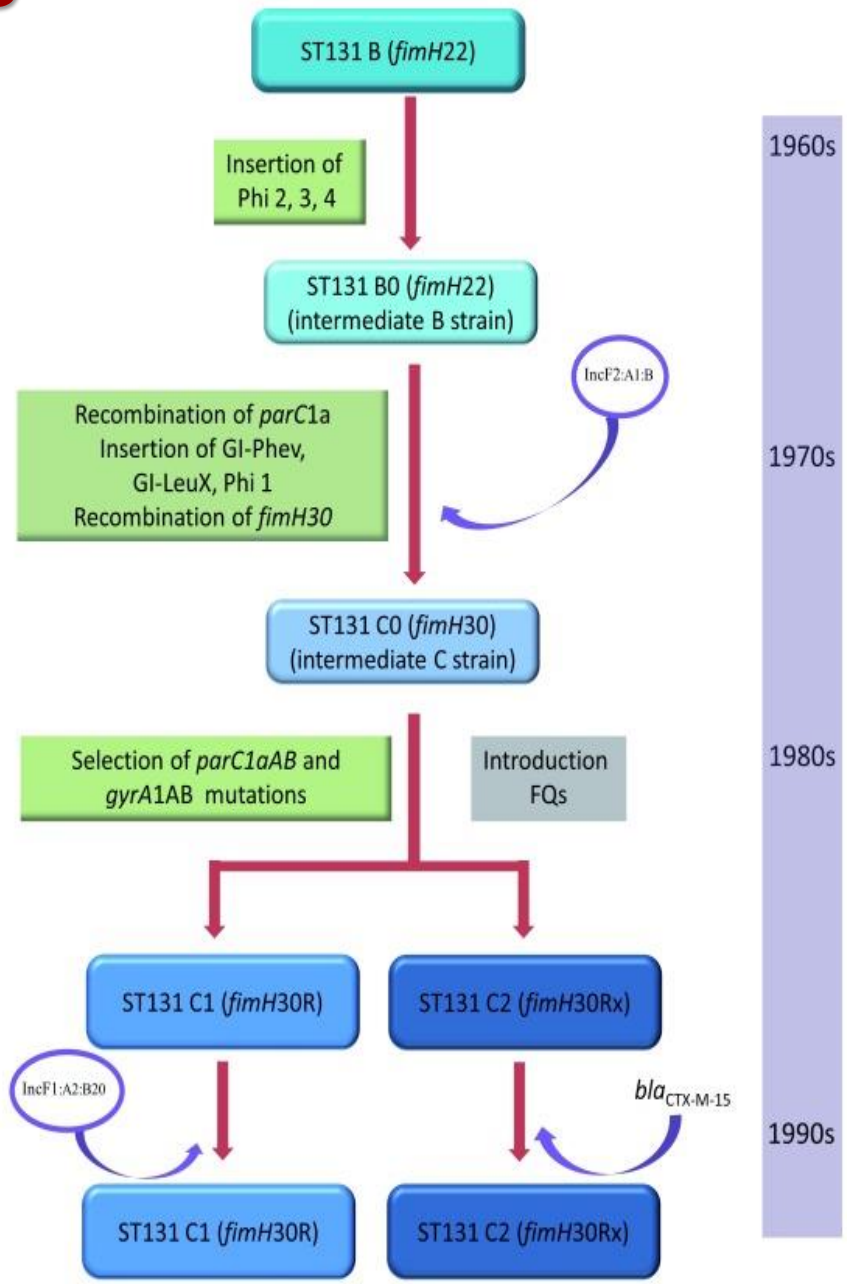
ADQUISICIÓN Y DISPERSIÓN DE LAS RESISTENCIAS ADQUIRIDAS



E. coli ST 131

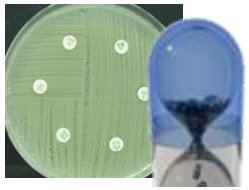
- **Principal cepa extraintestinal (ExPEC) diseminada a nivel global**
- **Casi todos son MDR:**
  Amoxicilina/Clavulámico + Fluoroquinolonas + Cefalosporinas de 3ª gen + TMT-STX

  Subclon R a carbapenem (NDM)



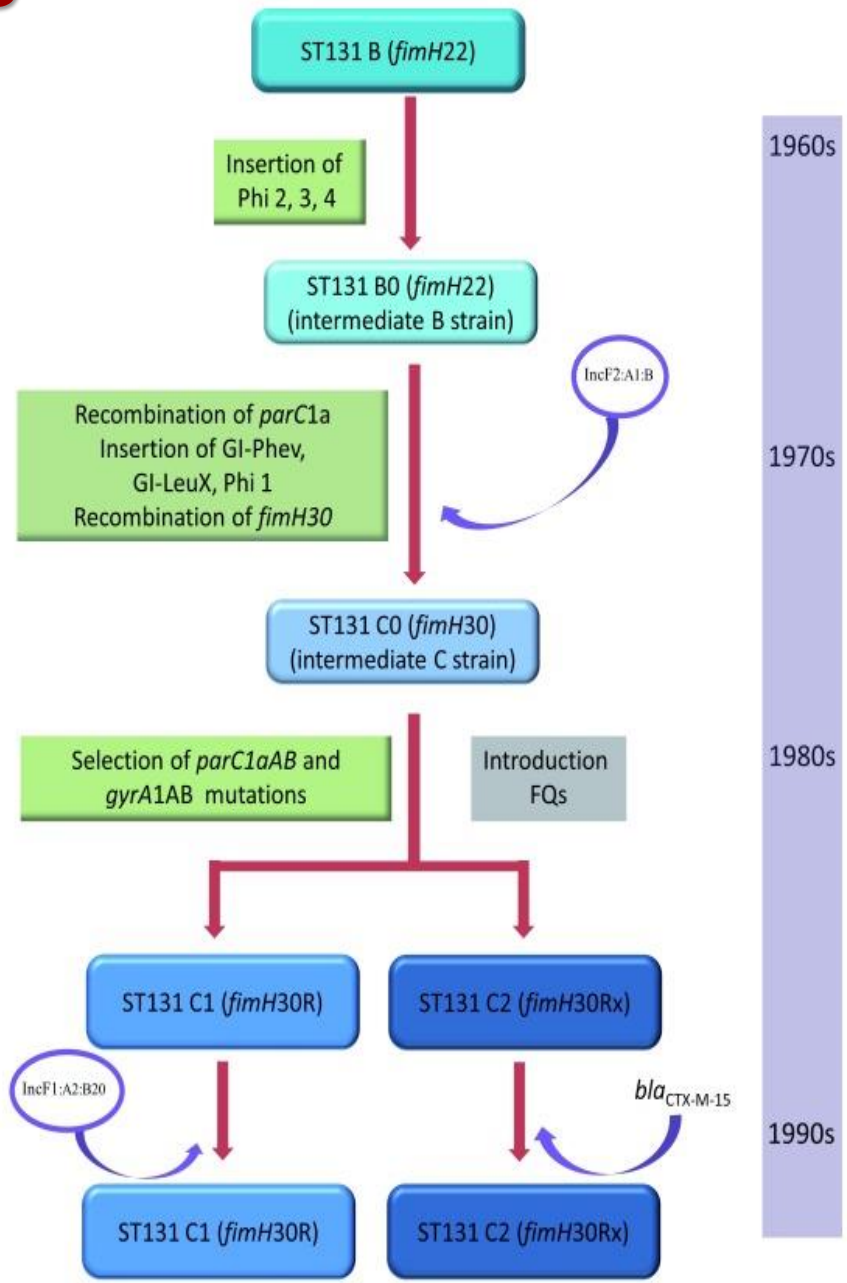
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5333602/figure/f1/

ADQUISICIÓN Y DISPERSIÓN DE LAS RESISTENCIAS ADQUIRIDAS



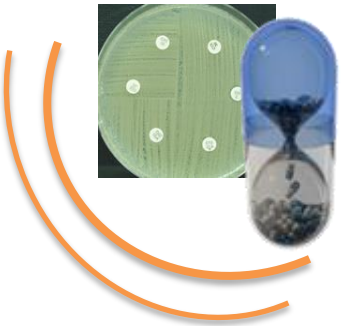
E. coli ST 131

- **Principal cepa extraintestinal (ExPEC) diseminada a nivel global**
- **Casi todos son MDR:**
  Amoxicilina/Clavulámico + Fluoroquinolonas + Cefalosporinas de 3ª gen + TMT-STX
  Subclon R a carbapenem (NDM)
- **Genes de virulencia asociados a la persistencia, transmisibilidad y toxicidad:**
  Fimbrias Afa/Dr (*afa*); toxinas (hemolysin, *hlya;* cytotoxic necrotizing factor-1, *cnf*1; cytoletal distending toxin, *cdT*B); sideroforos (*iro*N); invasion endotelio (*tb*A)



https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5333602/figure/f1/

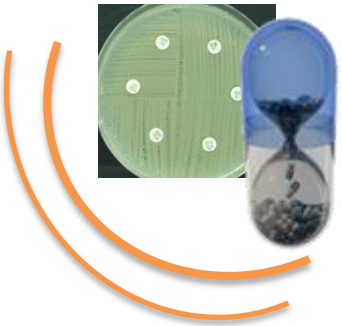
ADQUISICIÓN Y DISPERSIÓN DE LAS RESISTENCIAS ADQUIRIDAS



E. coli ST 131

Clin Microbiol Rev. 2014 Jul; 27(3): 543–574.

ADQUISICIÓN Y DISPERSIÓN DE LAS RESISTENCIAS ADQUIRIDAS

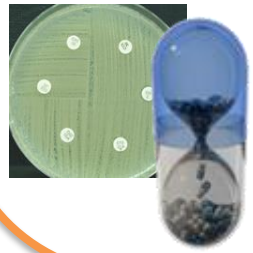


Plásmidos MDR (Multi-Drug-Resistance)

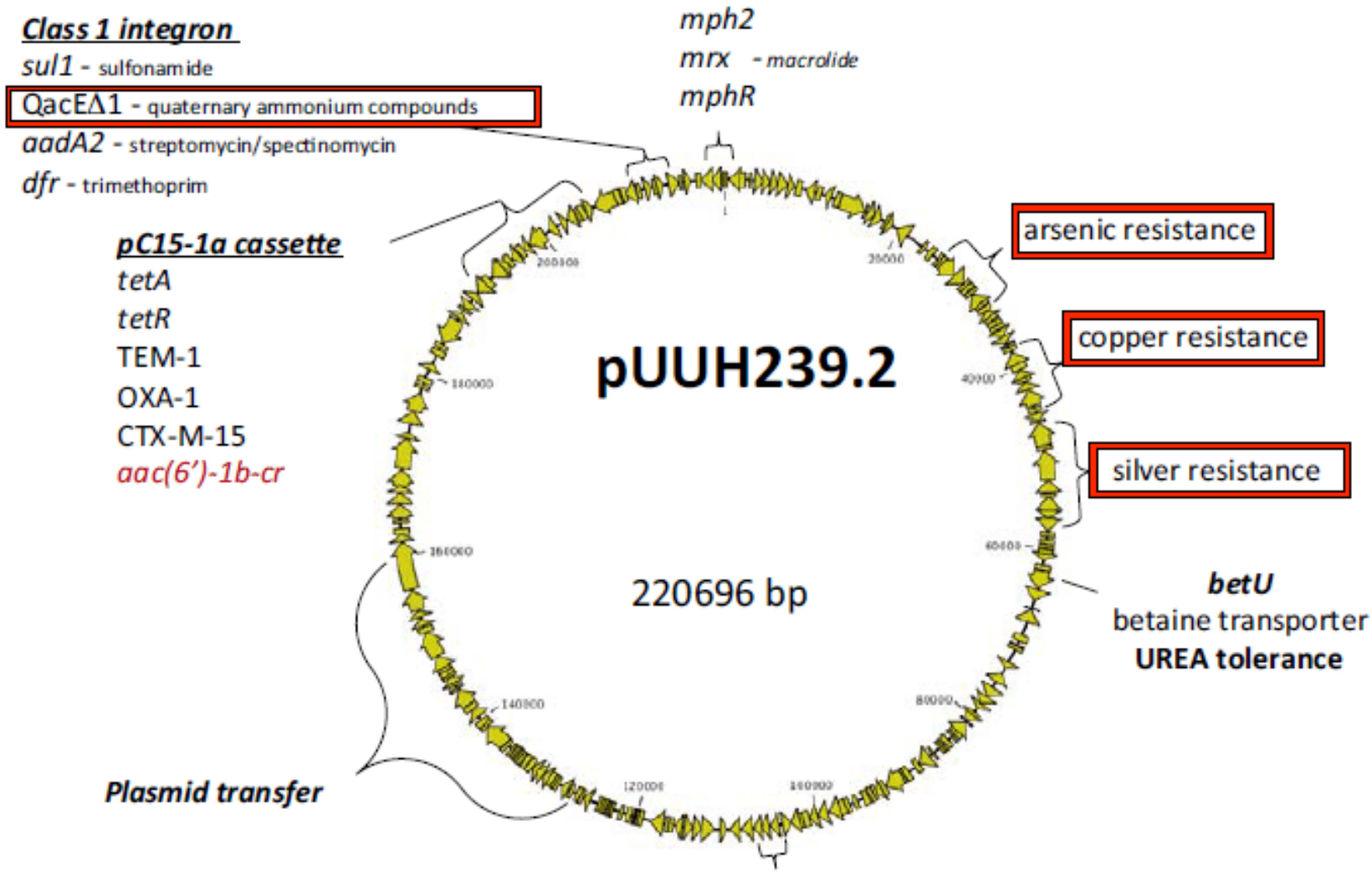
- **Pueden transportar múltiples genes:**
  - **De resistencia a varios antibióticos: MULTIRRESISTENCIAS**
  - **De factores de virulencia: AUMENTO DE LA VIRULENCIA**
  - **De resistencias a otras moléculas (metales pesados, biocidas): CO-SELECCIÓN**

DETERMINA LA DISPERSION Y PERSISTENCIA DE RESISTENCIAS AÚN SIN LA PRESENCIA DEL ANTIBIÓTICO

ADQUISICIÓN Y DISPERSIÓN DE LAS RESISTENCIAS ADQUIRIDAS

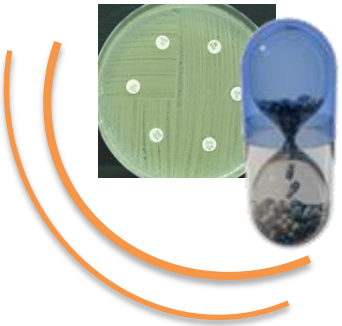


La transferencia de un cassette MDR ST131 de *E. coli* ha creado un plásmido específico en *Klebsiella pneumoniae* asociado a un gran brote nosocomial



J Antimicrob Chemother. 2012 Jan;67(1):74-83

ADQUISICIÓN Y DISPERSIÓN DE LAS RESISTENCIAS ADQUIRIDAS



MODULACIÓN DE LAS RESISTENCIAS POR FACTORES AMBIENTALES ("RESISTENCIA DE POBLACIÓN"):

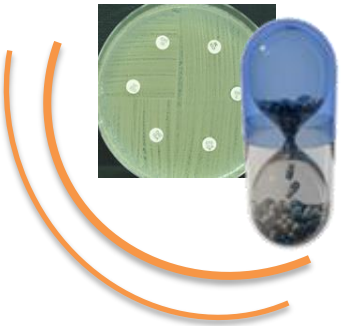
- **Células sometidas a stress ambiental:**

  Aumento de la resistencia a los antibióticos por disminución de la tasa de crecimiento

