



UNIVERSIDAD
DE LA RIOJA

Globalización de la Resistencia a los Antimicrobianos Transferencia en los ecosistemas humano, animal y el medio ambiente



Carmen Torres
Universidad de La Rioja
18 Noviembre 2013



The evolving threat of antimicrobial resistance

Options for action



EUROPEAN COMMISSION

Brussels, 15.11.2011

COMMUNICATION FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL

Action plan against the rising threats from Antimicrobial Resistance



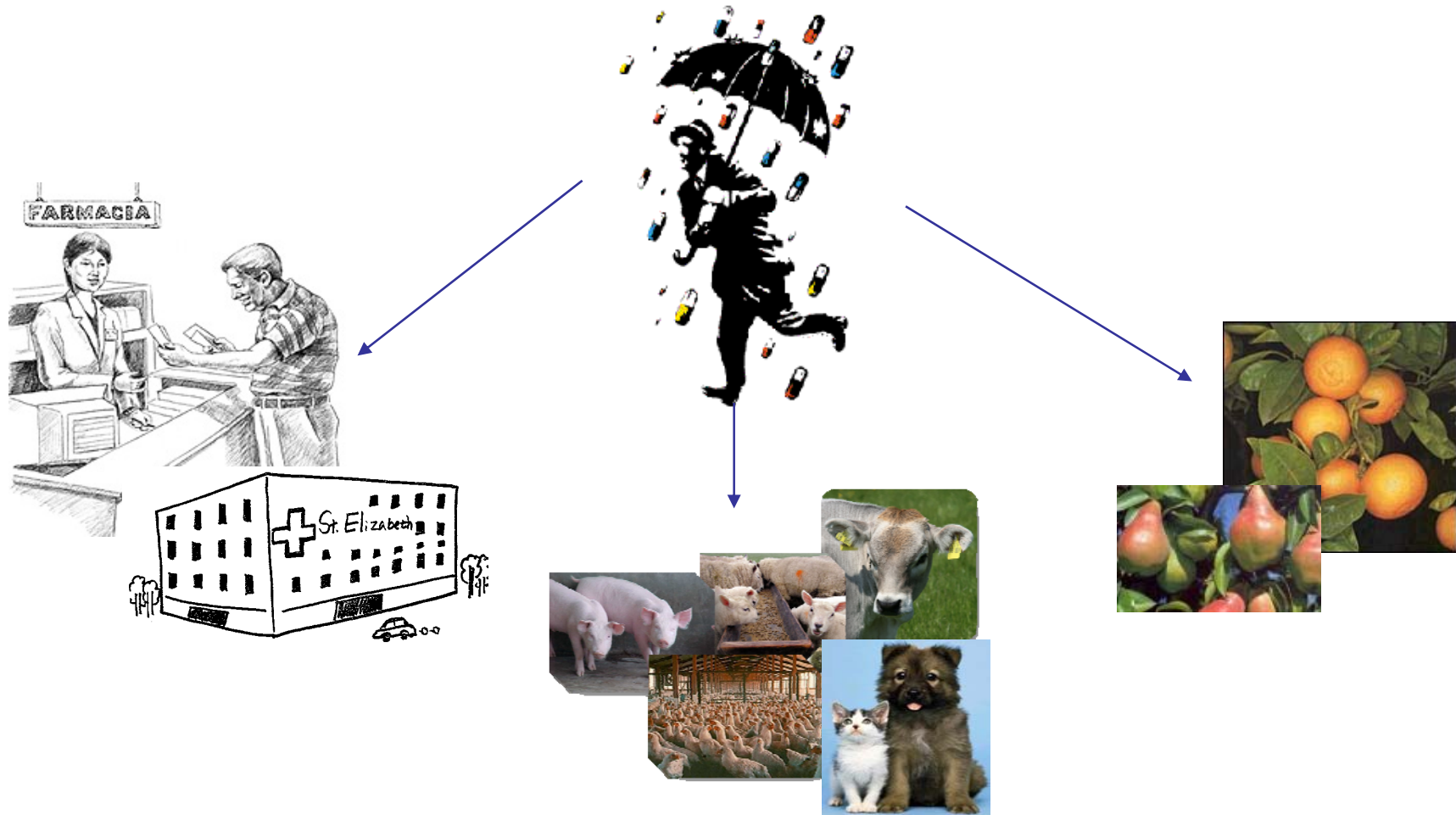
Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance

Recommendations for future collaboration between the U.S. and EU



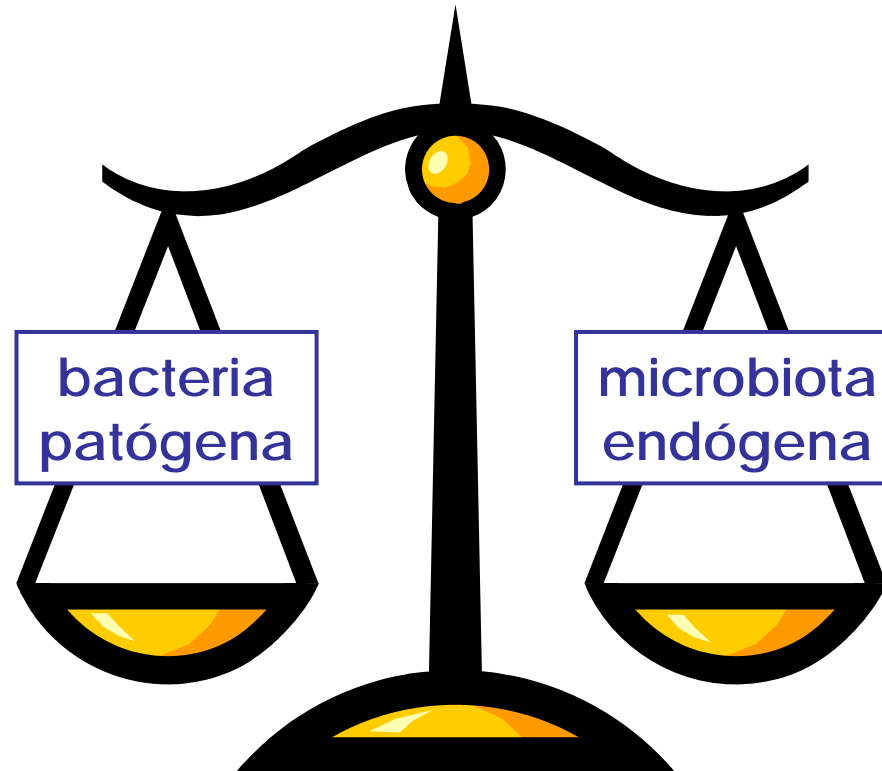
2011

La resistencia es la respuesta evolutiva al uso intensivo y continuado de los antibióticos