  Desencadena la producción de biopelículas

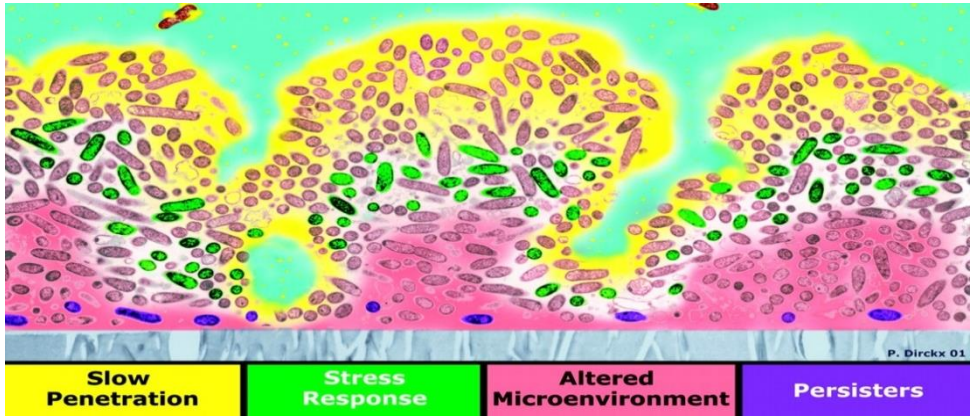
  Estimula la transferencia genética (300 x)

ADQUISICIÓN Y DISPERSIÓN DE LAS RESISTENCIAS ADQUIRIDAS



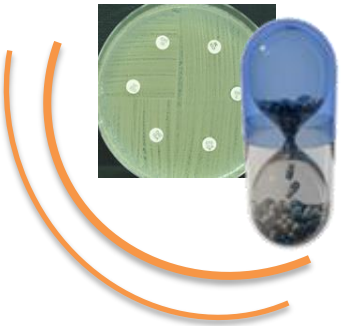
MODULACIÓN DE LAS RESISTENCIAS POR FACTORES AMBIENTALES ("RESISTENCIA DE POBLACIÓN"):

- **Biopelículas:** Aumento **100 y 1000 veces** la Resistencia
  - Barrera física frente a los biocidas
  - Múltiples especies: RESERVA DE DIVERSIDAD GENÉTICA
  - Escasez de O2 y nutrientes: stress
  - Aumento de la tasa de transferencia genética



https://aem.asm.org/content/72/3/2005

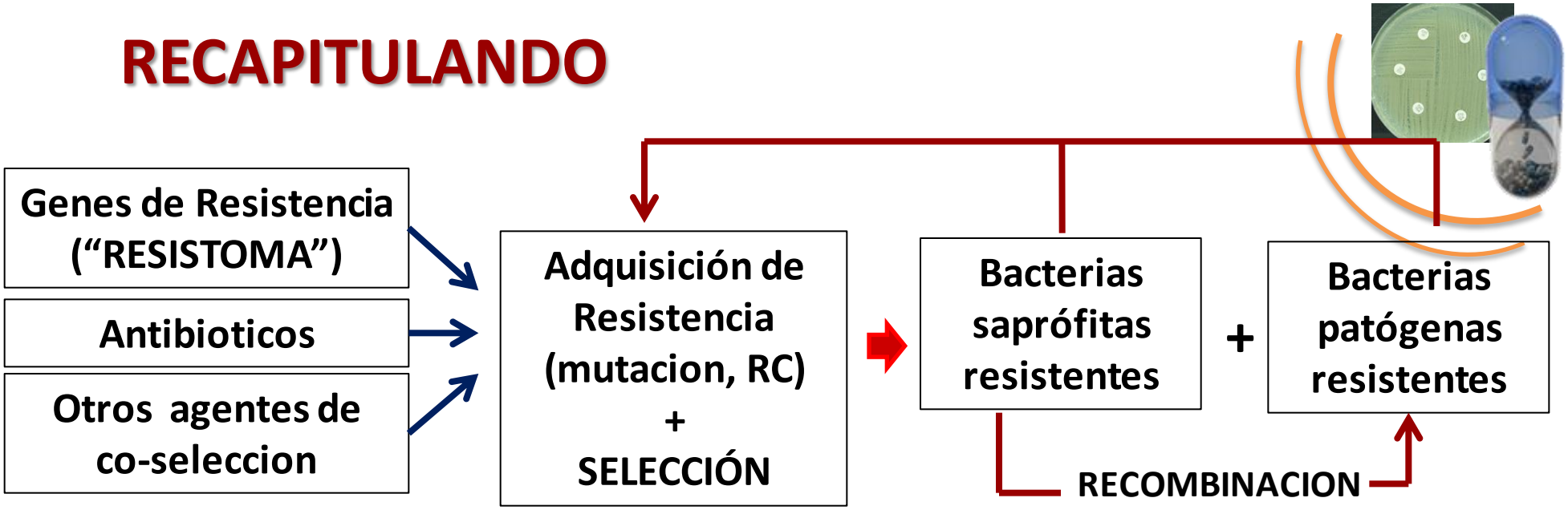
RECAPITULANDO



Genes de Resistencia ("RESISTOMA")

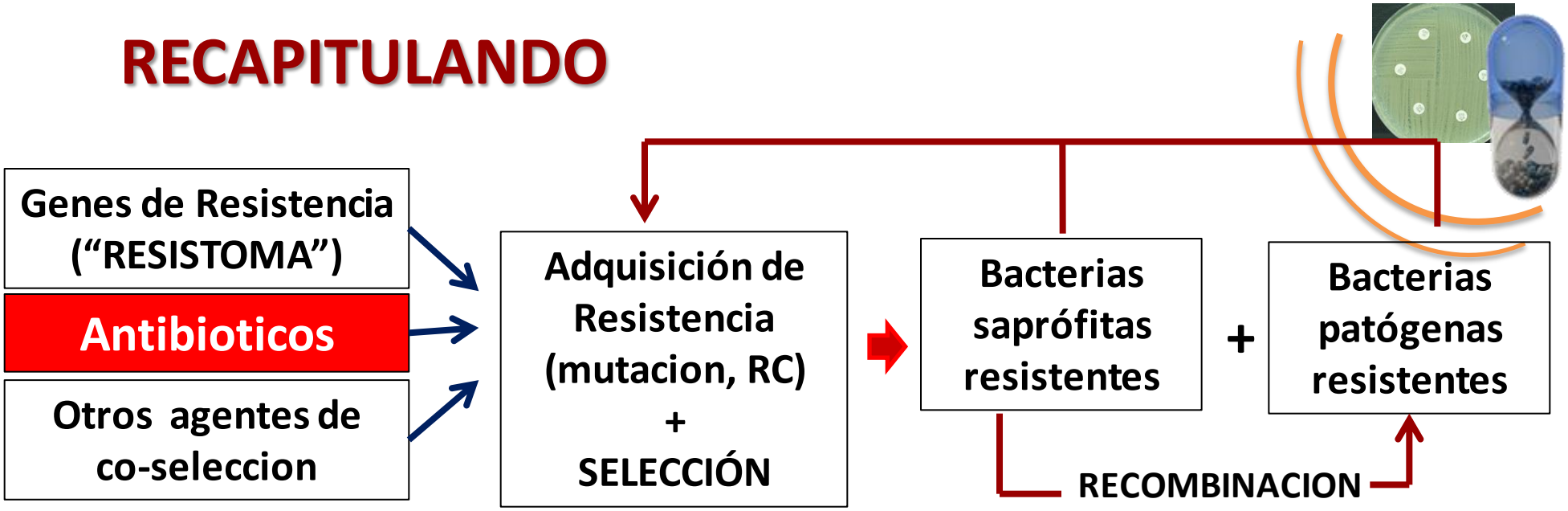
- **Presencia de determinantes genéticos en el ambiente ("resistoma")**

RECAPITULANDO



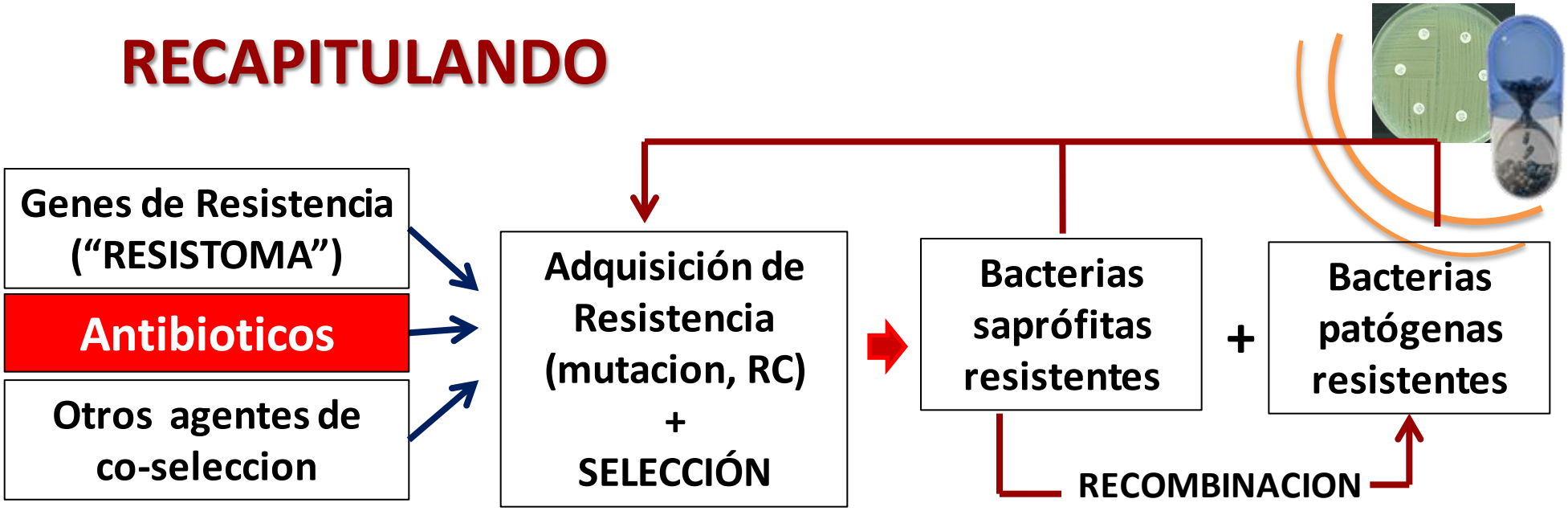
- Presencia de determinantes genéticos en el ambiente ("resistoma")
- En presencia de concentraciones subletales de antibiótico, las bacterias adquieren resistencia por mutación o transferencia desde otras bacterias

RECAPITULANDO



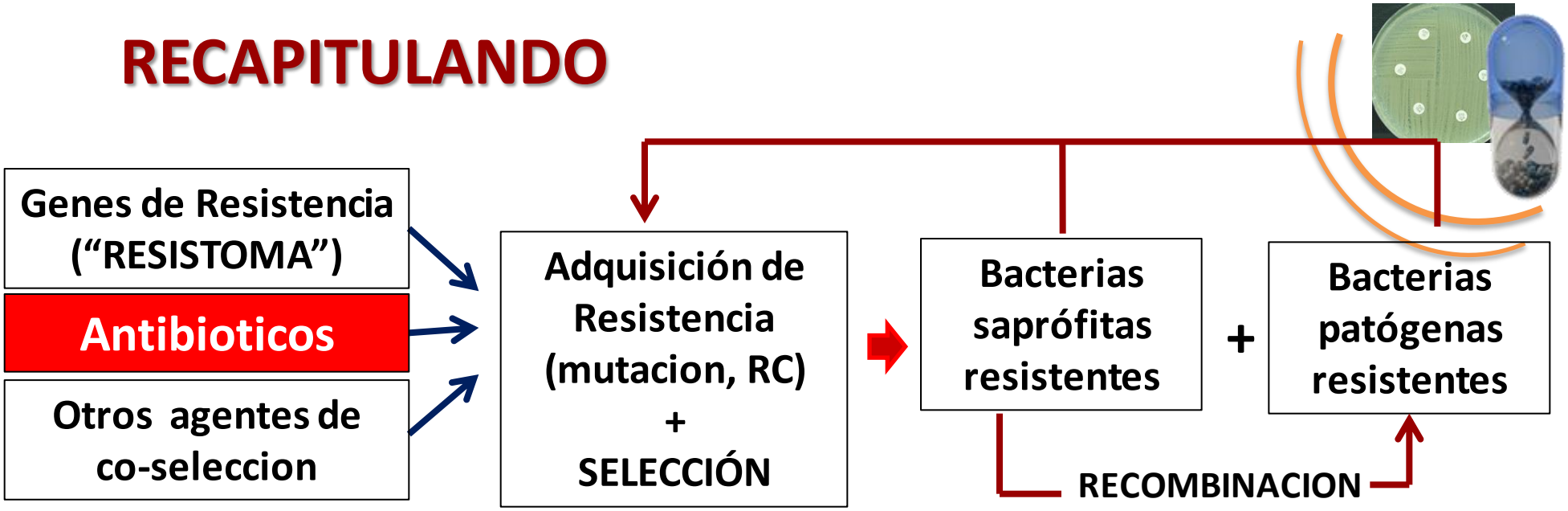
- Presencia de determinantes genéticos en el ambiente ("resistoma")
- En presencia de concentraciones subletales de antibiótico, las bacterias adquieren resistencia por mutación o transferencia desde otras bacterias
- La tasa de adquisicion y dispersión de resistencias aumenta cuanto mayor es la presencia de antibioticos en el ambiente ("presión selectiva")

RECAPITULANDO



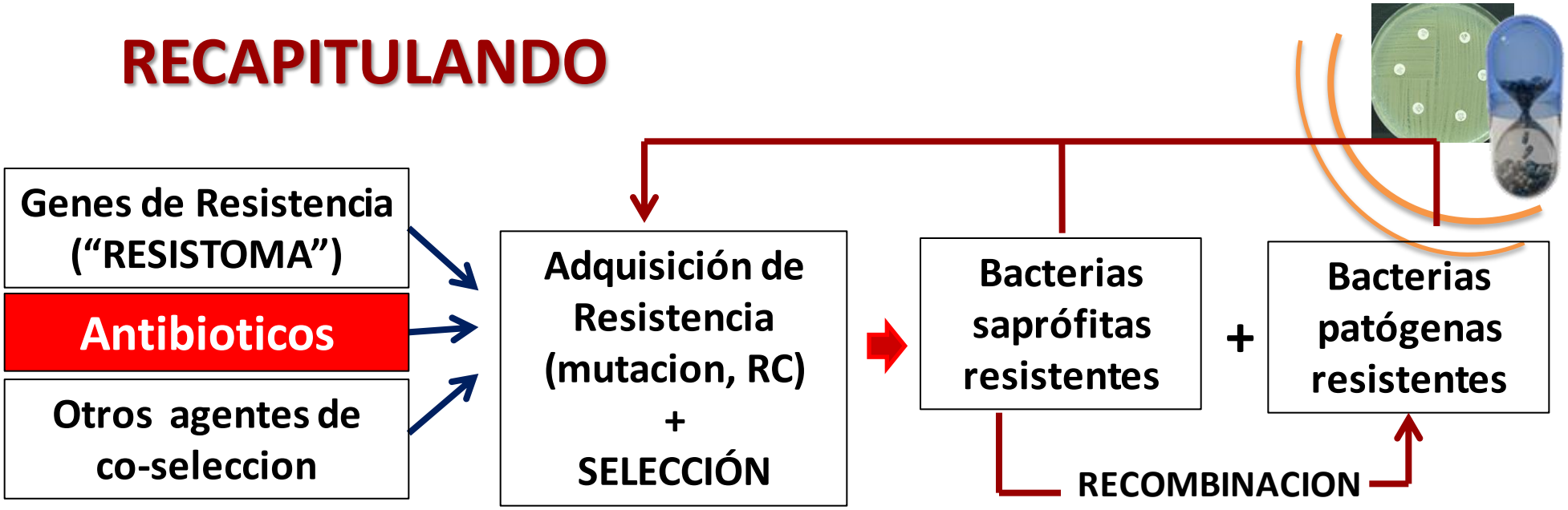
- El stress ambiental aumenta la resistencia a los antibióticos y la producción de biopelículas ⇒ aumento de la tasa de R y de la transferencia genética horizontal
- La co-seleccion determina la dispersión y persistencia de resistencias aún sin la presencia del antibiótico

RECAPITULANDO



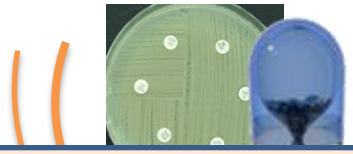
Hay que plantearse un escenario en el que una vez aparecida una población Resistente a un antibiótico, permanecerá en el ambiente y se dispersará, a mayor velocidad cuantos más antibióticos haya en ese ambiente

RECAPITULANDO



ESTE PROCESO ACONTECE EN TODOS LOS NICHOS ECOLÓGICOS

RECAPITULANDO



Genes de Resistencia ("RESISTOMA")

Antibioticos

Otros agentes de co-seleccion

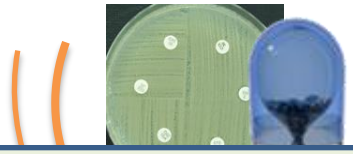
Adquisición de Resistencia (mutacion, RC) + SELECCIÓN

Bacterias saprófitas resistentes + Bacterias patógenas resistentes

RECOMBINACION

Microbioma humano

RECAPITULANDO



Genes de Resistencia ("RESISTOMA")

Antibioticos

Otros agentes de co-seleccion

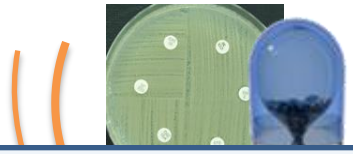
Adquisición de Resistencia (mutacion, RC) + SELECCIÓN

Bacterias saprófitas resistentes + Bacterias patógenas resistentes

RECOMBINACION

Microbioma humano ↔ Microbioma animal

RECAPITULANDO



Genes de Resistencia ("RESISTOMA")

Antibioticos

Otros agentes de co-seleccion

Adquisición de Resistencia (mutacion, RC) + SELECCIÓN

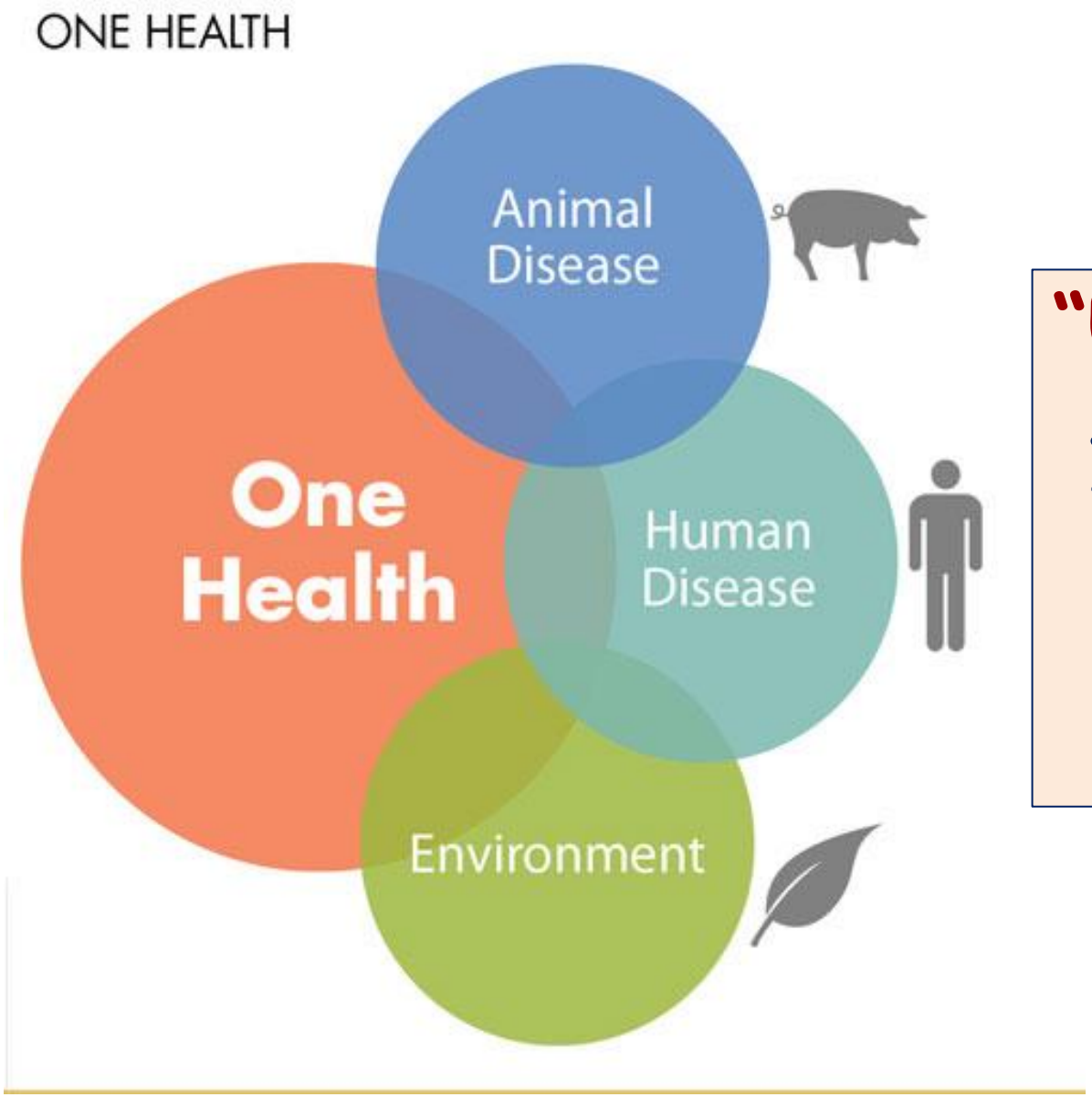
Bacterias saprófitas resistentes + Bacterias patógenas resistentes

RECOMBINACION

Microbioma humano ↔ Microbioma animal ↔ Ambiente

INFECCION POR PATÓGENOS RESISTENTES

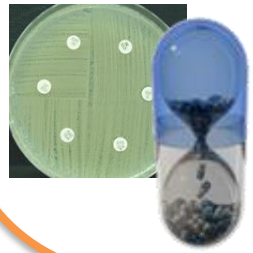
LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL

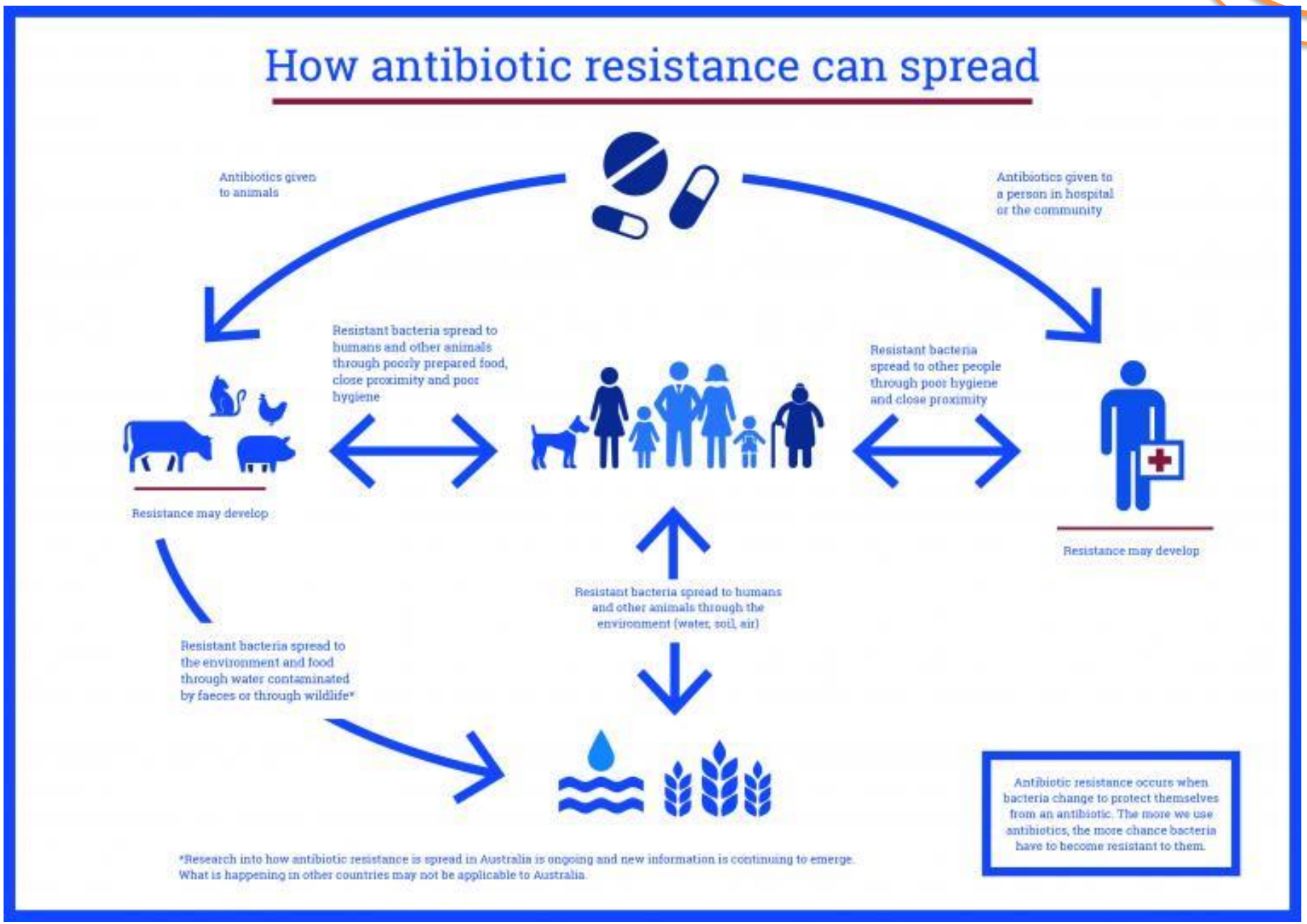


"UNA SOLA SALUD"

Interrelación entre la salud humana, la salud animal y el medio ambiente

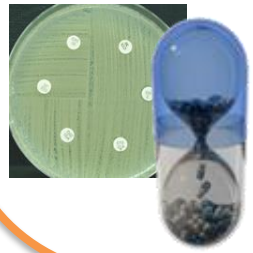
LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL

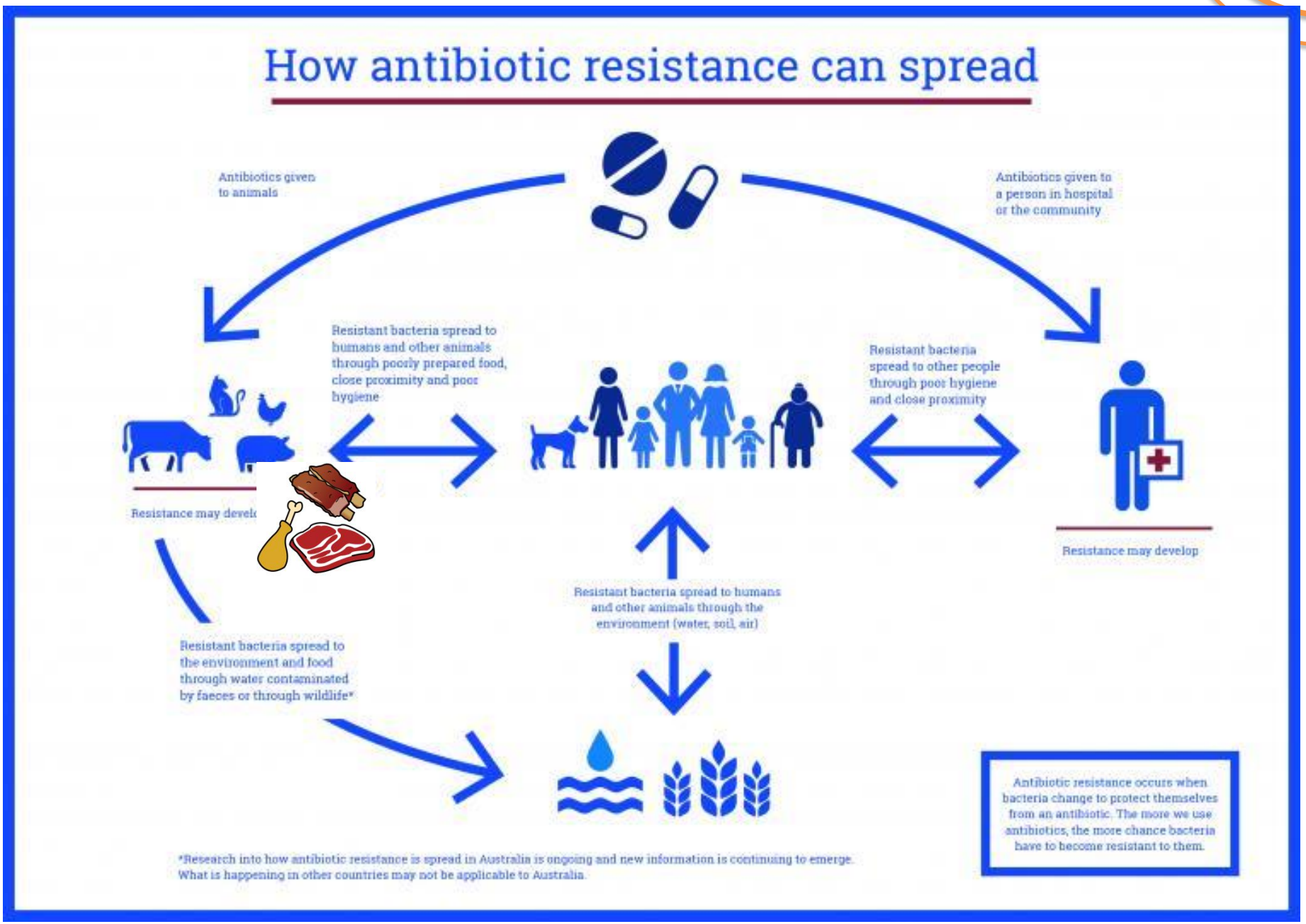




https://www.amr.gov.au/resources/infographic-how-antibiotic-resistance-can-spread

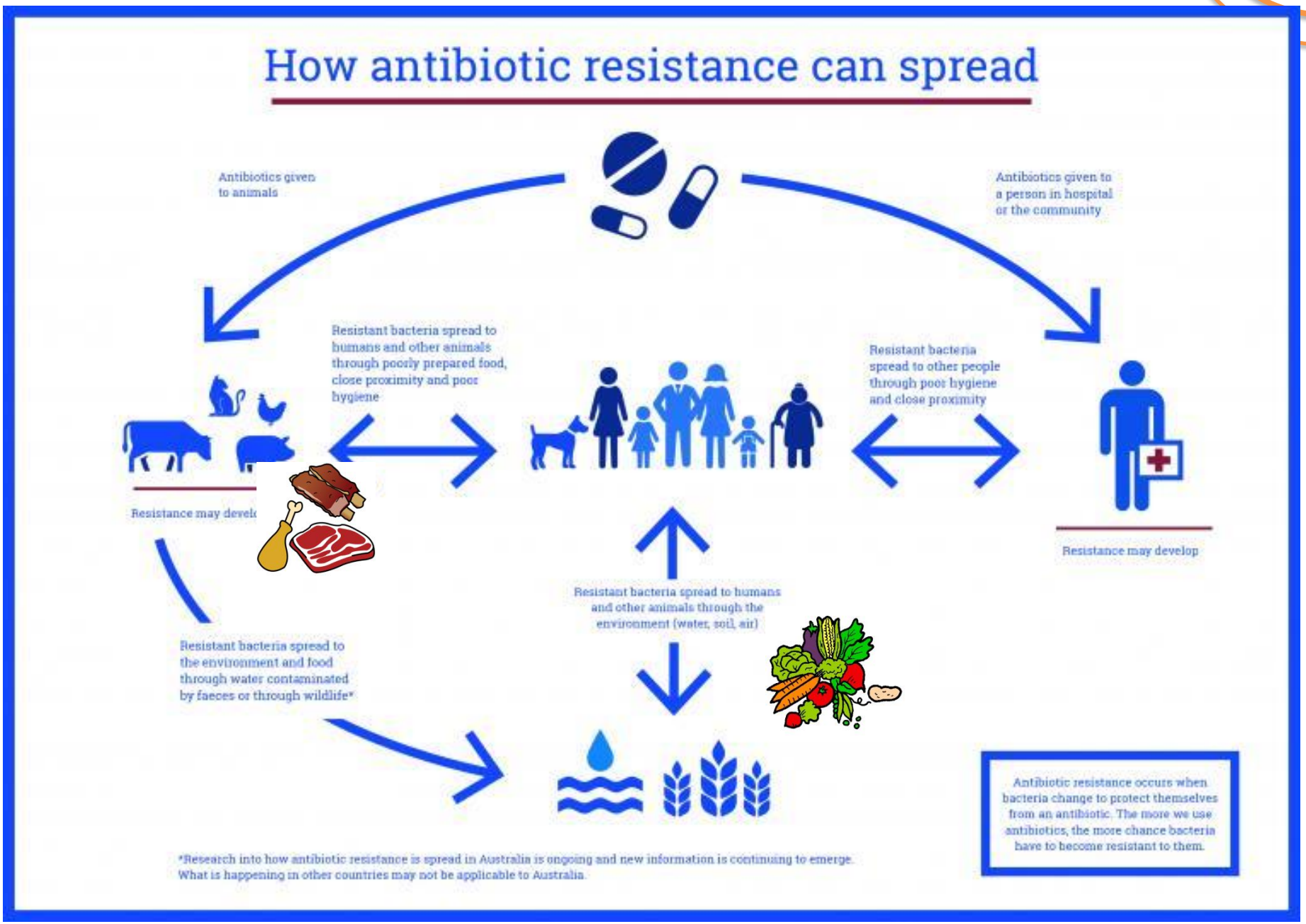
LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL