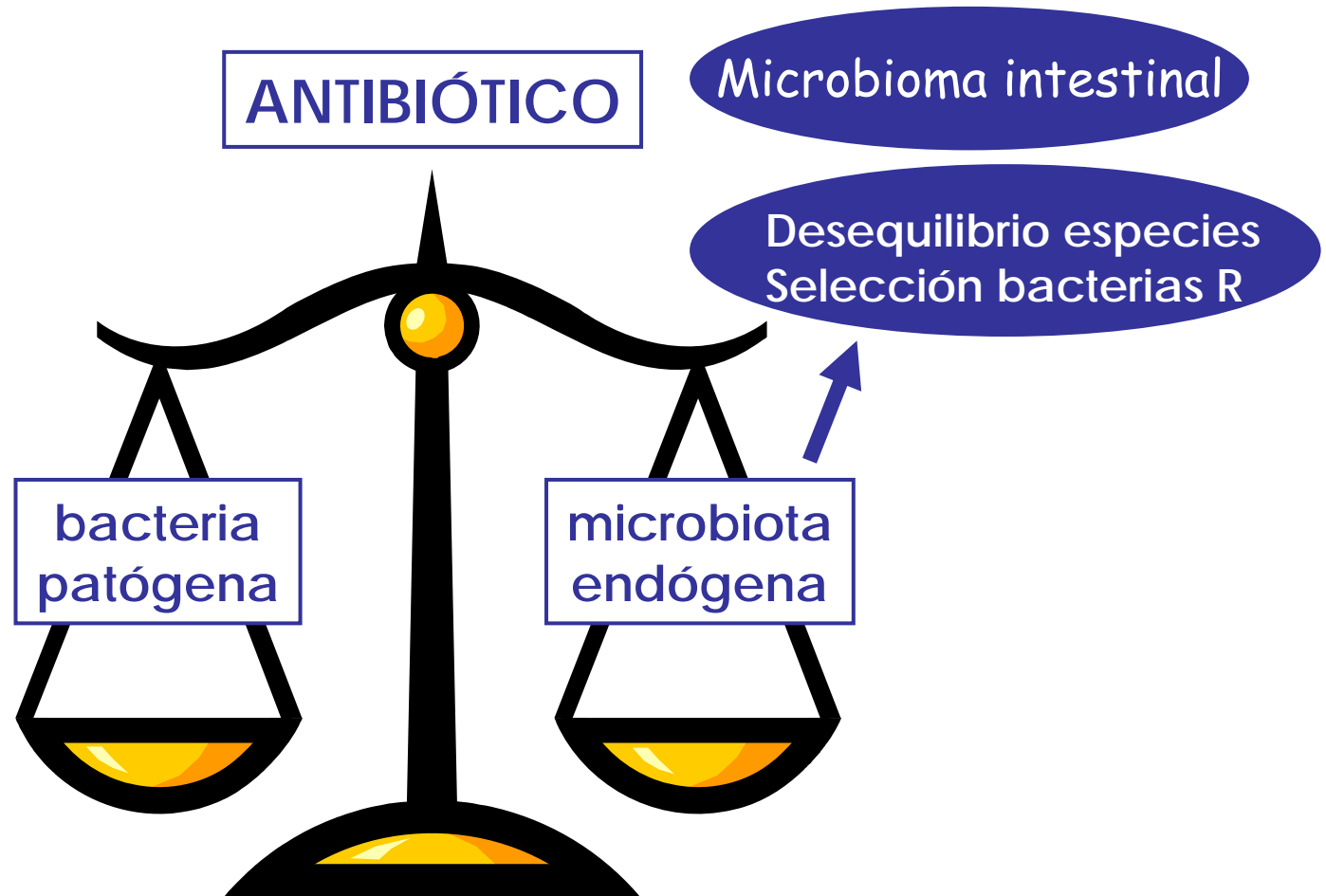


Efecto de los antibióticos

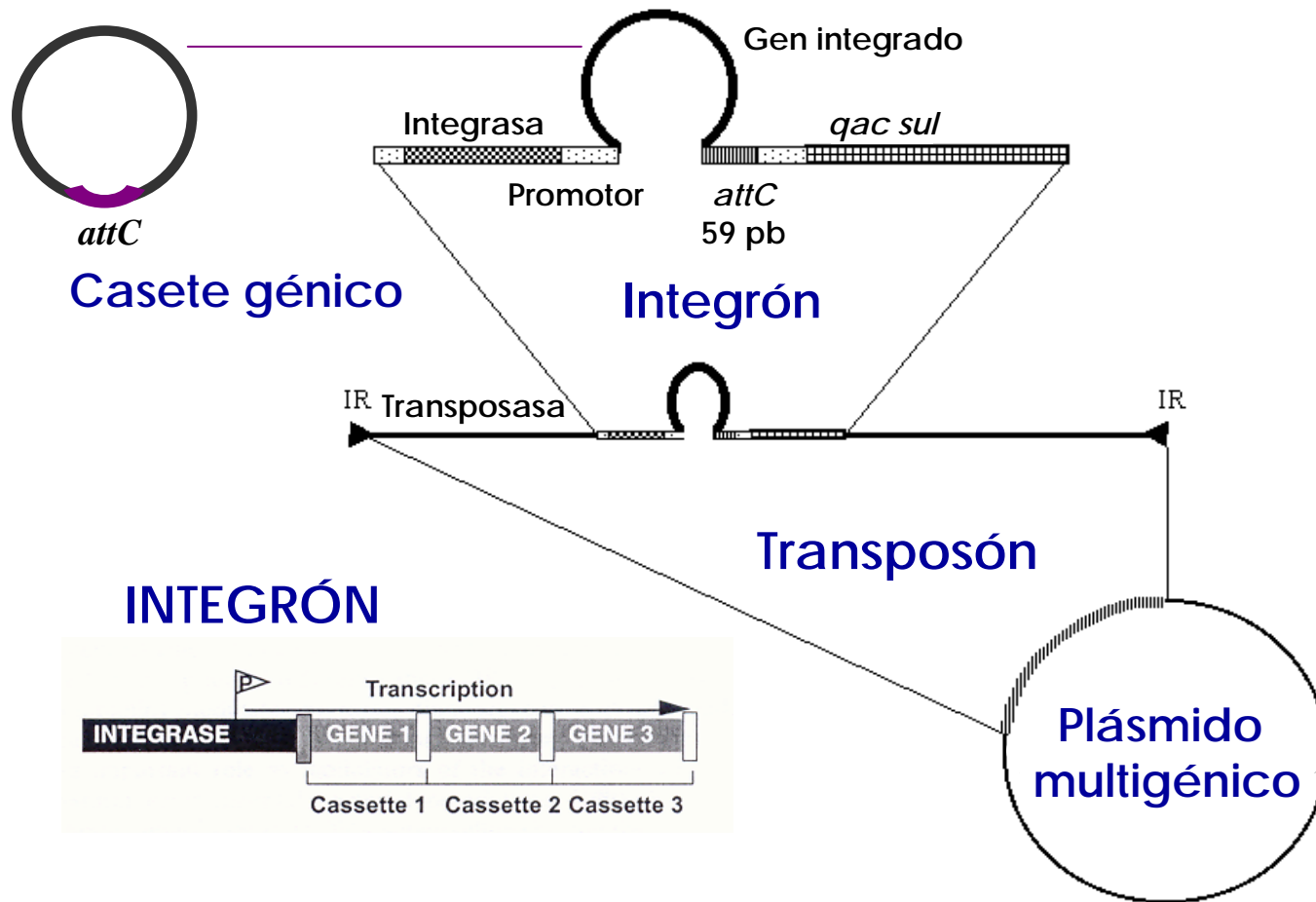
ANTIBIÓTICO



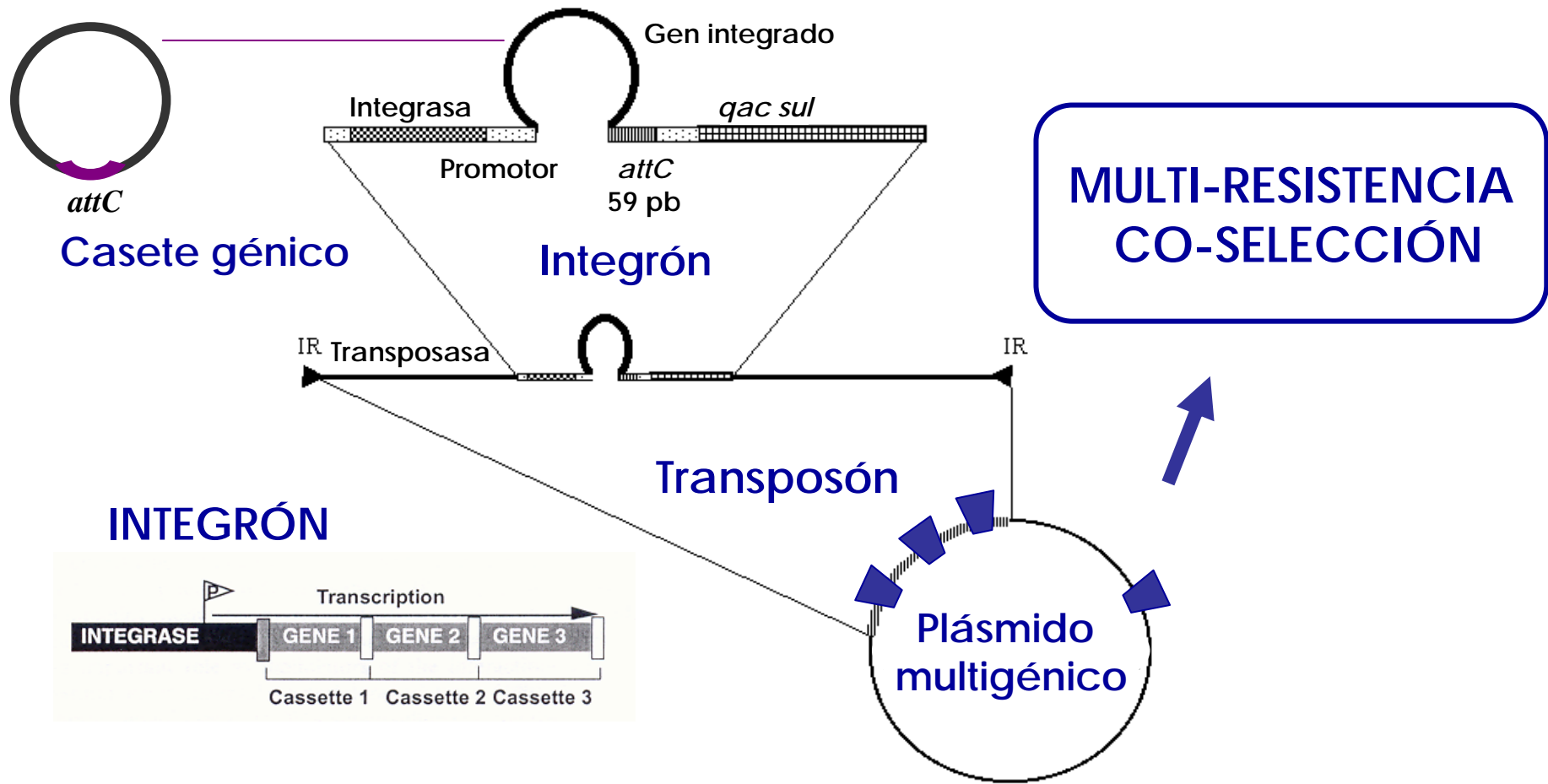
Efecto de los antibióticos



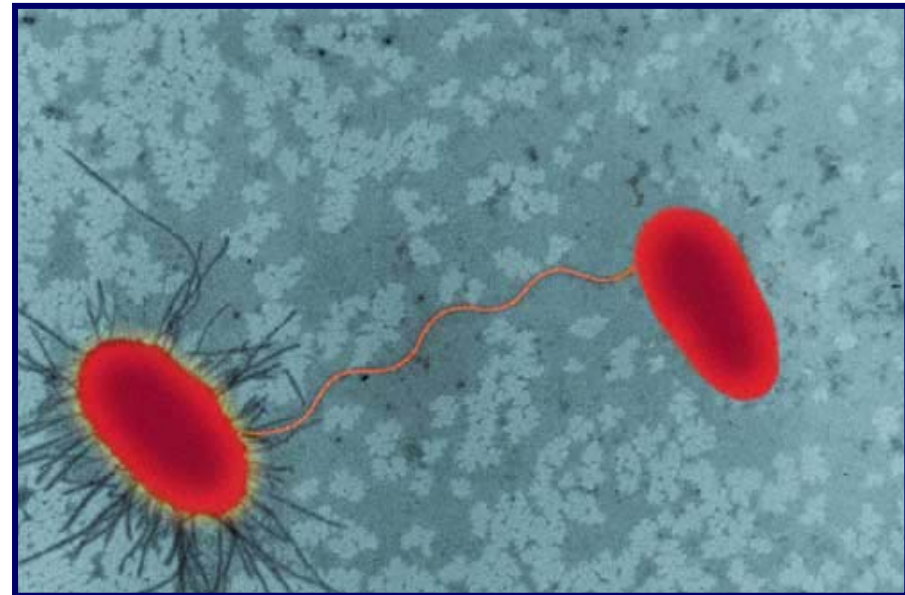
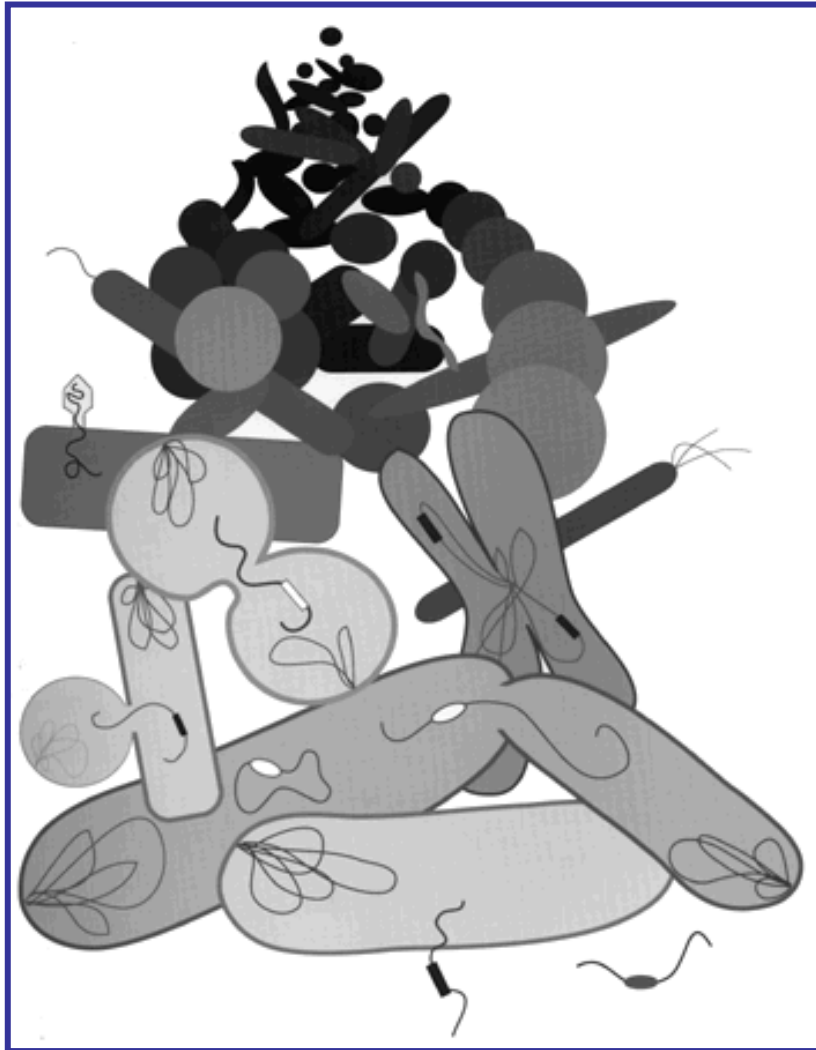
Plataformas genéticas de adquisición y movilización de genes de resistencia