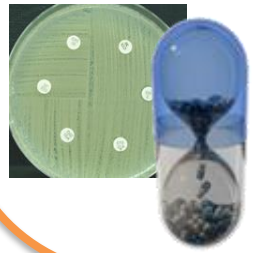
https://www.amr.gov.au/resources/infographic-how-antibiotic-resistance-can-spread

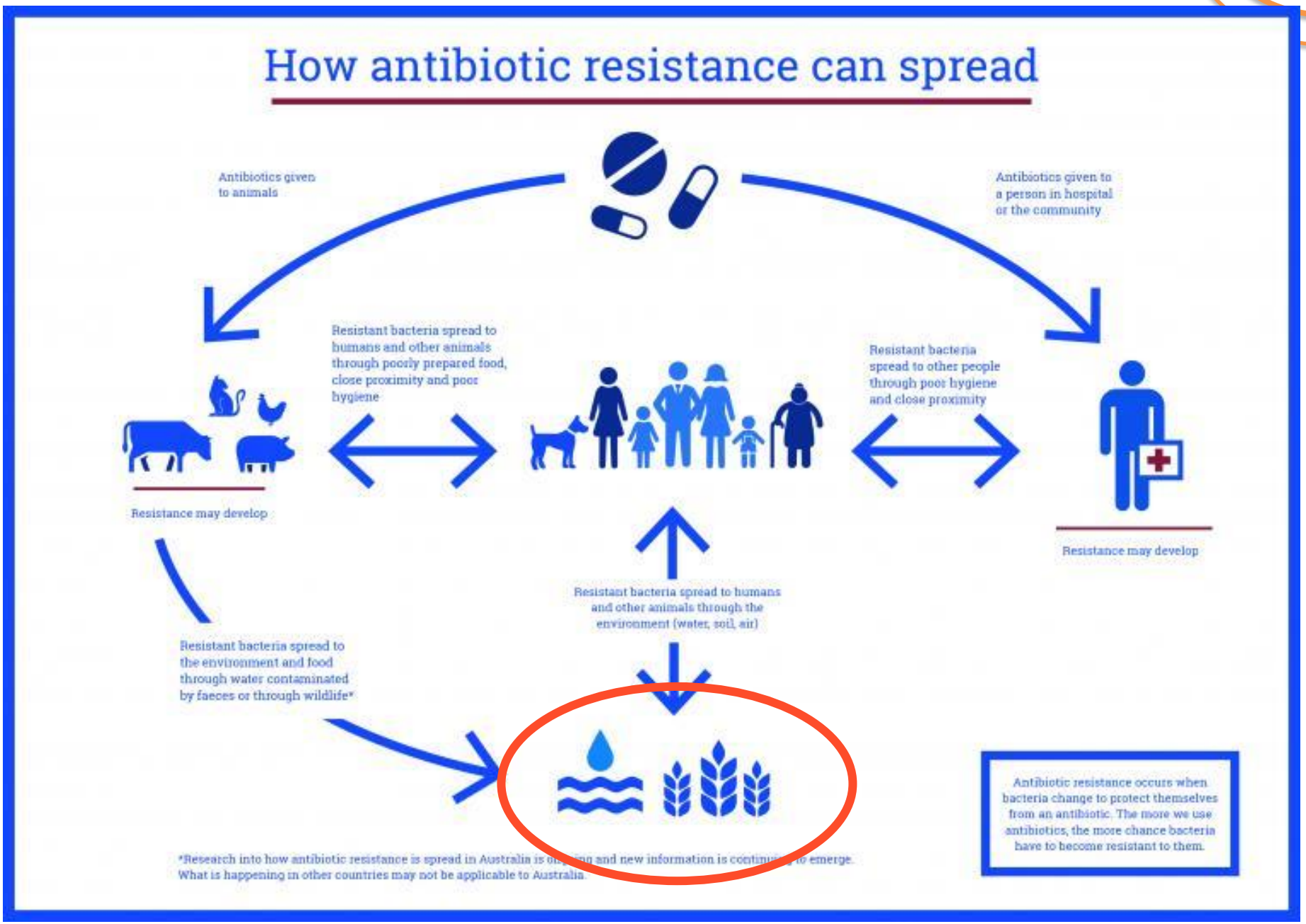
LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL



https://www.amr.gov.au/resources/infographic-how-antibiotic-resistance-can-spread

LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL

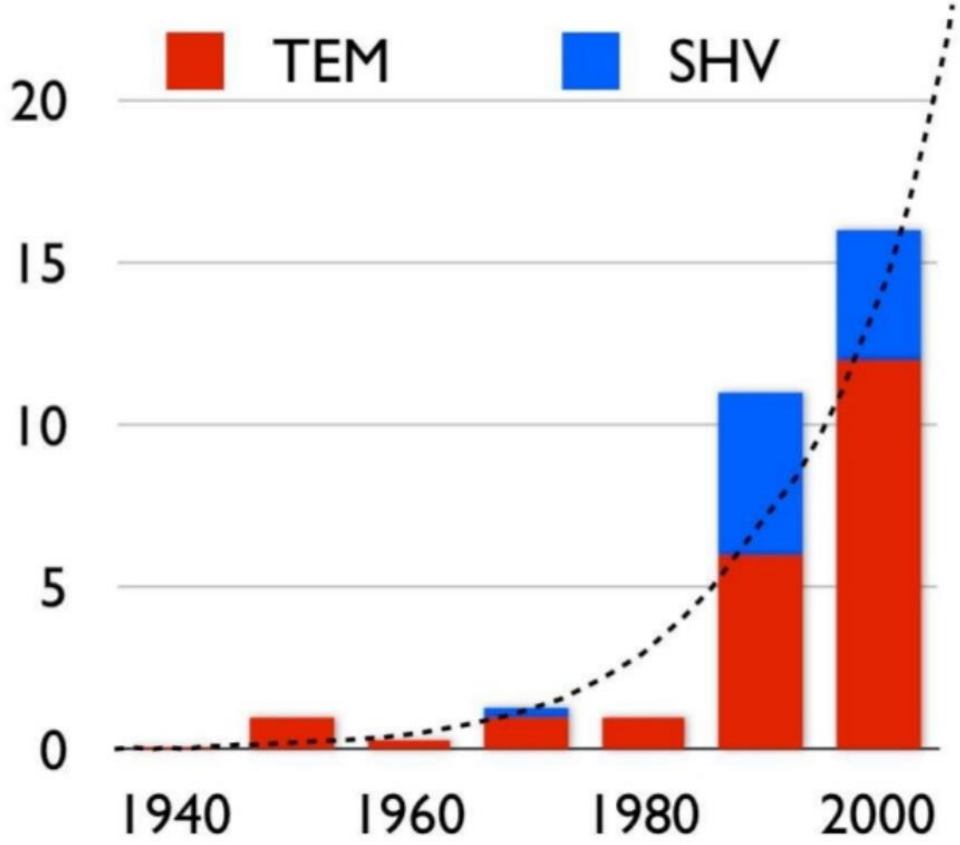




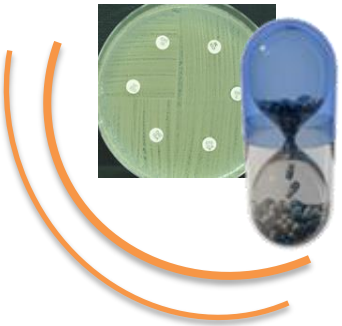
https://www.amr.gov.au/resources/infographic-how-antibiotic-resistance-can-spread

LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL

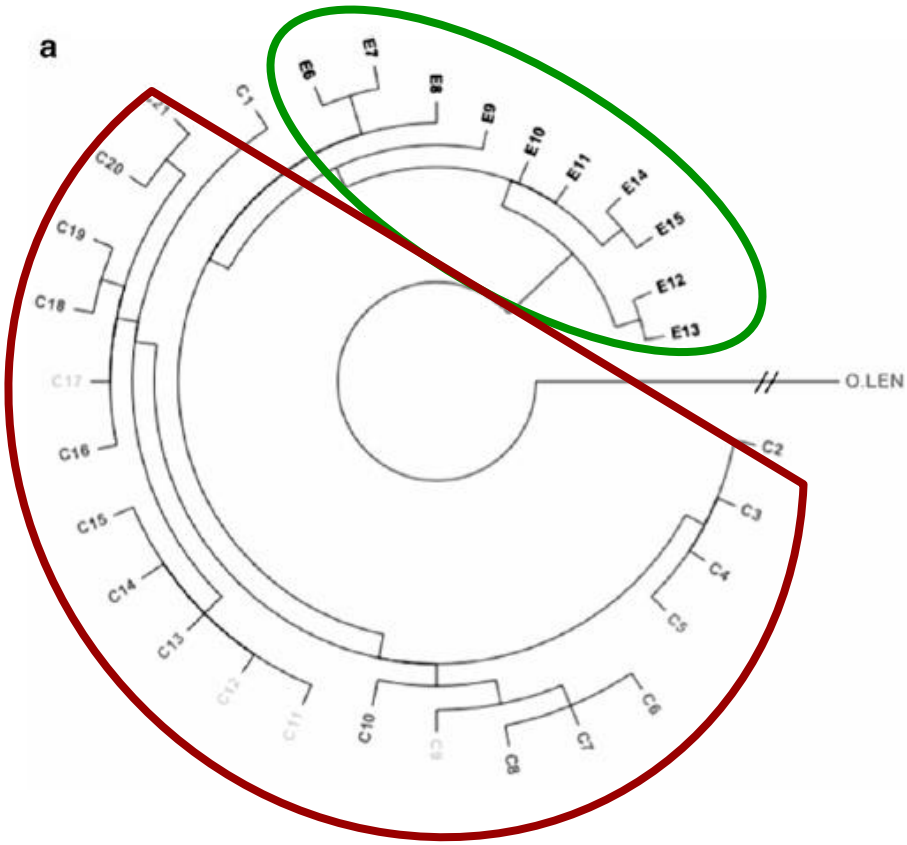
ESBL in soil

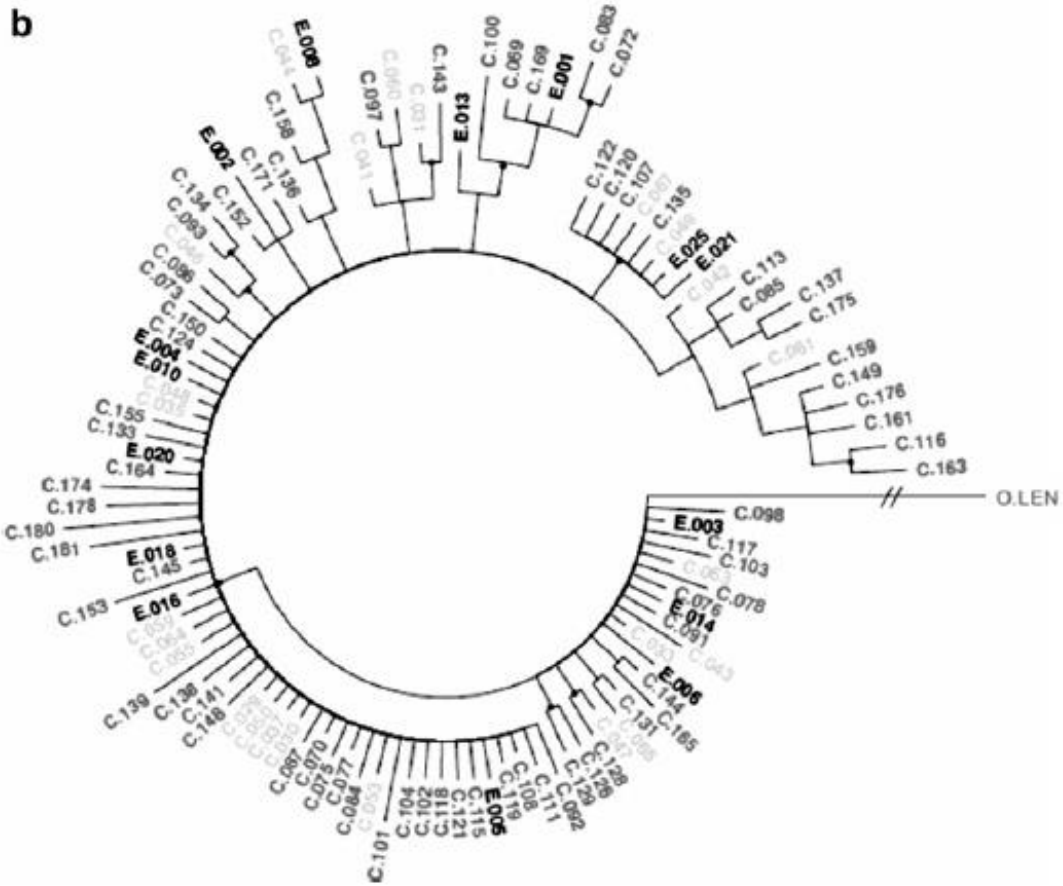


LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL

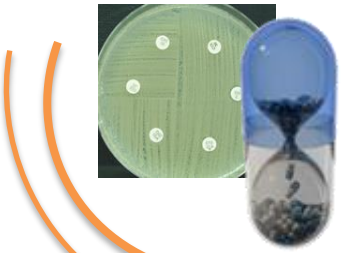


Dorit et al, 2013. J Mol Evol (2013) 76:388–393



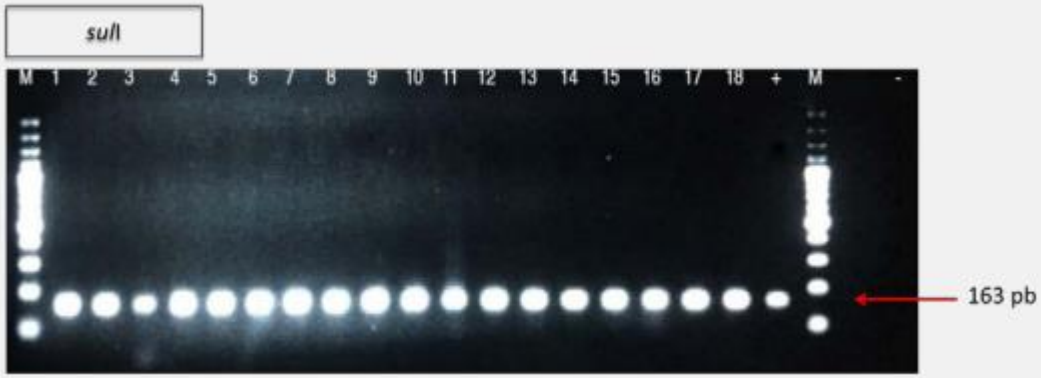


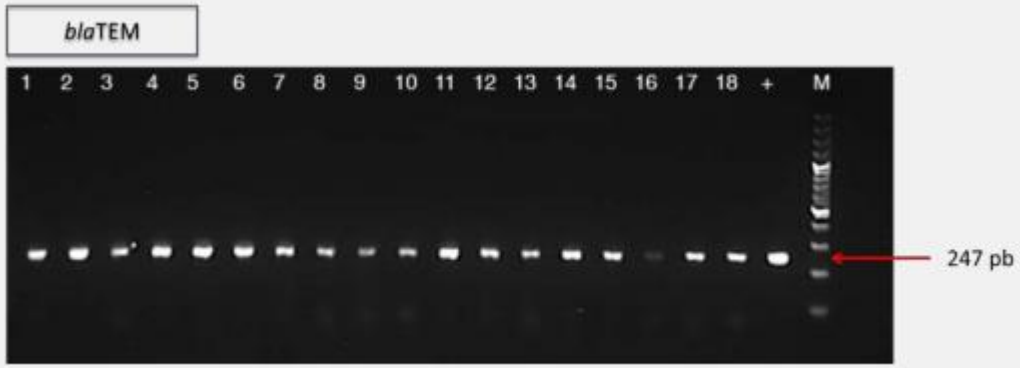
LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL