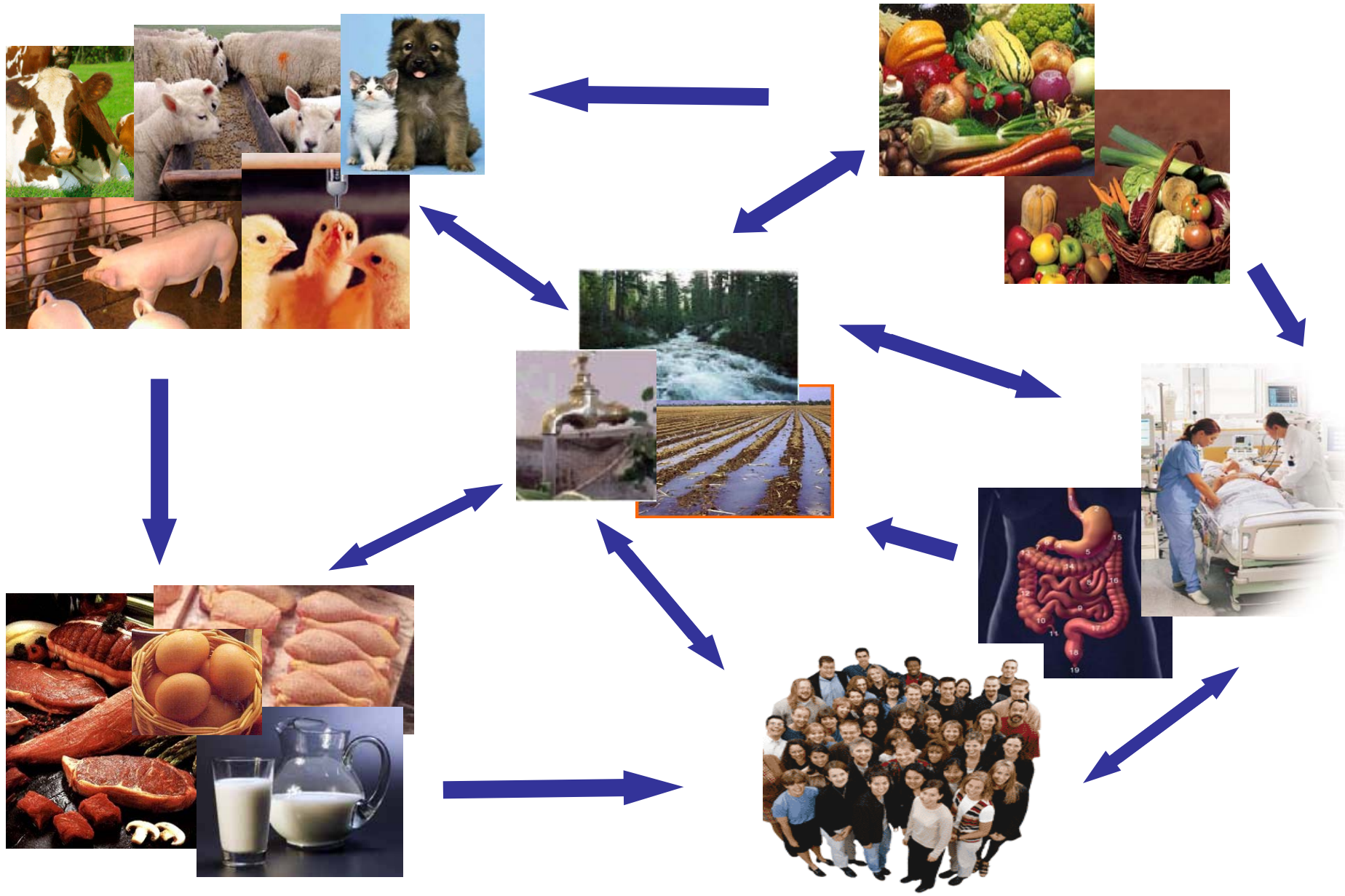
Plataformas genéticas de adquisición y movilización de genes de resistencia



Transferencia de genes de resistencia



Diseminación de la resistencia



Diseminación de bacterias resistentes a antibióticos
en diferentes ecosistemas
Algunos aspectos de preocupación

- *Escherichia coli* productor de BLEES
- SARM

- *Enterococcus* resistente a vancomicina
- Carbapenemasas en Enterobacterias
- Resistencia a FQ, Ags, TET....
- Integrones, plásmidos
- etc

**Assessment of the Public Health significance of meticillin resistant
Staphylococcus aureus (MRSA) in animals and foods¹**

Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards

(Question No EFSA-Q-2008-300)

Adopted on 5 March 2009

SCIENTIFIC OPINION

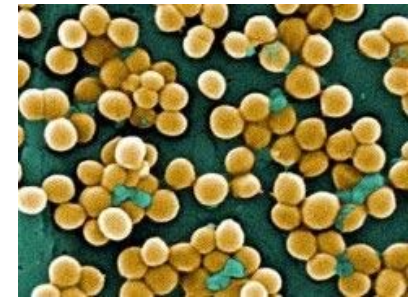
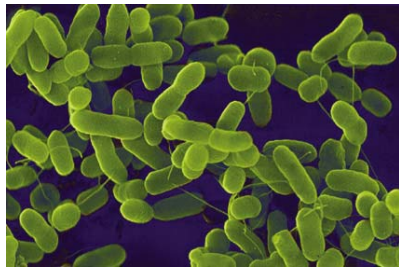
**Scientific Opinion on the public health risks of bacterial strains producing
extended-spectrum β -lactamases and/or AmpC β -lactamases in food and
food-producing animals¹**

EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ)^{2, 3}

European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy

Transferencia de bacterias-R entre diferentes ecosistemas

E. coli y *S. aureus*
Microbiota de personas y animales sanos
Patógenos oportunistas



E. coli con
BLEEs

SARM

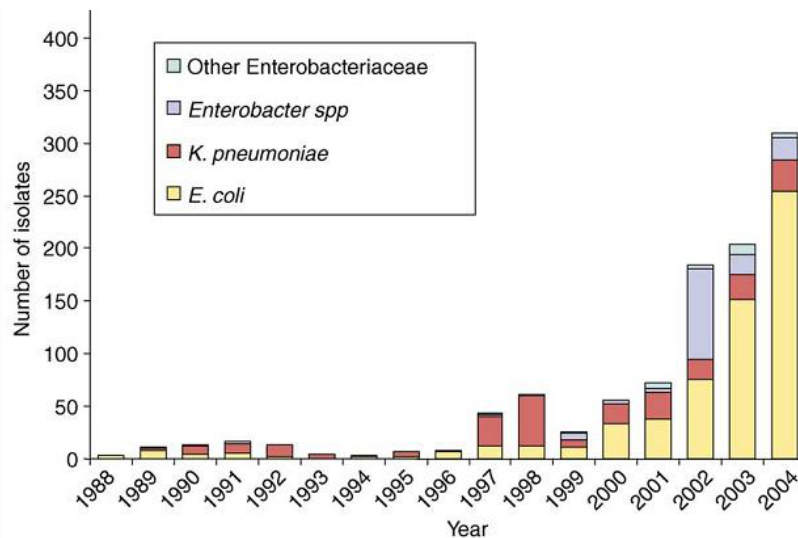
E. coli productor de BLEE

Con frecuencia multi-resistencia

Importante problema clínico



Evolución de BLEEs (HRyC)

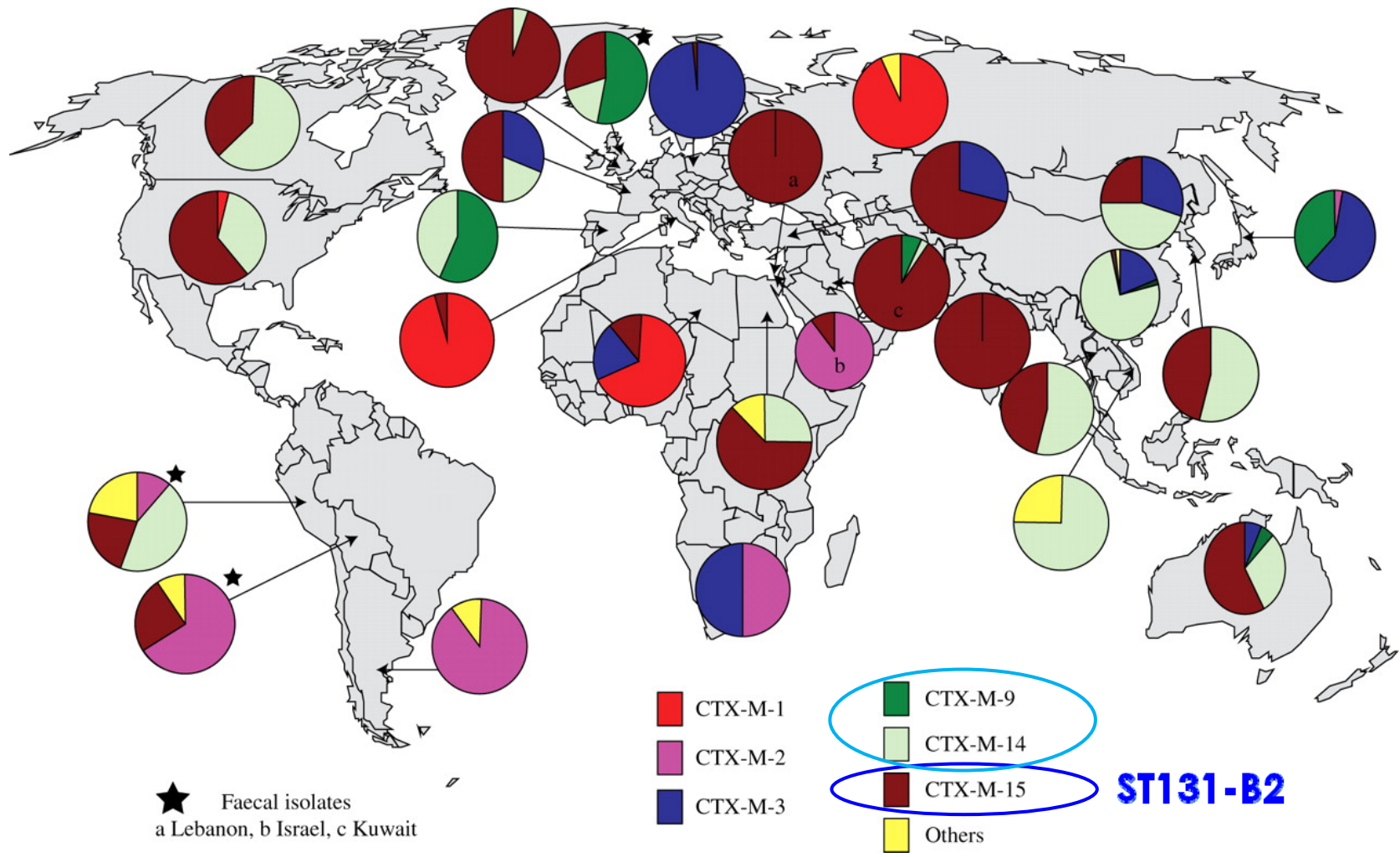


Cantón & Coque, COM, 2006

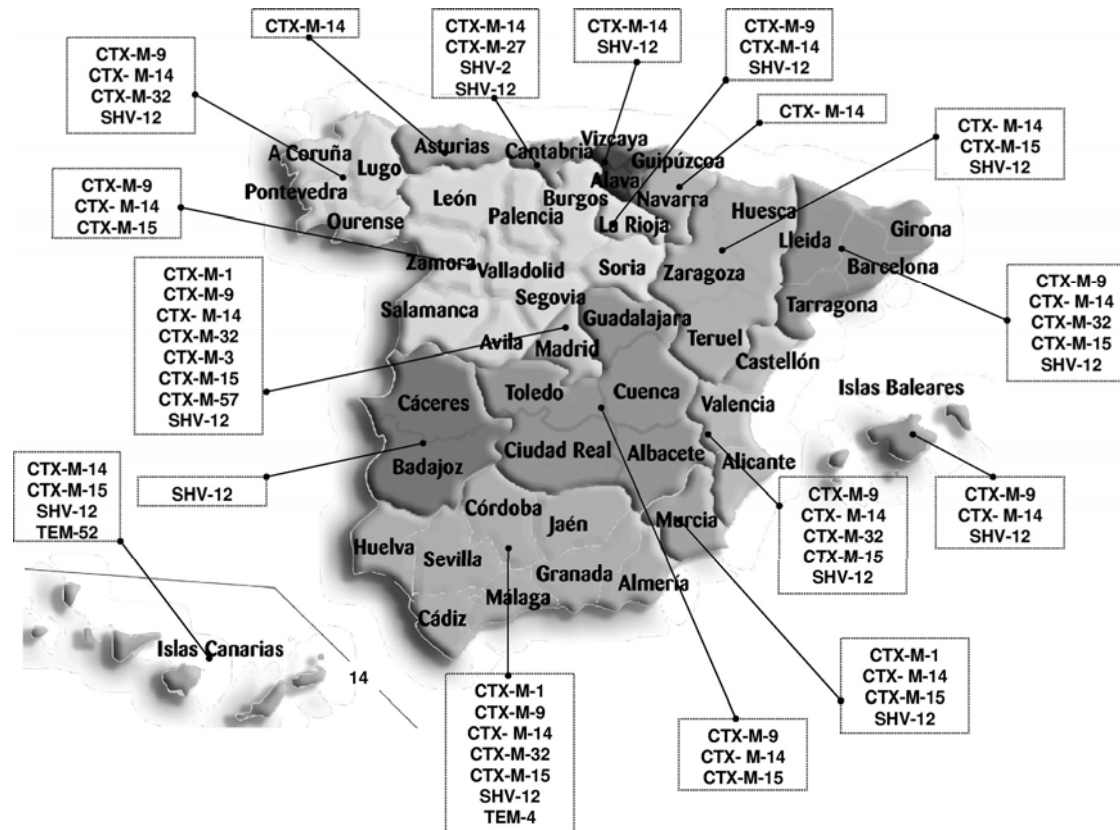
Emergencia de
BLEEs tipo CTX-M

Última década
E. coli

Diseminación de beta-lactamasas CTX-M A nivel hospitalario



Distribución *E. coli* BLEE+ Estudio multicentrico (Díaz *et al.*, JCM 2010)



2006
44 hospitales

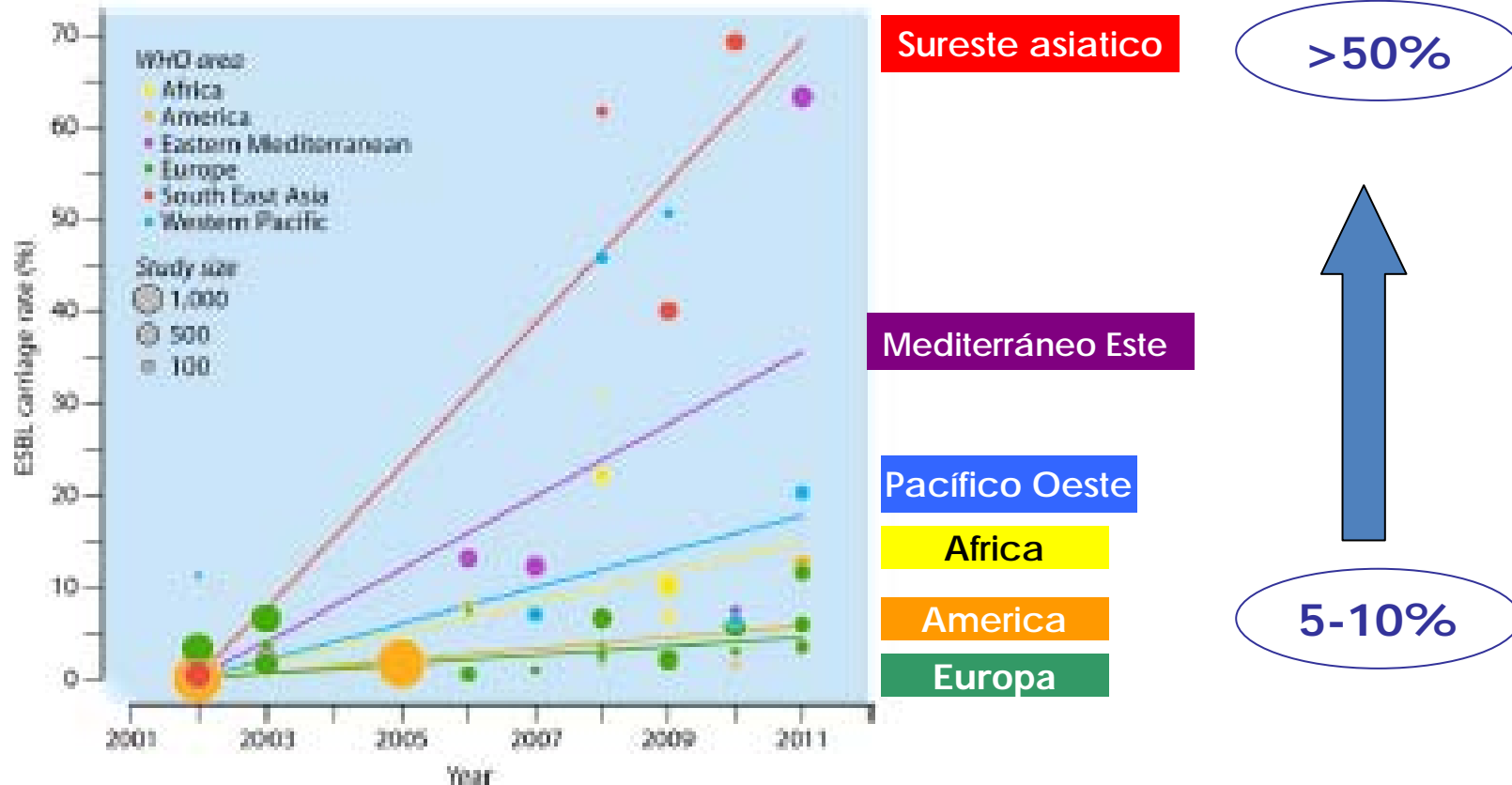
BLEEs mayoritarias:

CTX-M-14:	47%
SHV-12:	27%
CTX-M-15:	14%
CTX-M-9:	8%

E. coli-BLEE+
Multicentrico bacteriemias origen urinario
CTX-M-15 >50% Merino *et al.*, SEIMC-2013

Trends in Human Fecal Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamases in the Community: Toward the Globalization of CTX-M