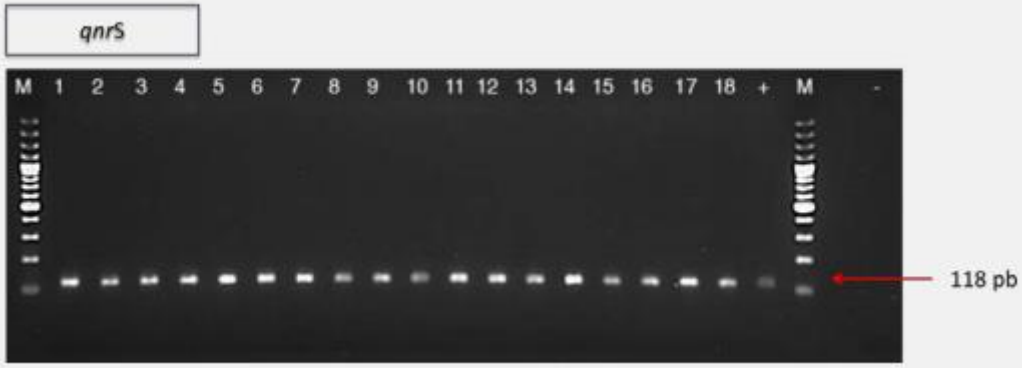


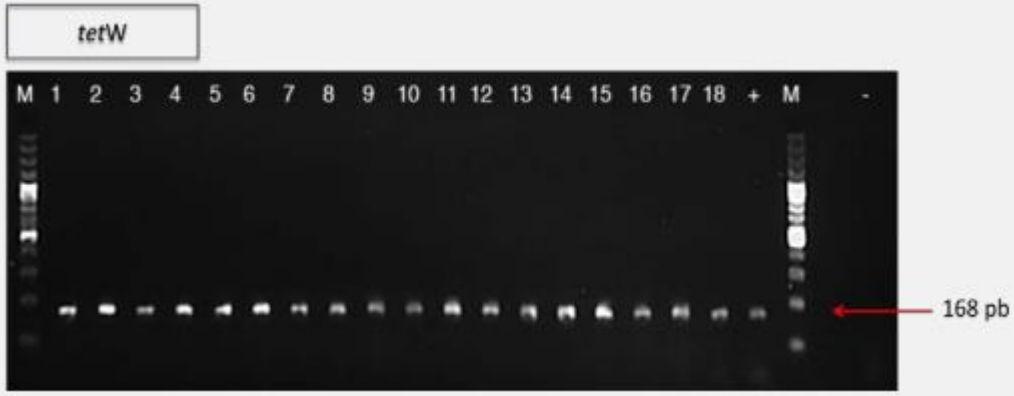
ANTIBIOTIC RESISTANCE IN EFFLUENTS OF WASTEWATER TREATMENT PLANTS OF VALENCIA (Spain)

A. Bertomeu, D. Dasí, K. Nowacki, A. González, M. A. Ferrús and **M. A. Castillo**
Department of Biotechnology, Universitat Politècnica de València, Camino de Vera s/n, 46022 Valencia, Spain

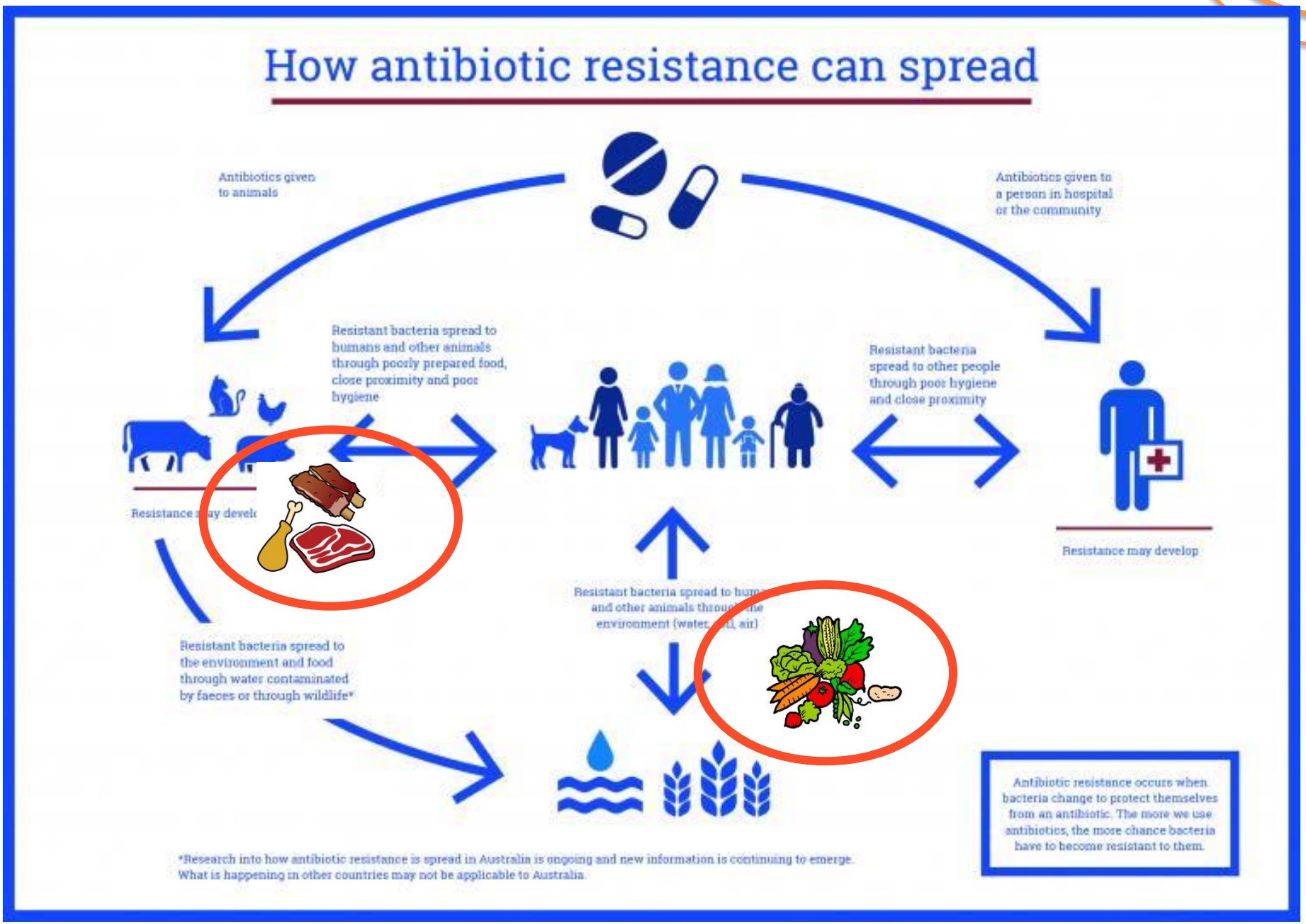






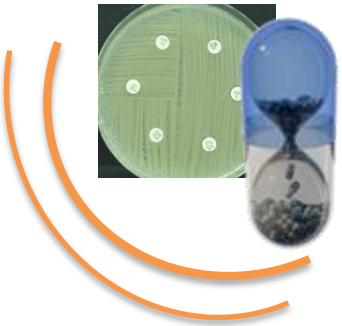


LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL



https://www.amr.gov.au/resources/infographic-how-antibiotic-resistance-can-spread

LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL



Bacterias portadoras de genes de resistencia en los alimentos:

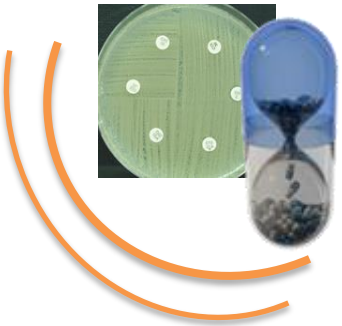
- **Microbiota propia**
- **Contaminantes**
- **Adición intencionada (probióticos, starters, etc)**

Residuos de antibióticos:

- **Productos animales: carne, leche..**
- **Agua, vegetales….**

UNA AMENAZA "SILENTE" PARA LA SEGURIDAD ALIMENTARIA

LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL



Llegada de bacterias resistentes a los vegetales de consumo a través del suelo, de los animales y del agua de riego

Falomir (2013): 160 muestras en Valencia *Enterobacter* y *Klebsiella*:

- **56 cepas R a 2 ATB**
- **10 cepas R a 3 ATB**
- **2 cepas R a 5 ATB**

Foodborne Pathogens and Disease

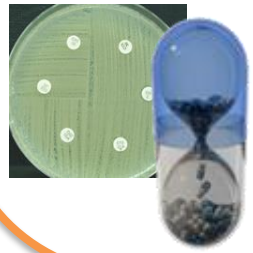
About This Journal... | Subscribe... | Buy Article...

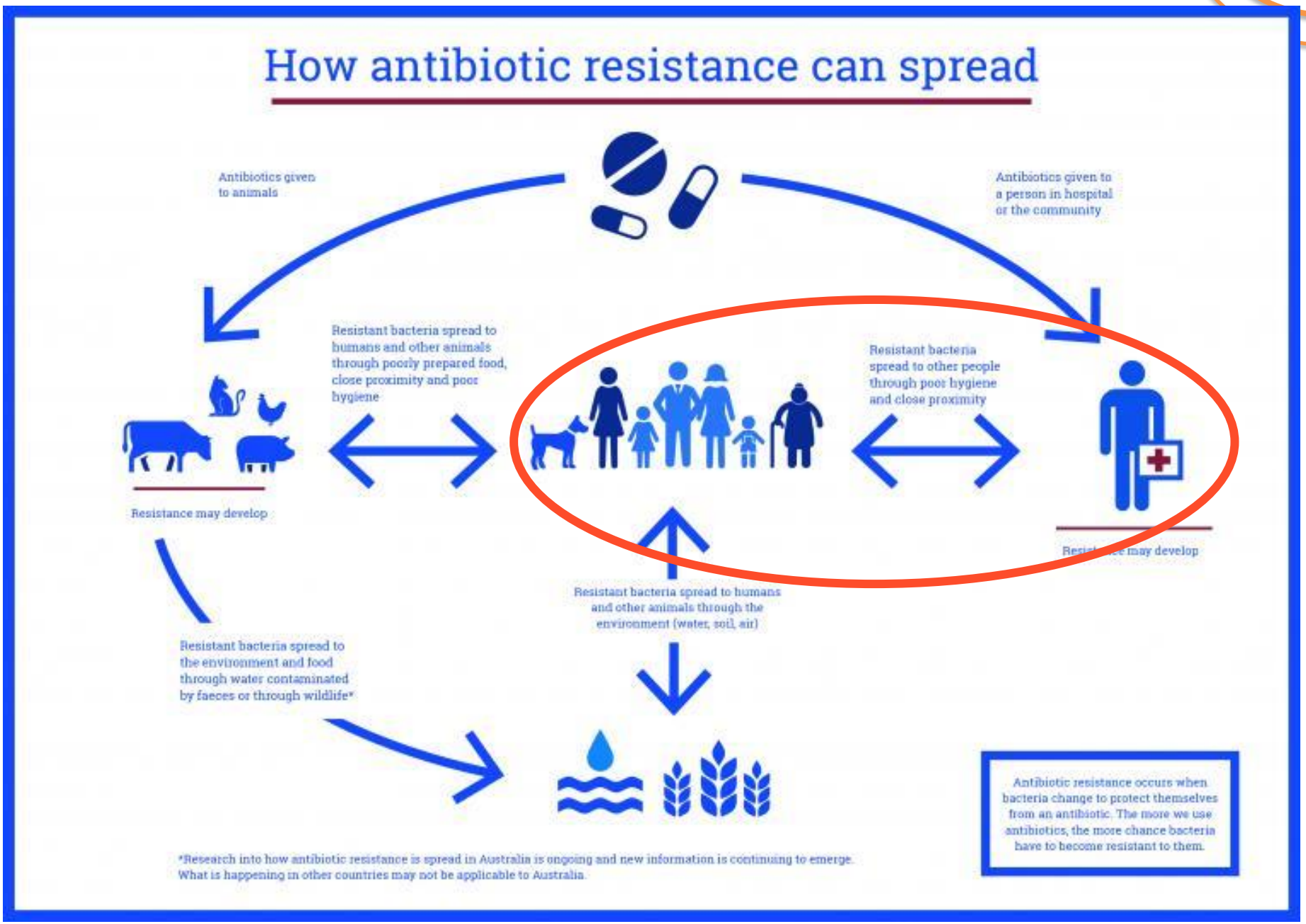
***Enterobacter* and *Klebsiella* Species Isolated from Fresh Vegetables Marketed in Valencia (Spain) and Their Clinically Relevant Resistances to Chemotherapeutic Agents**

To cite this article:
María Pilar Falomir, Hortensia Rico, and Daniel Gozalbo. Foodborne Pathogens and Disease. November 2013, 10(12): 1002-1007. https://doi.org/10.1089/fpd.2013.1552

Published in Volume: 10 Issue 12: November 21, 2013
Online Ahead of Print: August 27, 2013

LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL





https://www.amr.gov.au/resources/infographic-how-antibiotic-resistance-can-spread