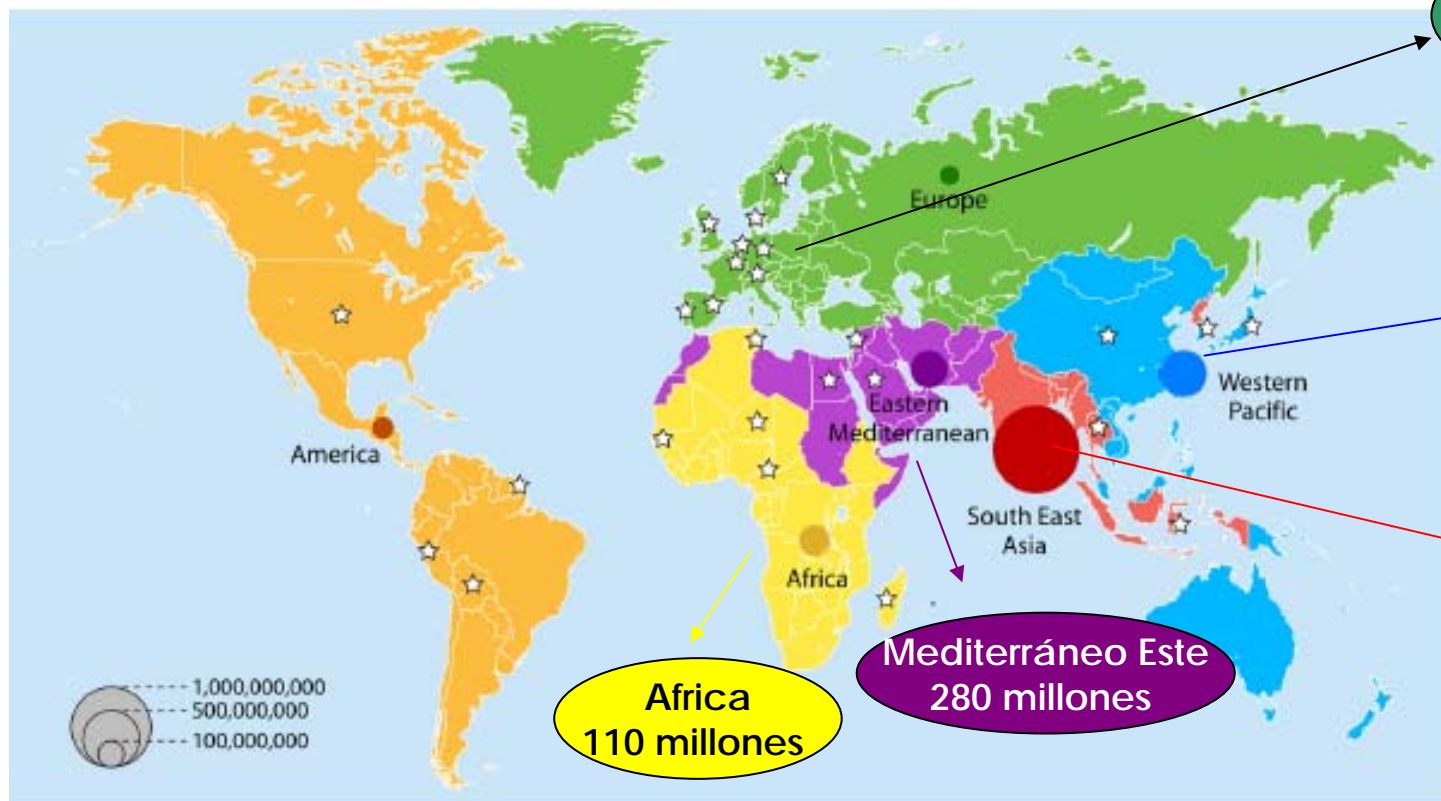
Paul-Louis Woerther,^a Charles Burdet,^{b,c} Elisabeth Chachaty,^a Antoine Andremont^b



Prevalencia de portador fecal de ESBL en la comunidad a lo largo de una década (regiones geográficas OMS)

Trends in Human Fecal Carriage of Extended-Spectrum β -Lactamases in the Community: Toward the Globalization of CTX-M

Paul-Louis Woerther,^a Charles Burdet,^{b,c} Elisabeth Chachaty,^a Antoine Andremont^b



Europa
35 millones

Pacífico Oeste
280 millones

Sureste Asiático
1000 millones

Africa
110 millones

Mediterráneo Este
280 millones

Estimación del Número portadores fecales de ESBL-E en la Comunidad en 2010 (agrupamiento geográfico, OMS)



Primera descripción de BLEEs en animales-consumo

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, June 2003, p. 2056–2058
0066-4804/03/\$08.00+0 DOI: 10.1128/AAC.47.6.2056–2058.2003
Copyright © 2003, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 47, No. 6

Detection of CMY-2, CTX-M-14, and SHV-12 β -Lactamases in
Escherichia coli Fecal-Sample Isolates from Healthy Chickens

Laura Briñas,¹ Miguel Angel Moreno,² Myriam Zarazaga,¹ Concepción Porrero,²
Yolanda Sáenz,¹ María García,² Lucas Dominguez,² and Carmen Torres^{1*}



2000–2001
CTX-M-14, SHV-12
Pollos (matadero)
España

E. coli BLEE+

Animales-consumo y alimentos España y Portugal

26%



SHV-12

CTX-M-1, 9, 14



25%



CTX-M-1



>50%



CTX-M-14,

CTX-M-9, SHV-12, TEM-52

25% (derivados pollo)



CTX-M-14, SHV-12

CTX-M-1, 9, TEM-52

42%



TEM-52

CTX-M-14, 32

5%



CTX-M-14

TEM-52

E. coli BLEE+ - Animales de consumo/alimentos

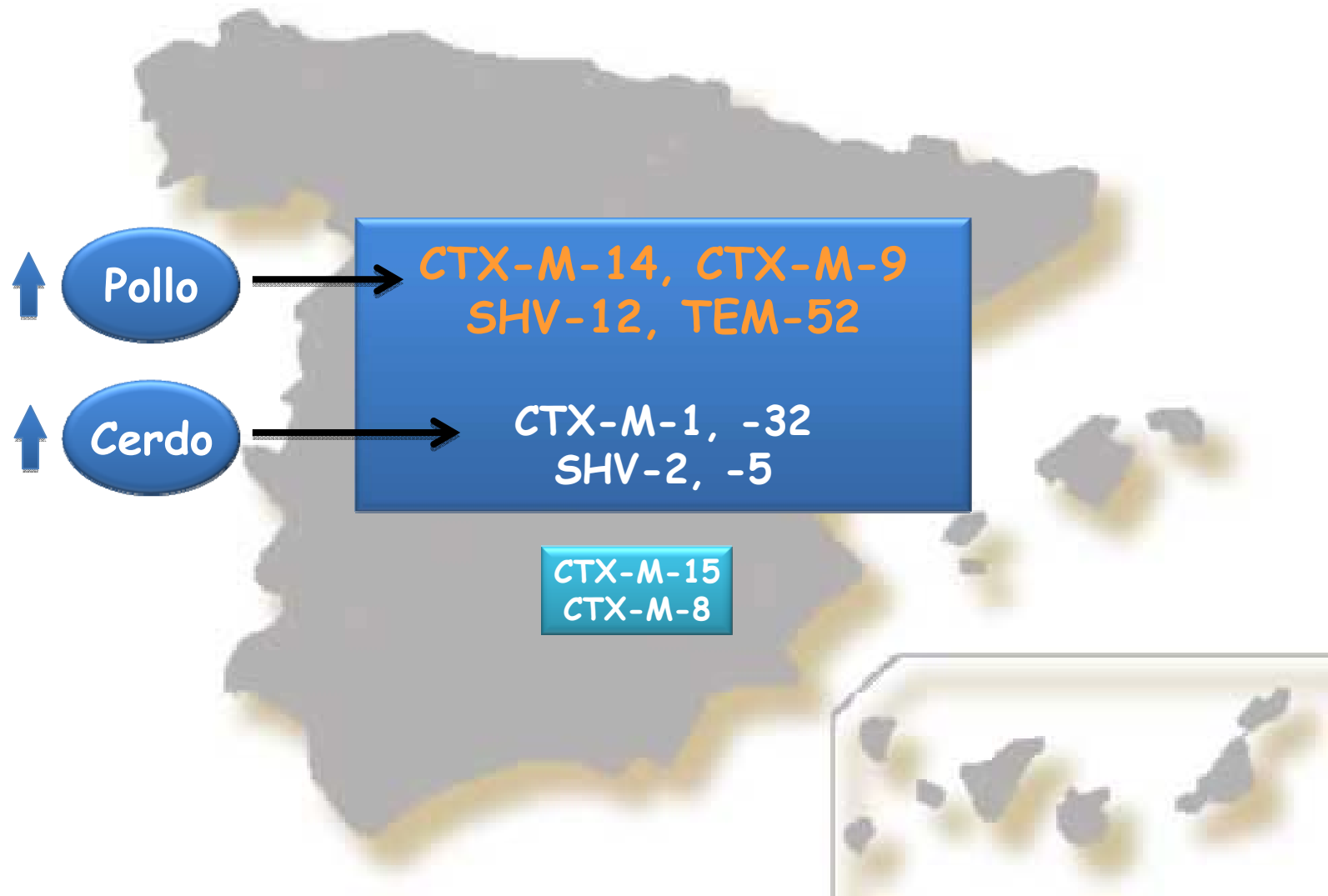
ALIMENTOS
71%
Ojer-Usoz, 2013

GRANJAS
100% pollos
80% cerdos
20% conejos
Mesa *et al.*, 2006
Blanc *et al.*, 2006

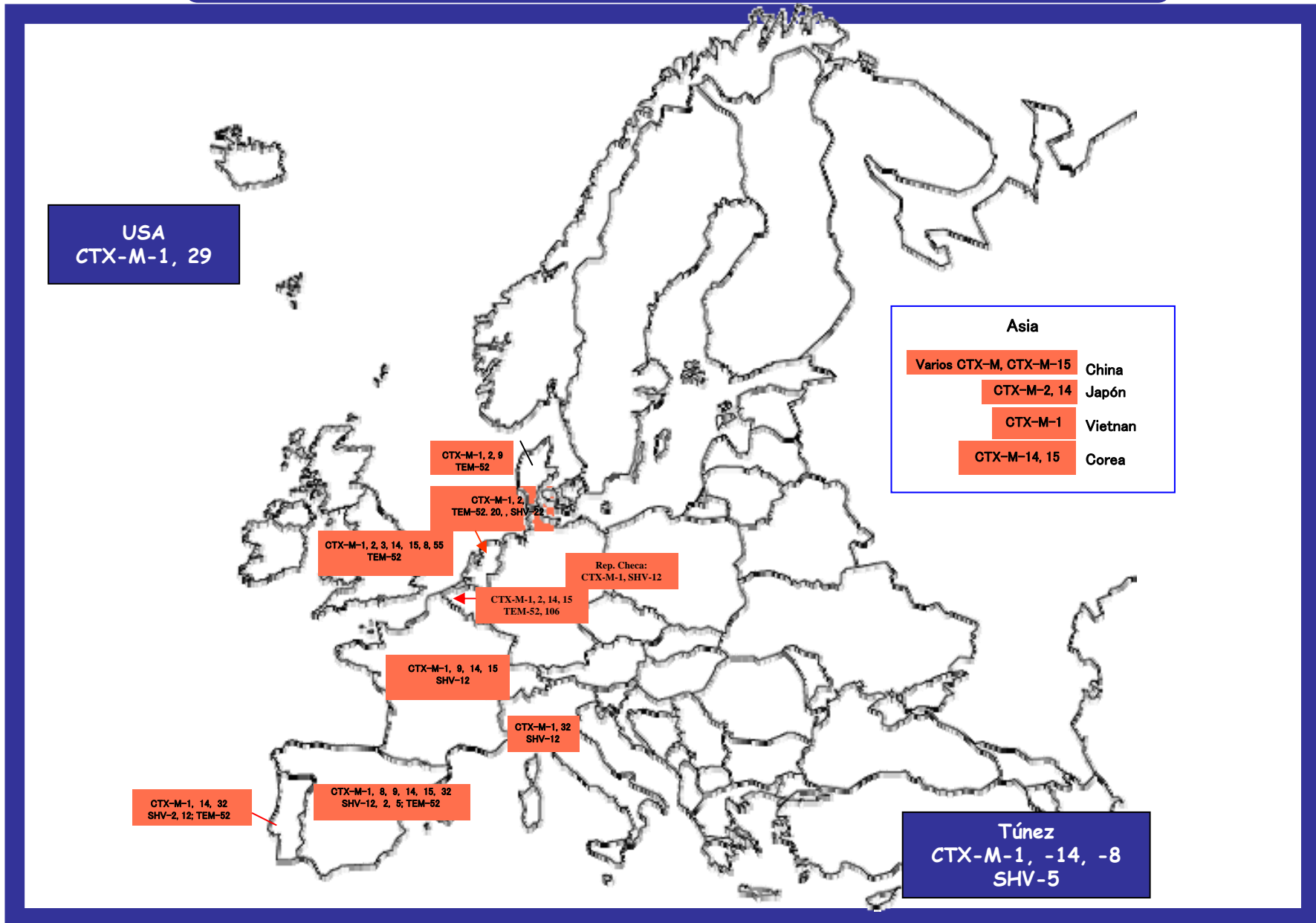
ALIMENTOS
97%
CTX-M-15 (pavo)/GF-A
Egea *et al.*, 2012