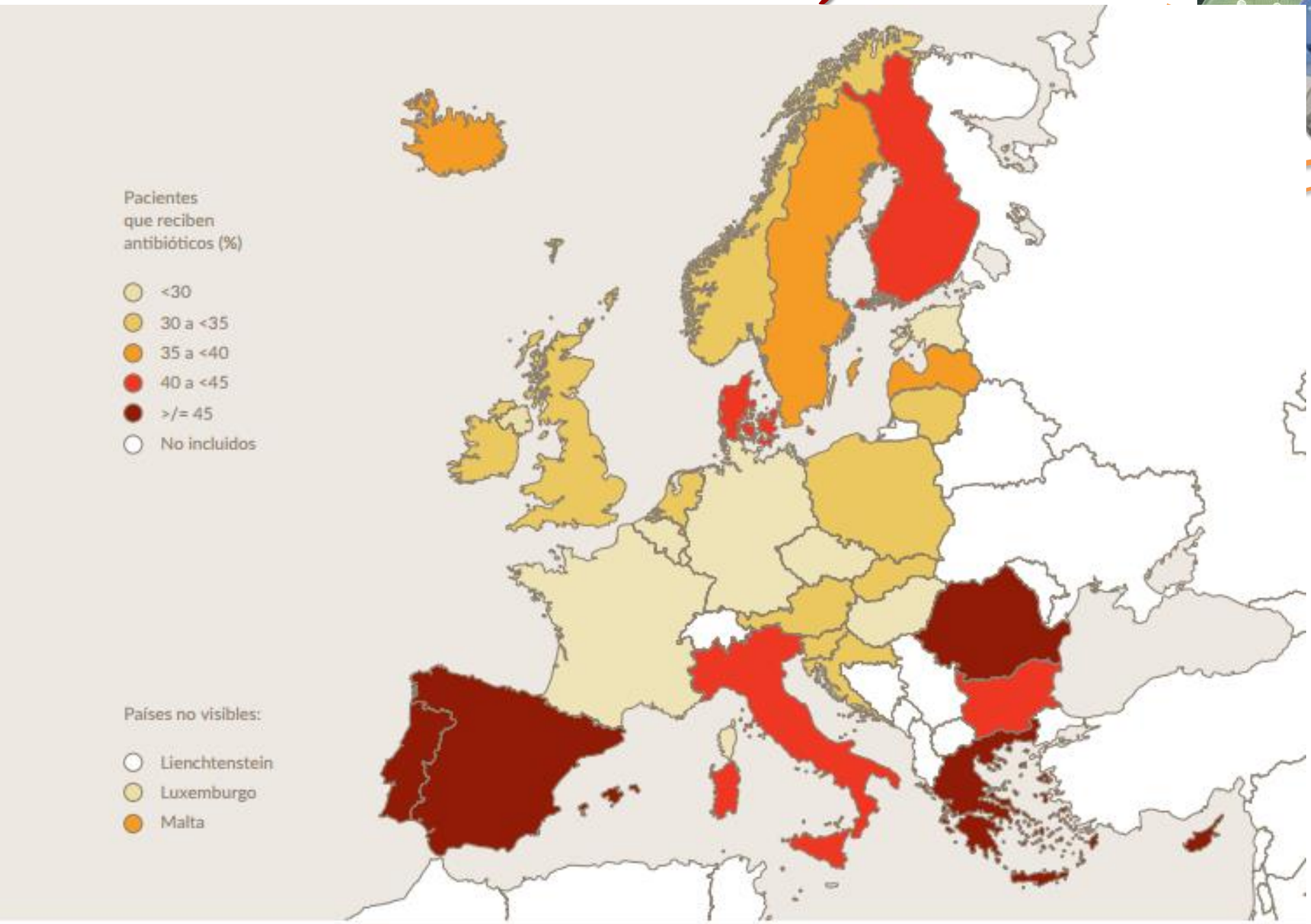
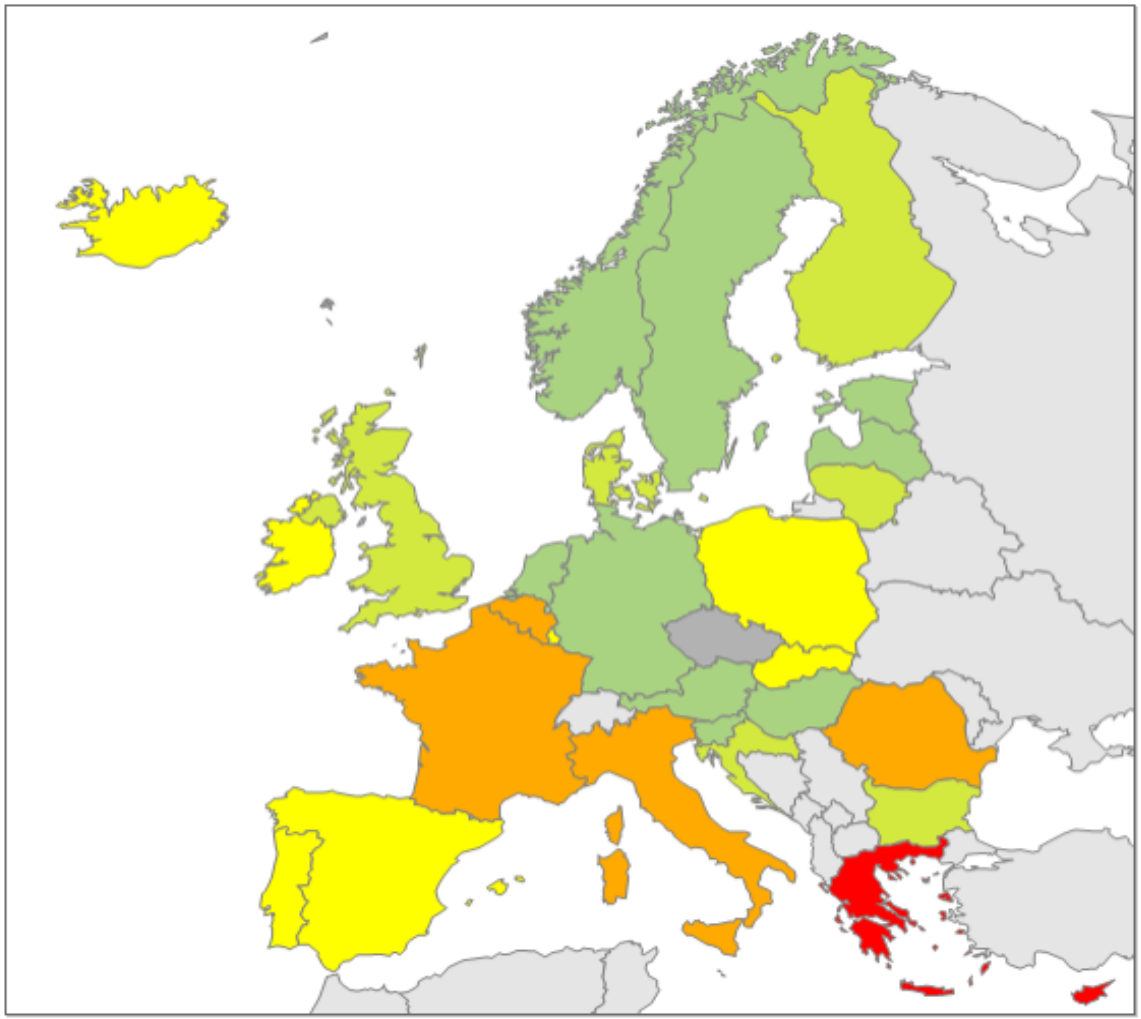


Figura 1. Prevalencia del uso de antibióticos (% de pacientes que recibieron al menos un antibiótico) en los hospitales europeos, según país (adaptado de ECDC PPS 2011-2012) (2)

https://www.aemps.gob.es/publicaciones/publica/plan-estrategico-antibioticos/v2/docs/plan-estrategico-antimicrobianos-AEMPS.pdf

Geographical distribution of the consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2016 - 2016

Consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2016



Liechtenstein	
Luxembourg	
Malta	

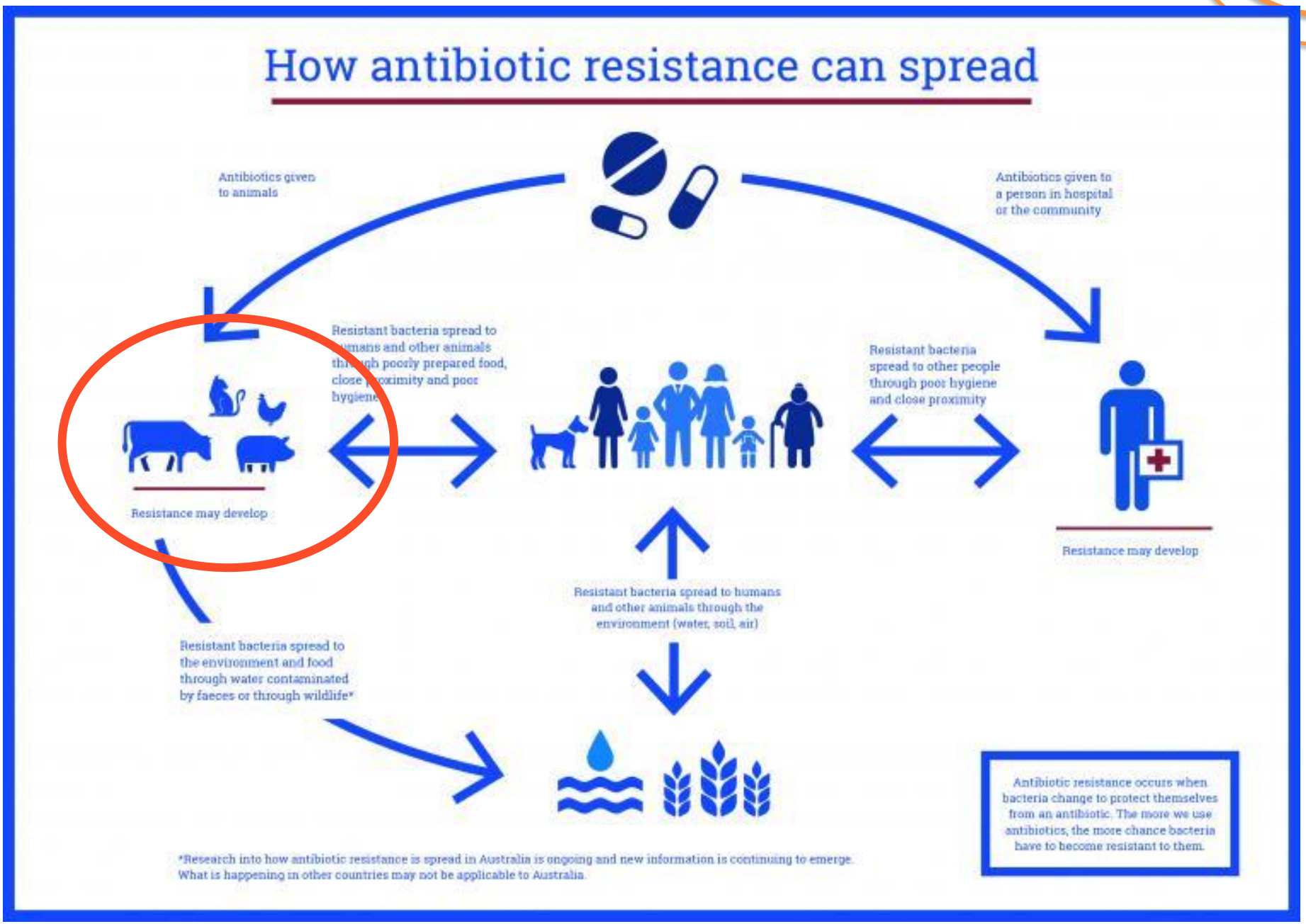
No data reported	
Not included	

DDD per 1000 inhabitants and per day

0	15.609 to < 20.771	25.933 to < 31.094
10.447 to < 15.609	20.771 to < 25.933	31.094 to 36.256

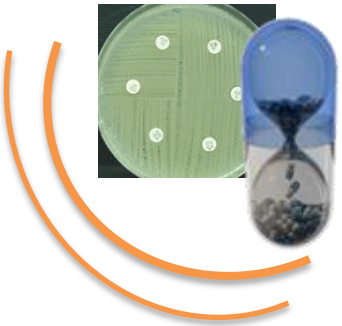
Cyprus, Romania provided only total care data.

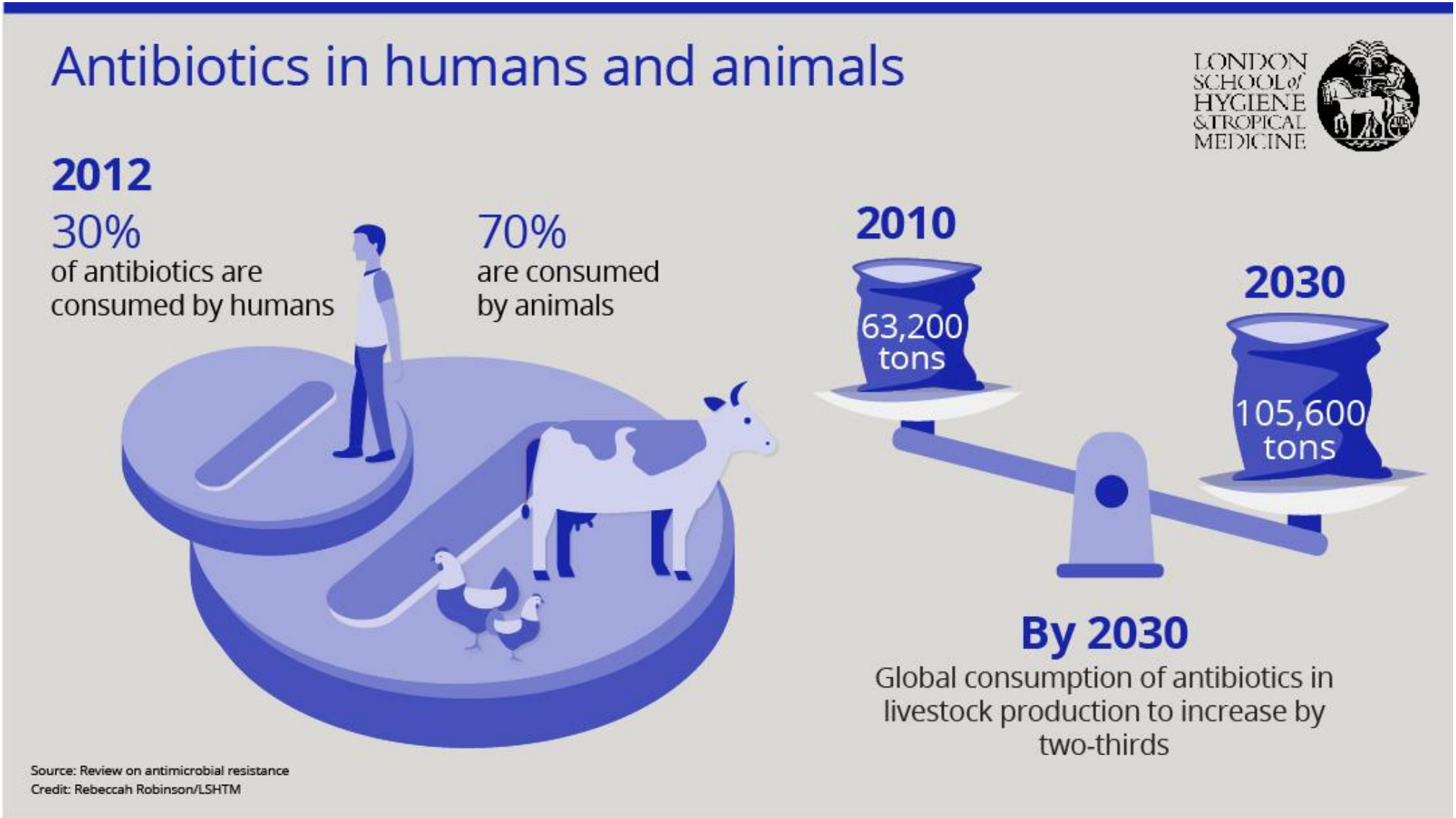
LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL



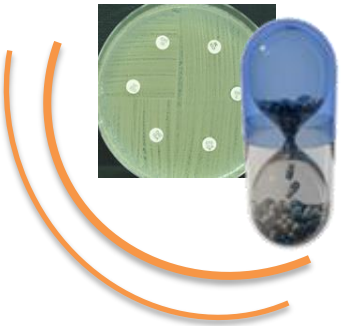
https://www.amr.gov.au/resources/infographic-how-antibiotic-resistance-can-spread

LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL





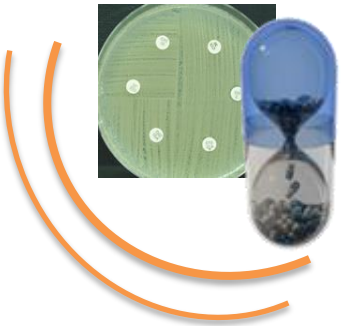
LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL



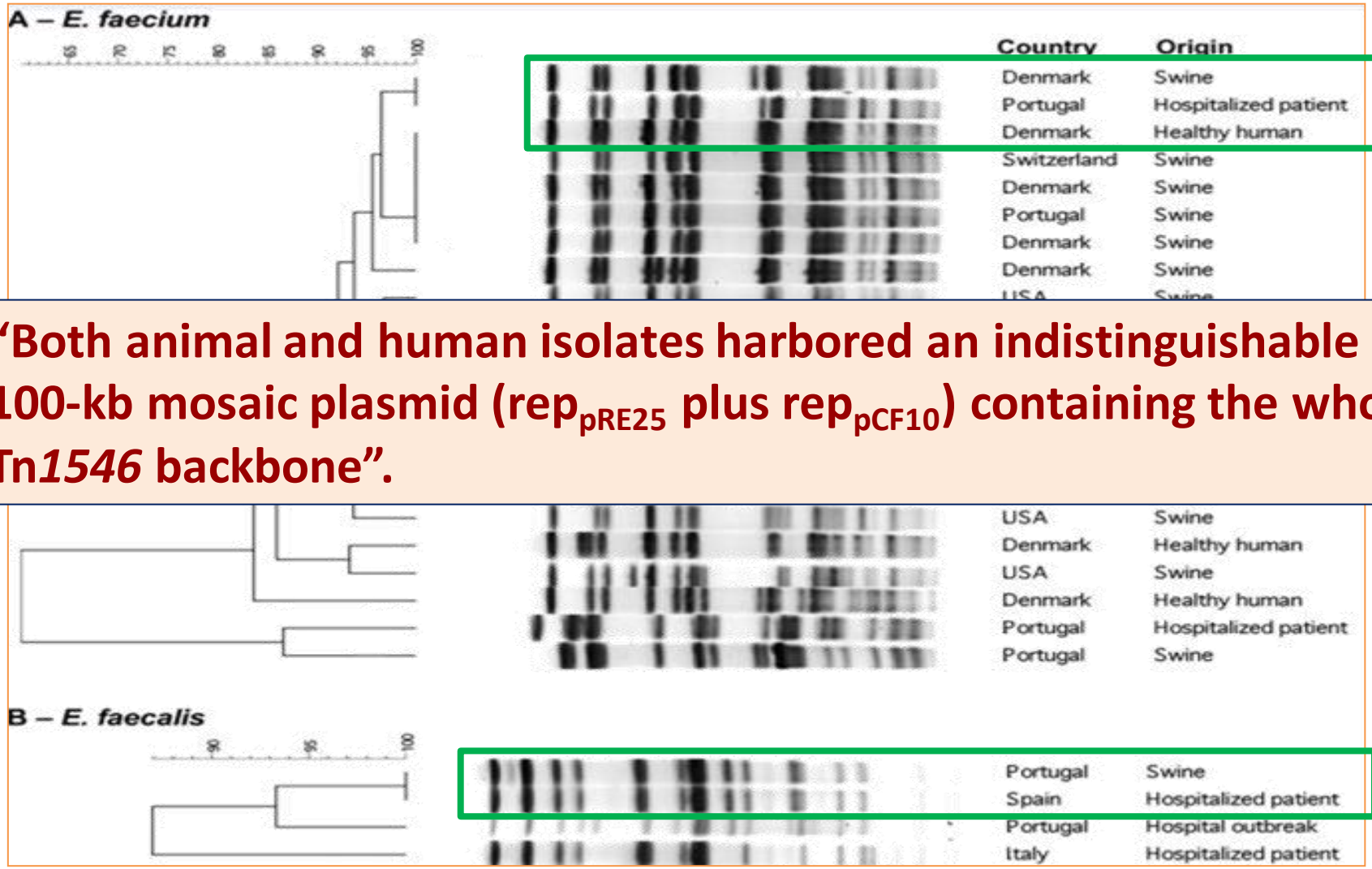
BACTERIAS RESISTENTES

- **Linajes idénticos a los humanos**
- **Presentes en el microbioma animal, la carne, el agua de bebida, las heces…**
- **Enorme potencial de transmisión**

LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL



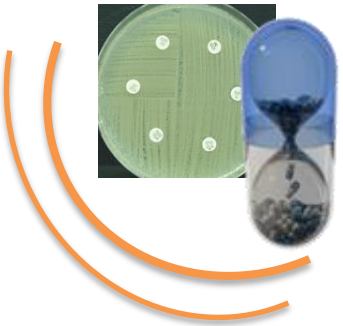
Freitas et al. 2011:
Granjas de cerdos con alto % de *Enterococcus* MDR



"Both animal and human isolates harbored an indistinguishable 100-kb mosaic plasmid (rep_{pRE25} plus rep_{pCF10}) containing the whole Tn*1546* backbone".

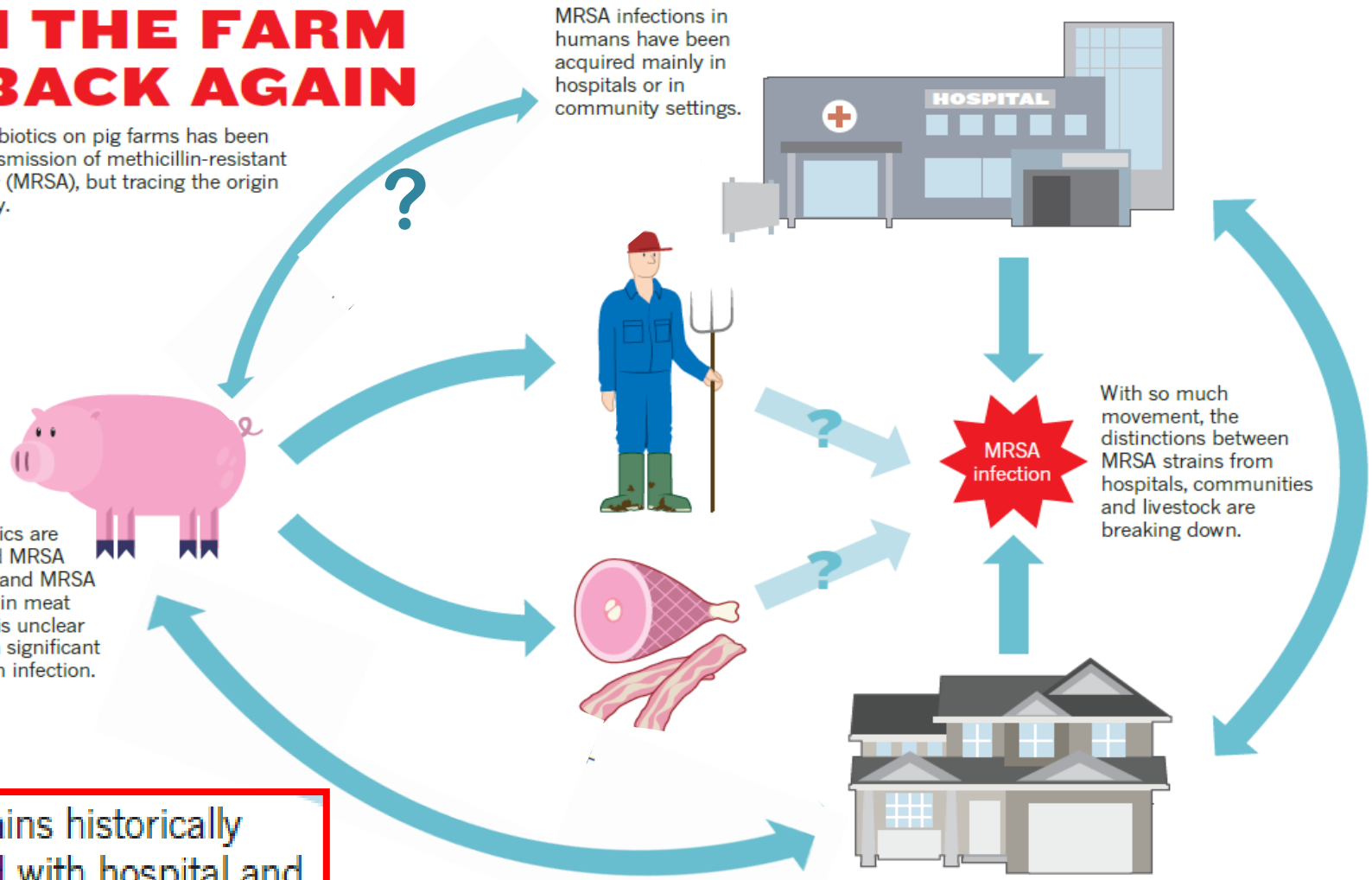
J Clin Microbiol. 2011 Mar; 49(3): 925–931.

LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL



FROM THE FARM AND BACK AGAIN

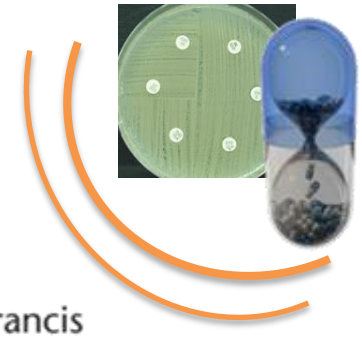
The liberal use of antibiotics on pig farms has been implicated in the transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), but tracing the origin of an infection is tricky.



MRSA strains historically associated with hospital and community infections have also turned up on farms.

Mole (2013) NATURE, 499

LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL



AVIAN PATHOLOGY, 2016
VOL. 45, NO. 4, 501–507
http://dx.doi.org/10.1080/03079457.2016.1168515

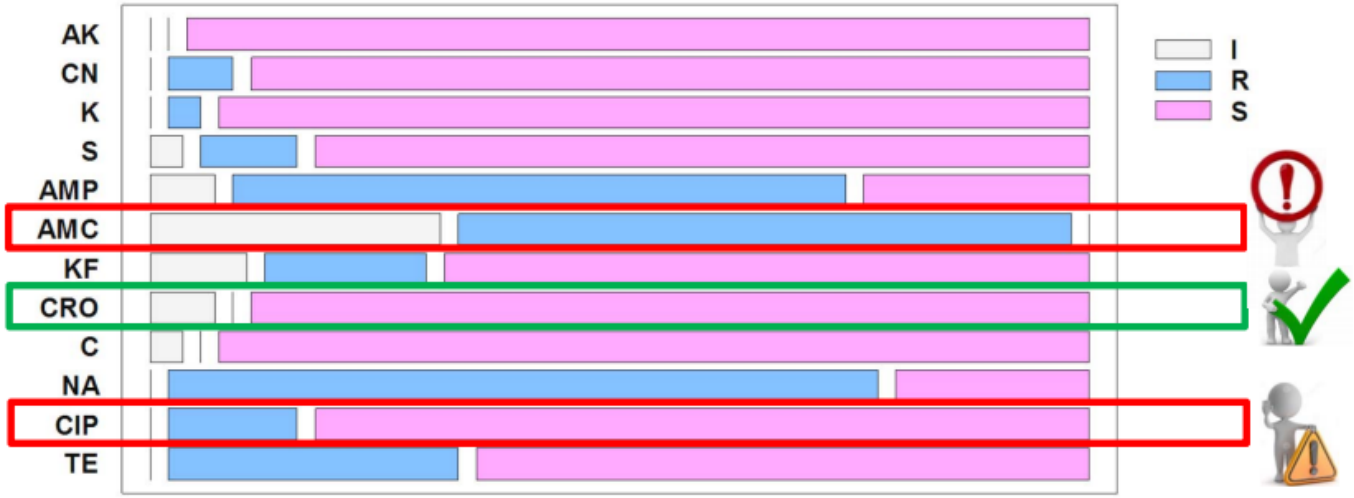
Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE

Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* isolated in newly-hatched chickens and effect of amoxicillin treatment during their growth

Ana Jiménez-Belenguer[a], Eva Doménech[b], Arantxa Villagrá[c], Alejandro Fenollar[d] and Maria Antonia Ferrús[a]

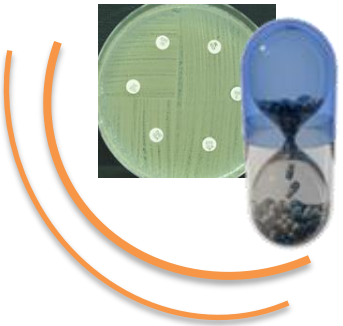
[a]Biotechnology Department. Centro Avanzado de Microbiología de Alimentos, Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain; [b]Institute of Food Engineering for Development (IUIAD), Food Technology Department, Universitat Politécnica de Valencia, Valencia, Spain; [c]Centro de Tecnología Animal CITA-IVIA, Castellon, Spain; [d]Biotechnology Department, Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain



Pollos de 1 día TODOS con resistencia o susceptibilidad reducida a AMC

14,3% de los *E. coli* resistente a CIP: Tratamiento de elección en clínica

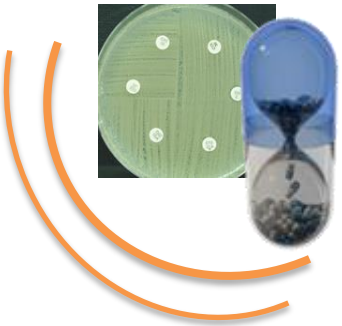
LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL



Sistema de producción	Cepas multirresistentes (% por origen)	Antibióticos								
Domésticos	(4)	AMC						NA		TE
Ecológicos (34,48%)	(13.79)	AMC	AMP	C	CIP			NA		TE
	(3.45)	AMC	AMP	C	CIP		KF	NA	S	TE
	(17.24)	AMC	AMP		CIP	CN		NA		TE

Multirresistencias en *E. coli* aisladas de diferentes sistemas de producción de huevos. AMC: amoxicilina-ácido clavulánico; AMP: ampicilina;C: cloranfenicol; CIP: ciprofloxacino; CN: gentamicina; KF: cefalotina; NA: ácido nalidíxico; S: estreptomicina; TE: tetraciclina

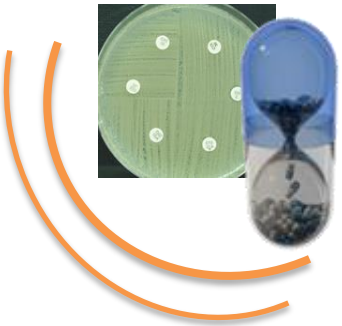
LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL



- **Relación directa entre el tratamiento con CFP tercera gen *in ovo* o en pollos de días para tratar *E. coli* con el aumento de *Salmonella* Hadar R a CFP en humanos (Threlfall et al. 2002. FEMS Microbiol Rev. 26:141-8)**

- **En la U. E. 1.500 muertes y 67.200 días de hospitalización son directamente atribuibles a cepas aviares (Collignon et al., 2013. Emerg Infect Dis, 19:1339)**

LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL



- **Holanda**

  4% de todas las sepsis son por *E. coli* R a cefalosporinas de tercera generación (de Kraker et al. 2011. PLoS Med. 8:e1001104)

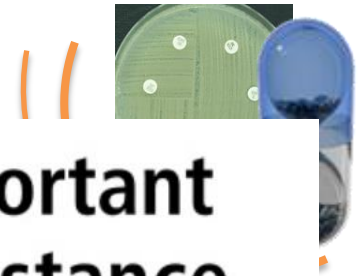
  56% cepas clínicas portan determinantes genéticos indistinguibles de las cepas aviares

RESEARCH

Extended-Spectrum β-Lactamase Genes of *Escherichia coli* in Chicken Meat and Humans, the Netherlands

Ilse Overdevest, Ina Willemsen, Martine Rijnsburger, Andrew Eustace, Li Xu, Peter Hawkey, Max Heck, Paul Savelkoul, Christina Vandenbroucke-Grauls, Kim van der Zwaluw, Xander Huijsdens, and Jan Kluytmans

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 17, No. 7, July 2011



Animal antibiotic use has an early but important impact on the emergence of antibiotic resistance in human commensal bacteria

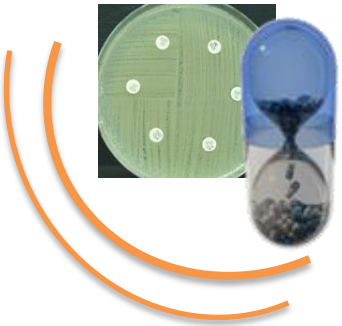
David L. Smith*†, Anthony D. Harris*, Judith A. Johnson‡, Ellen K. Silbergeld*, and J. Glenn Morris, Jr.*

6434–6439 | PNAS | April 30, 2002 | vol. 99 | no. 9

El uso de antibioticos en animales tiene un papel fundamental en la aparición de resistencias en bacterias comensales humanas

El uso de antibióticos en humanos parece ser determinante en la dispersión de esas resistencias en la comunidad y su transferencia a patógenos

LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL



efsa
European Food Safety Authority

About News Discover Science Publications Applications Engage

Home

27 July

Print

SCIENTIFIC REPORT

ecdc EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL

efsa European Food Safety Authority

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

APPROVED: 28 June 2017

doi: 10.2903/j.efsa.2017.4872

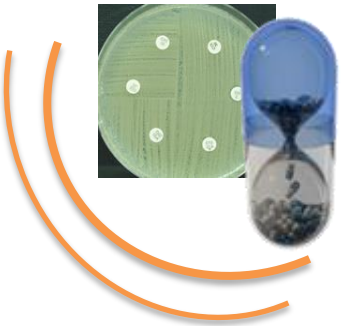
ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals

Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA) Report

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC),
European Food Safety Authority (EFSA) and
European Medicines Agency (EMA)

https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/170727-0

LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL



RESISTENCIAS CRUZADAS + CO-SELECCIÓN

- **Avoparcina ⟷ Enterococos resitentes a la Vancomicina en humanos**
  (Nilsson et al. 2012. Infect Ecol Epidemiol 2: 10.3402/iee.v2i0.16959)

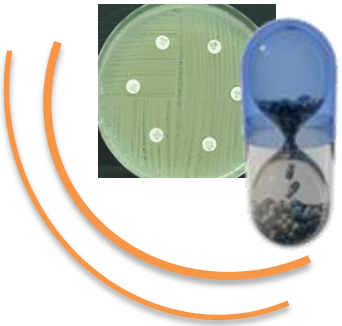
- **En Australia NUNCA se han permitido el uso de fluoroquinolonas en producción animal**

  Ingram *et al*. (2013): 30% de *E. coli* R a fluoroquinolonas, en pollos

  Gen *aac*(b')-Ib-cr: Resistencia cruzada aminoglucósidos-quinolonas

PROHIBIR EL USO DE UN ANTIBIÓTICO NO GARANTIZA QUE DISMINUYAN LAS RESISTENCIAS, ES NECESARIA UNA INTERVENCIÓN MÁS AMPLIA

LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS: FENÓMENO GLOBAL



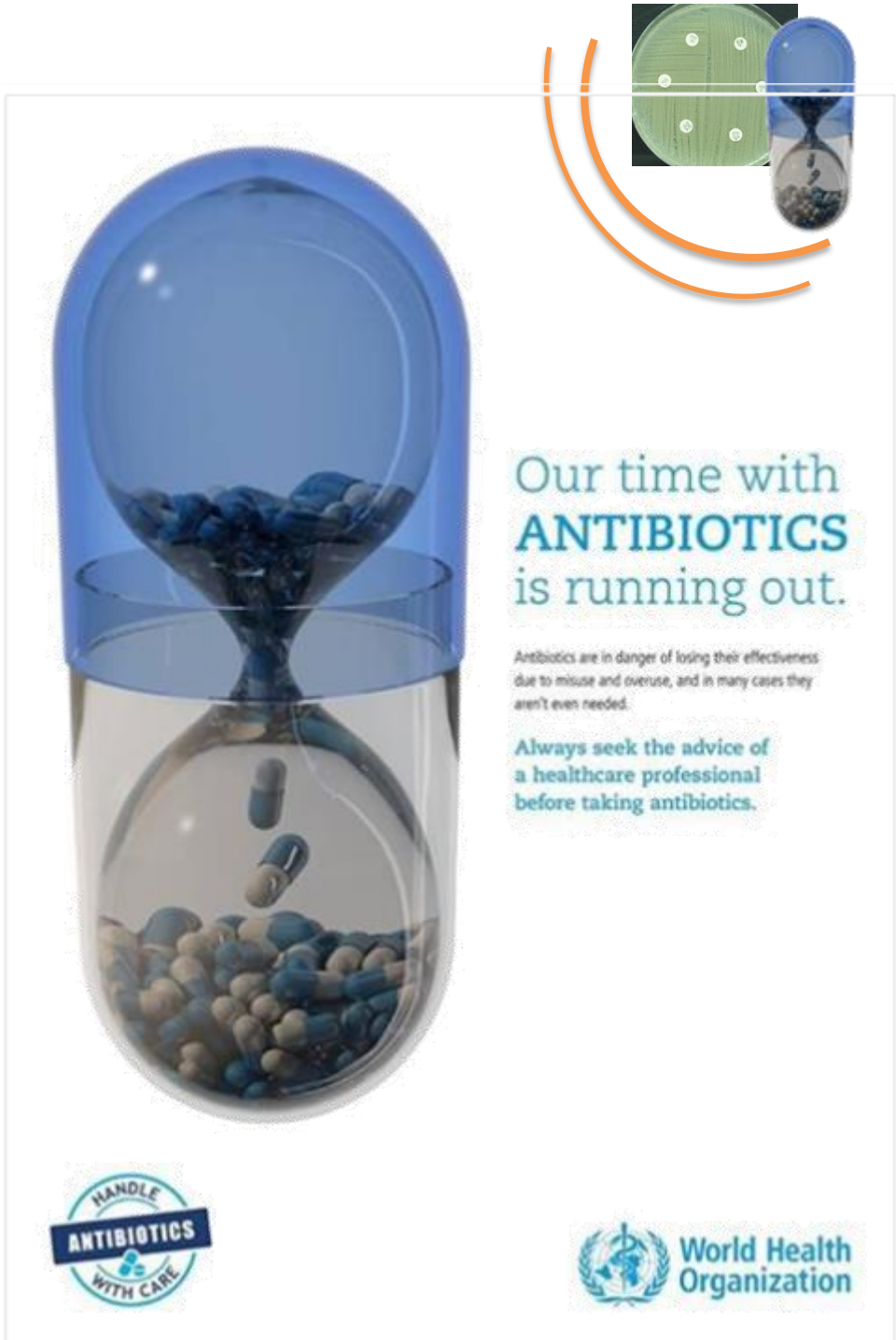
Employment History Bureau County Farmer
Allan Sexton
20 Nov 2012

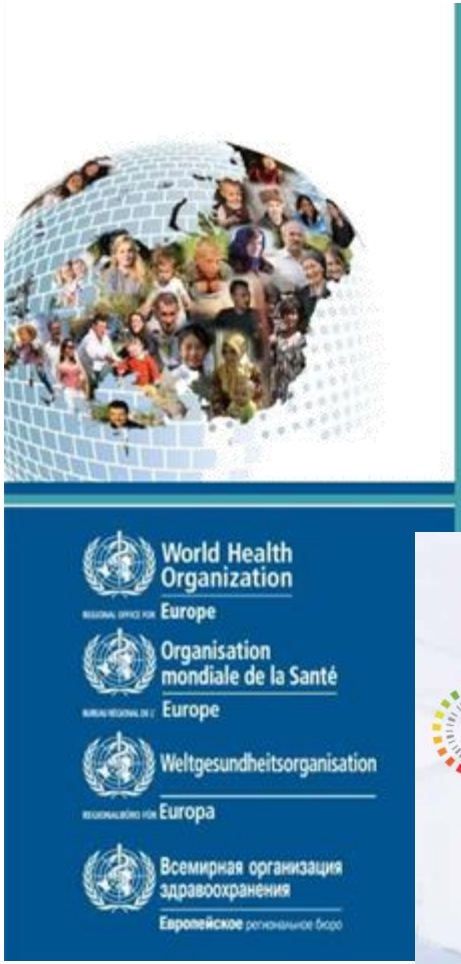
Allan Sexton, a veterinarian and hog farmer from Illinois, traveled to Washington D.C. last May, to advocate for common-sense antibiotic policies.

He put it this way: "If you gave me the assignment to create a superbug, I would do exactly what they do in big feeding lots.“

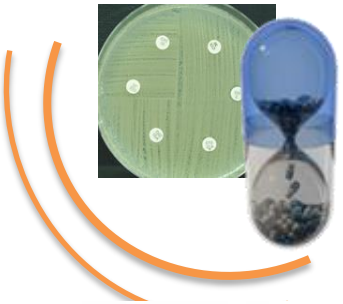
https://www.youtube.com/watch?v=pkbULbFNJ5k&list=PL9910F6A144536118&index=4&feature=plpp_video

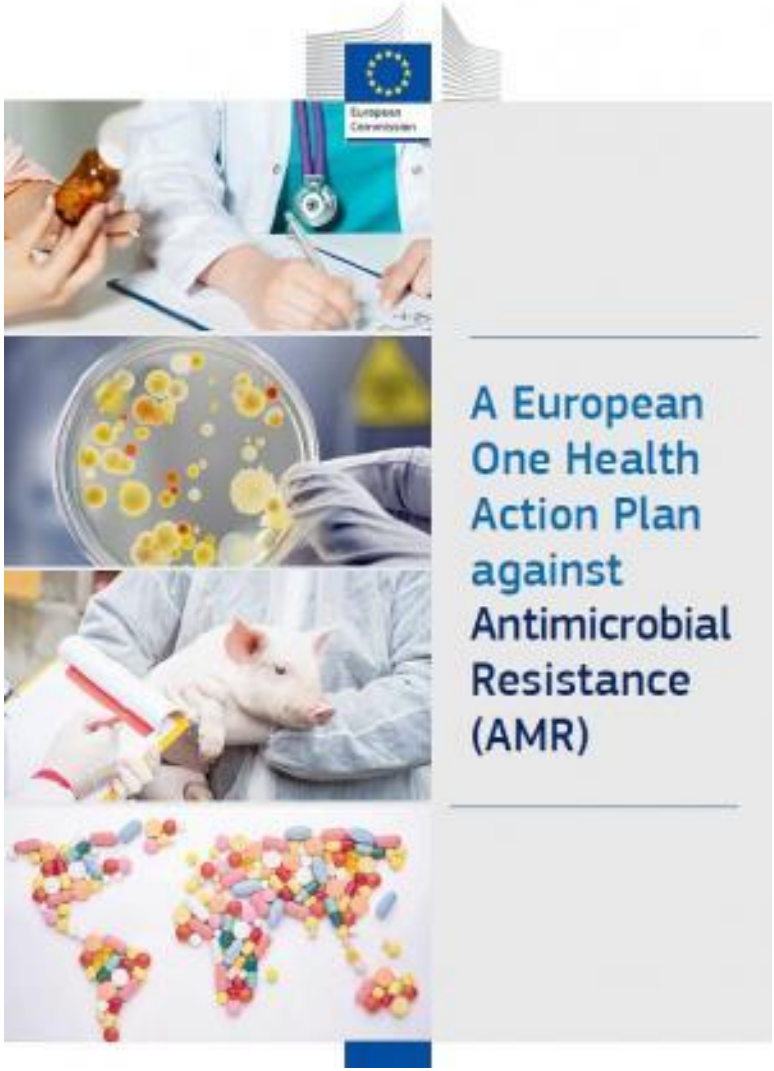
¿QUÉ PODEMOS HACER?



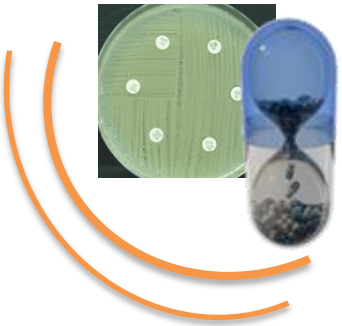

Global action plan to combat antimicrobial resistance (AMR)
Challenges on the global and regional levels
World Health Organization
Europe
Organisation mondiale de la Santé
Europe
Weltgesundheitsorganisation
Europa
Всемирная организация здравоохранения
Европейское

Plan Nacional
Resistencia
Antibióticos
Plan estratégico
y de acción para reducir
el riesgo de selección
y diseminación
de la resistencia
a los antibióticos
AEMPS
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS
Y PRODUCTOS SANITARIOS
GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD




A European
One Health
Action Plan
against
Antimicrobial
Resistance
(AMR)

¿QUÉ PODEMOS HACER?



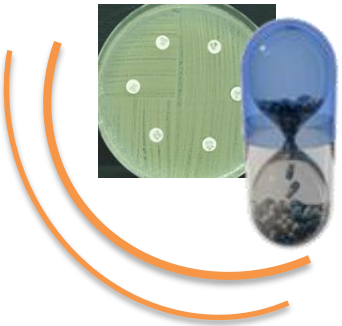
- **VIGILANCIA DE LAS RESISTENCIAS EN EL AMBIENTE:**

  - **Residuos de antibióticos**
  - **Genes de resistencia en el ambiente**

    Bacterias resistentes "seleccionadas" (indicadores)

    Detección directa de los genes (mPCR, NGS)

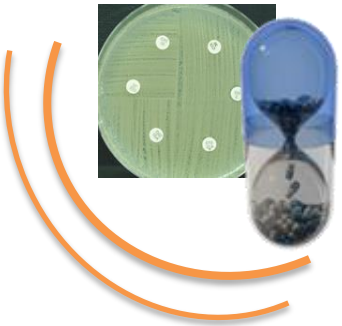
¿QUÉ PODEMOS HACER?



- **USO RACIONAL DE LOS ANTIBIÓTICOS**

El factor más importante: Disminución paulatina en la comunidad

¿QUÉ PODEMOS HACER?

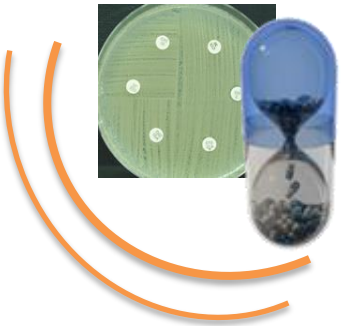


➢ NUEVOS ANTIBIÓTICOS :

Técnicas de secuenciación masiva: Nuevos mecanismos celulares diana

Nuevas moléculas con mecanismos no presentes en la naturaleza (vía Sec, citocromos..) ⟹ No ARG

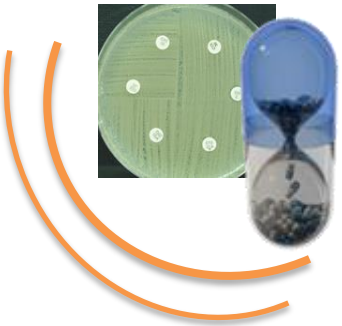
¿QUÉ PODEMOS HACER?



- **NUEVAS ESTRATEGIAS:**

- **ENZIBIÓTICOS**
- **PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS (defensinas)**
- **NANOPARTÍCULAS**
- **TERAPIA CON BACTERIOFAGOS**
- **INHIBIDORES DE LA FORMACIÓN DE BIOFILMS**

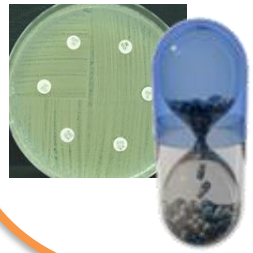
¿QUÉ PODEMOS HACER?



Jun 29, 2017
"It's not too late to turn the tide on antimicrobial

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN!

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA



RESISTENCIAS ANTIMICROBIANAS: MECANISMOS DE APARICIÓN E IMPACTO EN LA SALUD.

MADRID
3 y 4 OCTUBRE 2018
LV SYMPOSIUM CIENTÍFICO DE AVICULTURA

Prof. Mª Antonia Ferrús Pérez
Depto. de Biotecnología
Centro Avanzado de Microbiología de Alimentos
Universitat Politècnica de València