E. coli BLEE+ - Animales-consumo/alimentos



E. coli BLEE+ en animales-consumo y alimentos



E. coli BLEE+ en animales-consumo y alimentos

USA
CTX-M-1, 29

Asia

Prevalencias muy variables (metodología):
0,2 - > 50%

CTX-M-1
CTX-M-14, SHV-12, TEM-52

CTX-M-1, 32
SHV-12

CTX-M-1, 14, 32
SHV-2, 12; TEM-52

CTX-M-1, 8, 9, 14, 15, 32
SHV-12, 2, 5; TEM-52

Túnez
CTX-M-1, -14, -8
SHV-5

E. coli CTX-M-15 en animales-producción y alimentos



E. coli BLEE+ Animales salvajes y de vida libre

12%



2003-2004

CTX-M-14, CTX-M-1,
TEM-52, SHV-12

15%



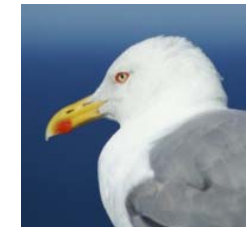
CTX-M-1, CTX-M-32

27%



CTX-M-1
SHV-5, TEM-20

19%



TEM-52
CTX-M-1, 14, 32

10%



CTX-M-1

5%



CTX-M-1, CTX-M-14
SHV-12, TEM-52

4%



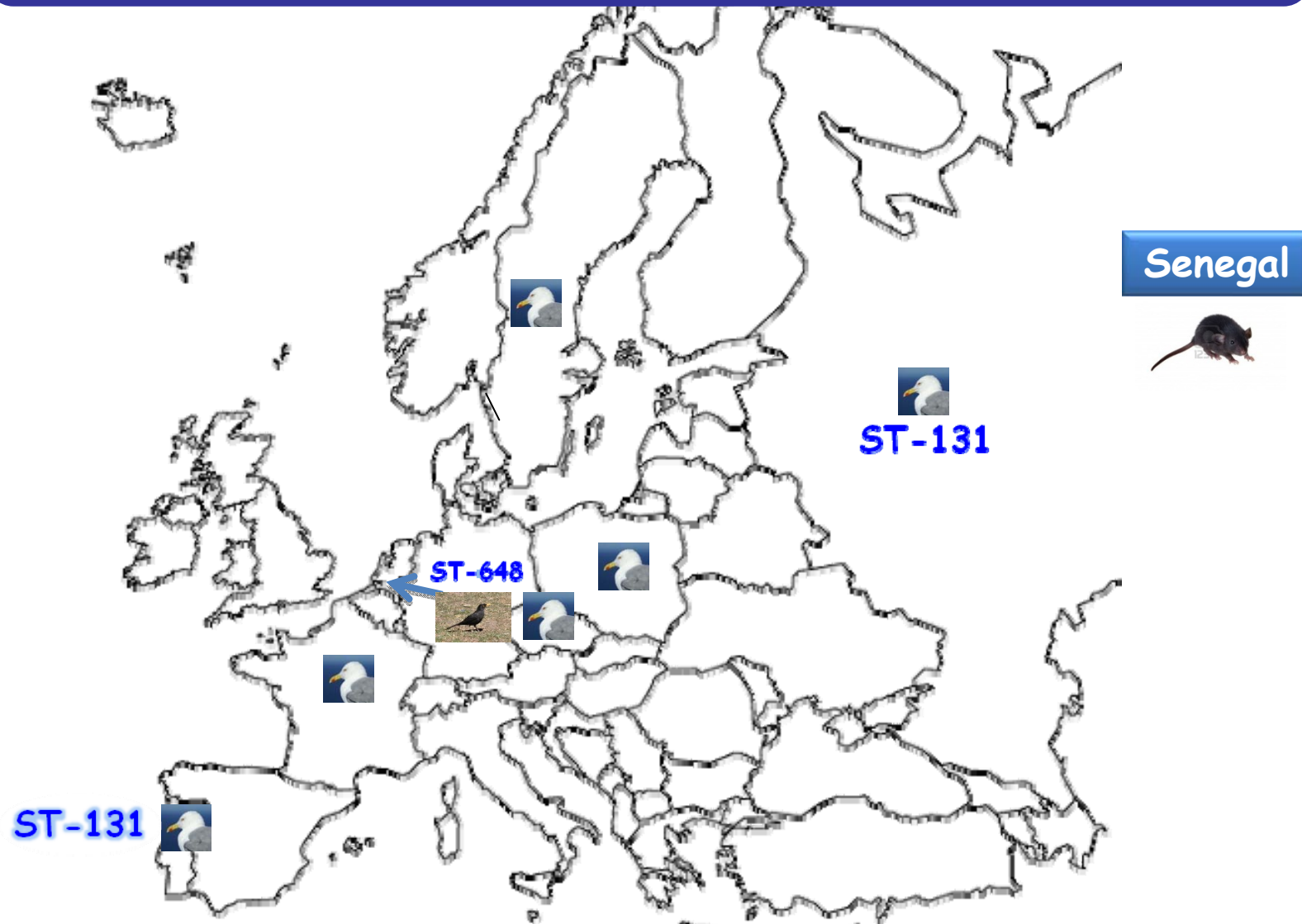
SHV-12

4,2%



TEM-52, SHV-12

E. coli productor de CTX-M-15 en animales de vida libre



E. coli BLEE+ Muestras ambientales: tierras-aguas- aguas residuales

frontiers in
MICROBIOLOGY

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

published: 09 March 2012
doi: 10.3389/fmicb.2012.00083



Occurrence of CTX-M producing *Escherichia coli* in soils, cattle, and farm environment in France (Burgundy region)

Alain Hartmann^{1,2*}, Aude Locatelli¹, Lucie Amoureux³, Géraldine Depret^{1,2}, Claudy Jolivet⁴, Eric Gueneau⁵ and Catherine Neuwirth³

WATER RESEARCH 44 (2010) 1981–1985



ELSEVIER

Available at www.sciencedirect.com



journal homepage: www.elsevier.com/locate/watres



ESBL-producing *E. coli* in Austrian sewage sludge

Franz Ferdinand Reinthaler^{a,*}, Gebhard Feierl^a, Herbert Galler^a, Doris Haas^a, Eva Leitner^a, Franz Mascher^a, Angelika Melkes^a, Josefa Posch^a, Ingrid Winter^b, Gernot Zarfel^a, Egon Marth^a

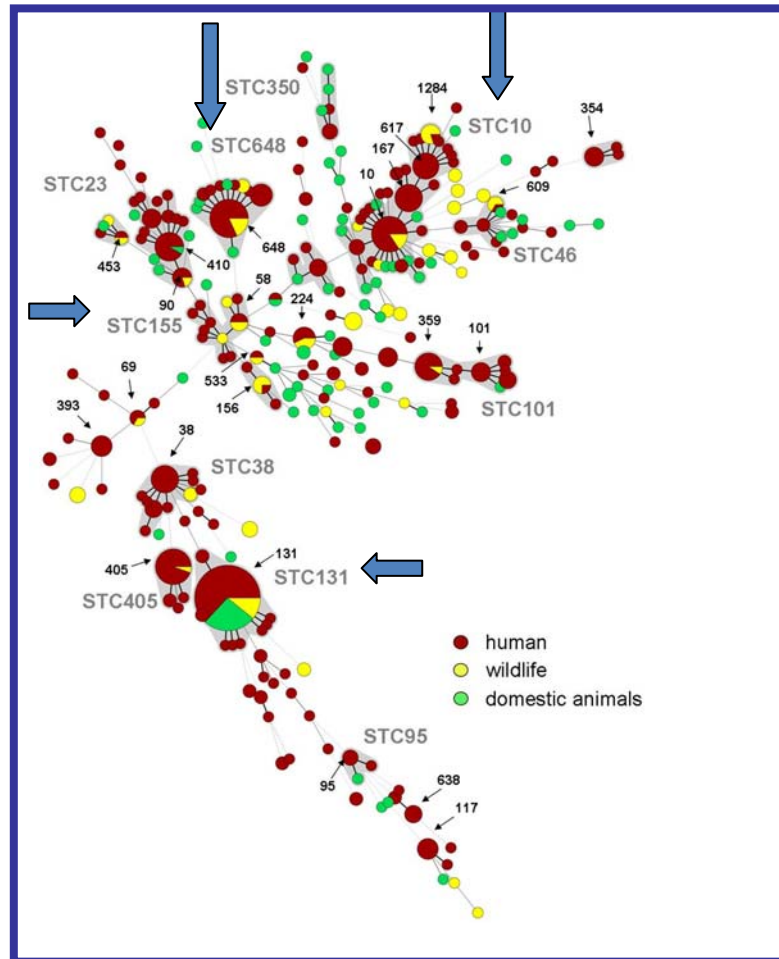
Microbes Environ. Vol. 27, No. 1, 80–86, 2012
<http://www.soc.nii.ac.jp/jsme2/> doi:10.1264/jsme2.ME11266



Antibiotic Resistance and Extended-Spectrum β -Lactamases in Isolated Bacteria from Seawater of Algiers Beaches (Algeria)

SOUHILA ALOUACHE^{1,2}, MOHAMED KADA², YAMINA MESSAI¹, VANESA ESTEPA³, CARMEN TORRES³, and RABAH BAKOUR^{1*}

Diseminación *E. coli* BLEE+ Diferentes ecosistemas



Diseminación de elementos
genéticos móviles

Transferencia animal-hombre *E. coli* BLEE+

Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains

M. A. Leverstein-van Hall^{1,2}, C. M. Dierikx³, J. Cohen Stuart¹, G. M. Voets¹, M. P. van den Munckhof¹, A. van Essen-Zandbergen³, T. Platteel^{1,4}, A. C. Fluit¹, N. van de Sande-Bruinsma², J. Scharinga¹, M. J. M. Bonten¹ and D. J. Mevius^{3,6}; on behalf of the national ESBL surveillance group*



CTX-M-1

Pacientes

Pollos

Alimentos

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) **61**, 1244–1251
doi:10.1093/jac/dkn093
Advance Access publication 12 March 2008

JAC

Dissemination of extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria: the food-borne outbreak lesson

S. Lavilla^{1,2}, J. J. González-López^{1,2}, E. Miró³, A. Domínguez⁴, M. Llagostera², R. M. Bartolomé^{1,2}, B. Mirelis^{2,3}, F. Navarro^{2,3} and G. Prats^{1,2*}

Cadena

Alimentaria

Transmisión

E. coli BLEE+



Túnez
E. coli con CTX-M-1
animales-consumo-mascotas-humanos
Plásmidos similares *Incl 1*-ST3-CC3

E. coli BLEE+ Humanos, animales y alimentos

Similitud en:

- Variantes CTX-M
- Sistemas de movilización y entornos genéticos



**SARM en humanos, animales
y ambiente**

Epidemiología de SARM

Emergencia de SARM-AG



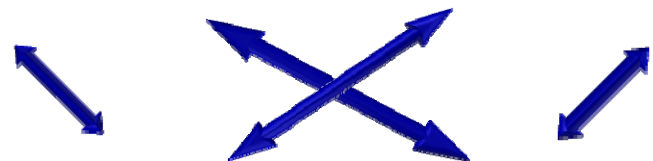
CC5, CC22, CC36
CC45, CC247

SARM-AH



CC1, CC8, CC30
CC59, CC80

1990' SARM-AC



ST398

2005 SARM-AG

SARM-AG Asociado al ganado



FRANCIA

Granjeros de cerdos colonizados por SARM > 760 veces superior que pacientes admitidos en hospital



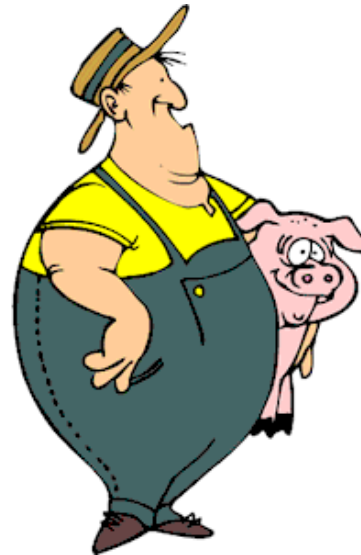
HOLANDA

transmisión *S. aureus* entre cerdos y granjeros

Clonal Comparison of *Staphylococcus aureus* Isolates from Healthy Pig Farmers, Human Controls, and Pigs

Laurence Armand-Lefevre,* Raymond Ruimy,* and Antoine Andreumont*

Pig farming is a risk factor for increased nasal *Staphylococcus aureus* colonization. Using sequence typing and phylogenetic comparisons, we showed that over-colonization of farmers was caused by a few bacterial strains that were not present in nonfarmers but often caused swine infections. This finding suggests a high rate of strain exchange between pigs and farmers.



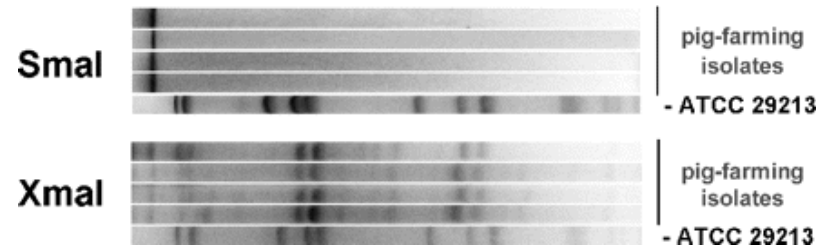
Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Pig Farming

Andreas Voss,*† Frans Loeffen,* Judith Bakker,* Corne Klaassen,† and Mireille Wulf*

We conducted a study among a group of 26 regional pig farmers to determine the methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence rate and found it was >760 times greater than the rate of patients admitted to Dutch hospitals. While *spa*-type t108 is apparently a more widespread clone among pig farmers and their environment, we did find other *spa*-types.

SARM-AG características

- PFGE NT (No Typeable)
- MLST ST398 (CC398)
- *spa* t034, t011, t108
- SCCmec: IVa, V
- Resistente a Tetraciclina (gen *tetM*)
- PVL negativos

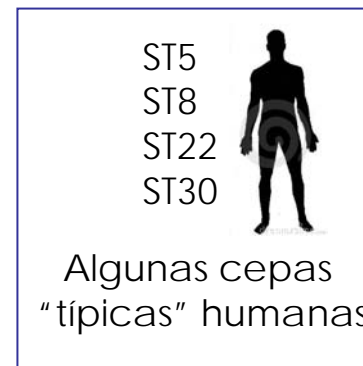


MLST 
Multi Locus Sequence Typing

Ridom
Spa Server

Cerdos: reservorio de SARM-AG

- Muchos estudios → alta prevalencia.



12% animales

Agerso et al. 2012



44% animales

Crombé et al. 2012



49% animales

Smith et al. 2009

74% animales
Granjas SARM+

Espinosa-Góngora et al. 2012

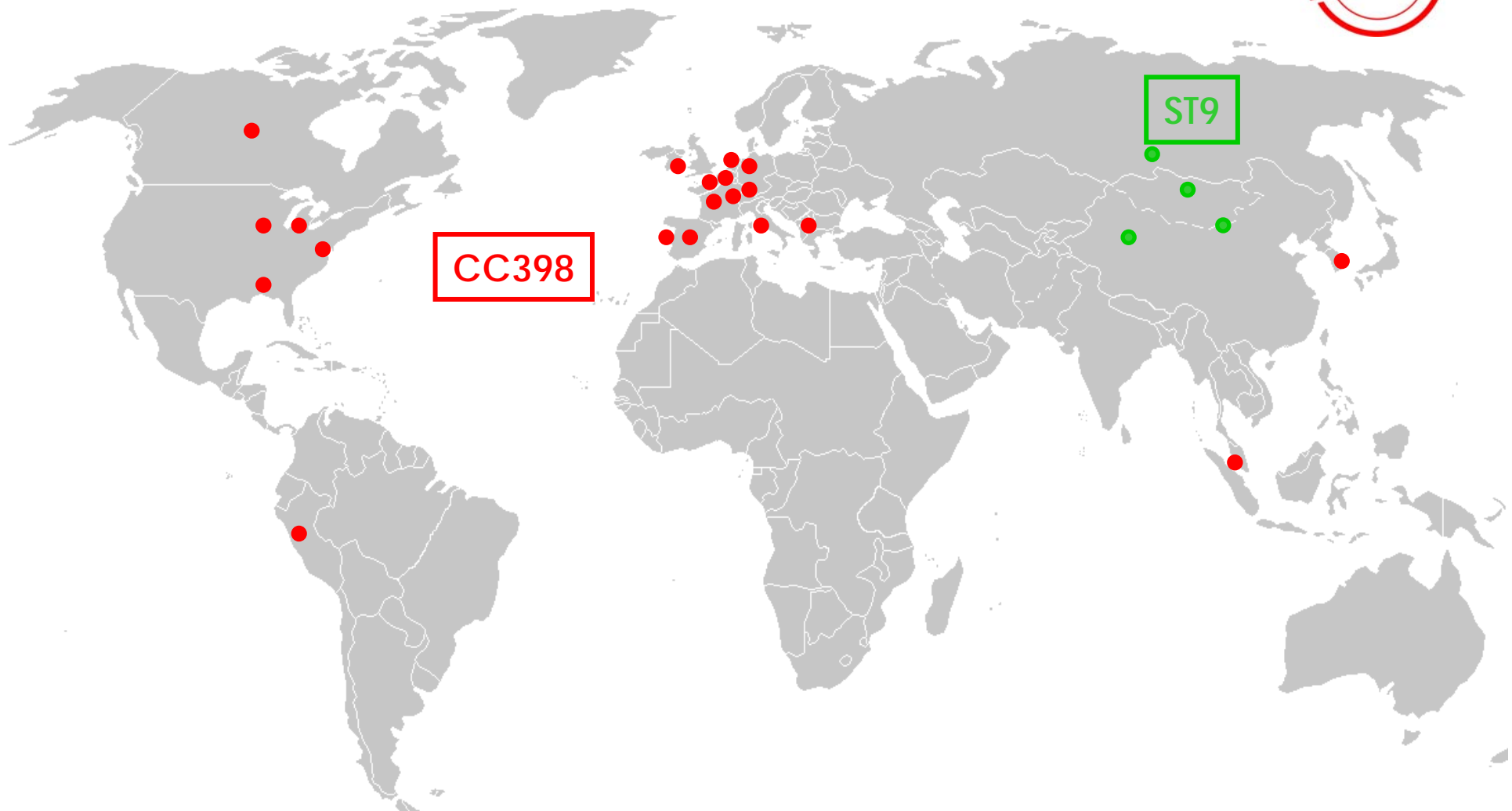


70% granjas

Köck et al. 2009

SARM-AG en cerdos

Prevalencias variables



El aire como factor de diseminación y persistencia de SARM en granjas

SARM en polvo de explotaciones porcinas

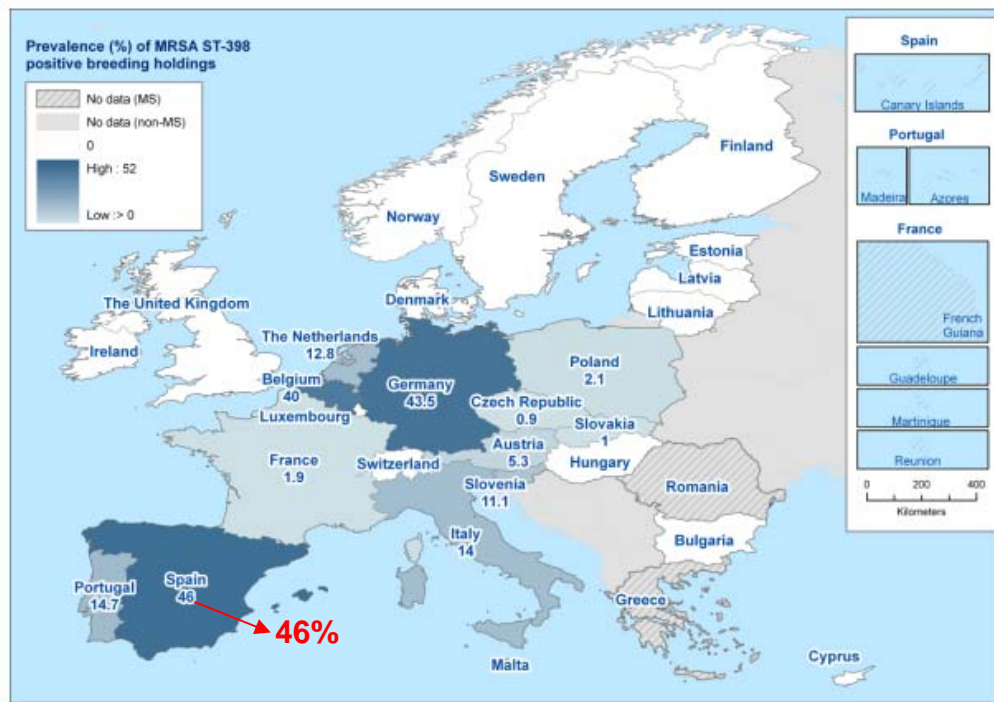
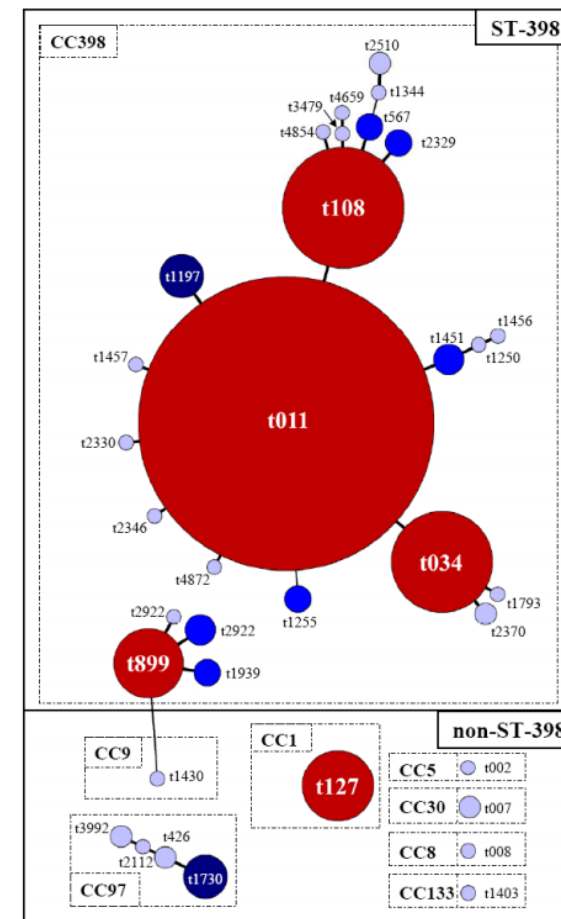
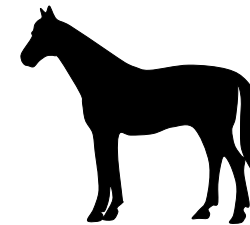
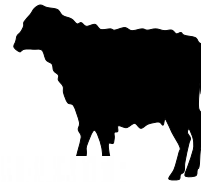
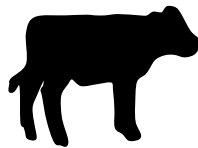
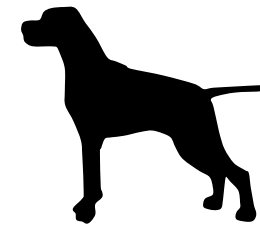
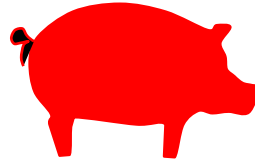


Figure 5: Prevalence of MRSA ST398 positive breeding holdings, MRSA EU baseline survey in breeding pigs, 2008^(a)



SARM-AG en otras especies animales

- Vacas
- Pollos
- Perros
- Ratas
- Conejo
- Cabra
- Caballo



SARM-AG en alimentos

- Holanda: 12% (85% ST398)
- Alemania: 37% (87% ST398)

Datos variables

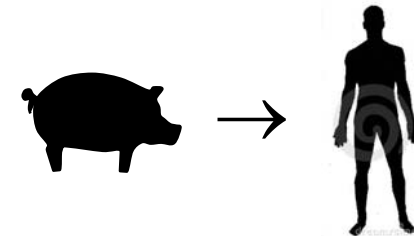


SARM ST398 en humanos sanos

Nasal Colonization of Humans with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 with and without Exposure to Pigs

Christiane Cuny¹, Rolf Nathaus³, Franziska Layer¹, Birgit Strommenger¹, Doris Altmann², Wolfgang Witte^{1*}

Veterinarios: 45%, familiares: 9%
Granjeros: 86%, familiares: 4,3%



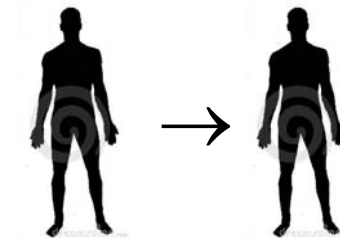
Profesiones de riesgo

Intensidad de contacto con animales

Epidemiol. Infect. (2010), 138, 756–763. © Cambridge University Press 2010
doi:10.1017/S0950268810000245

High prevalence of nasal MRSA carriage in slaughterhouse workers in contact with live pigs in The Netherlands

Personal matadero: 0-22%



familiares

Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among veterinarians: an international study

M. W. H. Wulf¹, M. Sørum², A. van Nes³, R. Skov², W. J. G. Melchers¹, C. H. W. Klaassen⁴ and A. Voss^{1,4}

Veterinarios: 12,5%

SARM ST398 en infecciones humanas

Infecciones cutáneas menores

- Mastitis (Huijsdens, 2006)
- Endocarditis (Ekkelenkamp, 2006)
- Osteomielitis (Van Rijn, 2007)
- Infecciones de piel severas (Declercq, 2008)
- Primer brote hospitalario ST398 (Wulf, 2008)



La mayoría personas en contacto con animales

Aunque poco transmisible, también casos de personas sin contacto con animales



ST398 - Situación en España



 UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

- Animales



- Alimentos



- Transferencia animal-hombre



- Frecuencia en aislados clínicos



Contacto con animales

- Cerdos adultos matadero
21% SARM (71% CC398)
- Lechones
50% SARM (100% CC398)

Gómez-Sanz et al. 2011



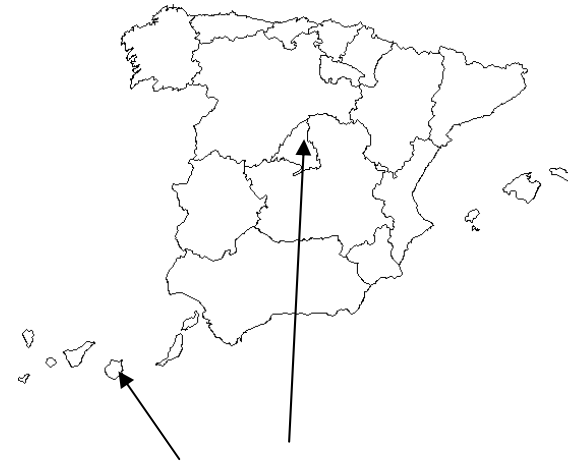
- Alimentos de origen animal
1,6% SARM
0,6% ST398 (cerdo y ternera)

Lozano et al. 2009



SARM ST398 en cerdos y alimentos

Otros estudios



- Cerdo blanco 83-90%
- Cerdo ibérico 28%
- Cerdo negro canario 50-77%

Porrero et al. 2012

Morcillo et al. 2010

Abreu et al. 2011





SARM ST398 en infecciones humanas. Primeros casos en España.

Pacientes: Relación laboral directa con porcino o familiares
Aragón: alta densidad de explotaciones porcina



SARM ST398



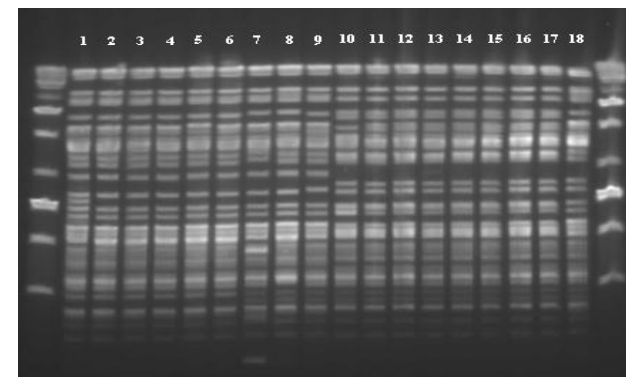
7 casos IPPB



1 caso grave
EPOC

- Escasa virulencia
- Multi-resistencia (tetraciclina)
- Plásmidos con genes de resistencia a:
Antibióticos
Metales pesados

Possible transmisión
animal-hombre

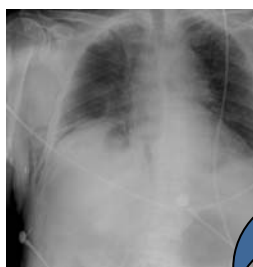


SARM ST398 en infecciones humanas. Primeros casos en España.

Pacientes: Relación laboral directa con porcino o familiares
Aragón: alta densidad de explotaciones porcina



7 casos IPP




1 caso grave
EPOC

Contents lists available at ScienceDirect



Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cimid

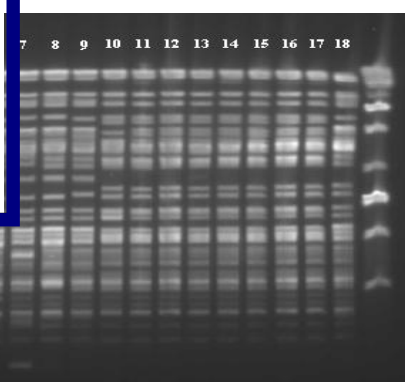


Dynamic of nasal colonization by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 and ST1 after mupirocin treatment in a family in close contact with pigs

Carmen Lozano^a, Carmen Aspiroz^b, Juan J. Lasarte^c, Elena Gómez-Sanz^a,
Myriam Zarazaga^a, Carmen Torres^{a,*}

**Escasa eficacia de colonización con mupirocina
MRSA ST398 en granjeros
Mayor en familiares**

a:



SARM ST398 en hospitales



salud Hospital Universitario Miguel Servet

UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

SARM Tet^R

2009-2010

67% ST398
5% de SARM

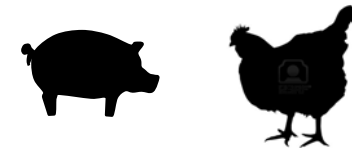
2011-2012

65% ST398
8% de SARM

Tet^R → Marcador SARM ST398

11%: hemocultivo / pleural / orina
25-30%: nasal

33% contacto con ganado



Lozano *et al* JAC 2012

Benito *et al* SEIMC 2013

SARM ST398 en hospitales

SARM Tet^R



salud Hospital Universitario Miguel Servet

UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

2009-2010

2011-2012

Hospital Bellvitge (Barcelona)
2000-2011
SARM Tet-R

20% ST398
(desde 2003)
Cameoz M et al. PlosOne 2013

ST398
de SARM

Tet^R → Ma



11%: hemocultivo / pleural / orina
25-30%: nasal

33% contacto con ganado



Lozano *et al*/ JAC 2012

Benito *et al*/ SEIMC 2013

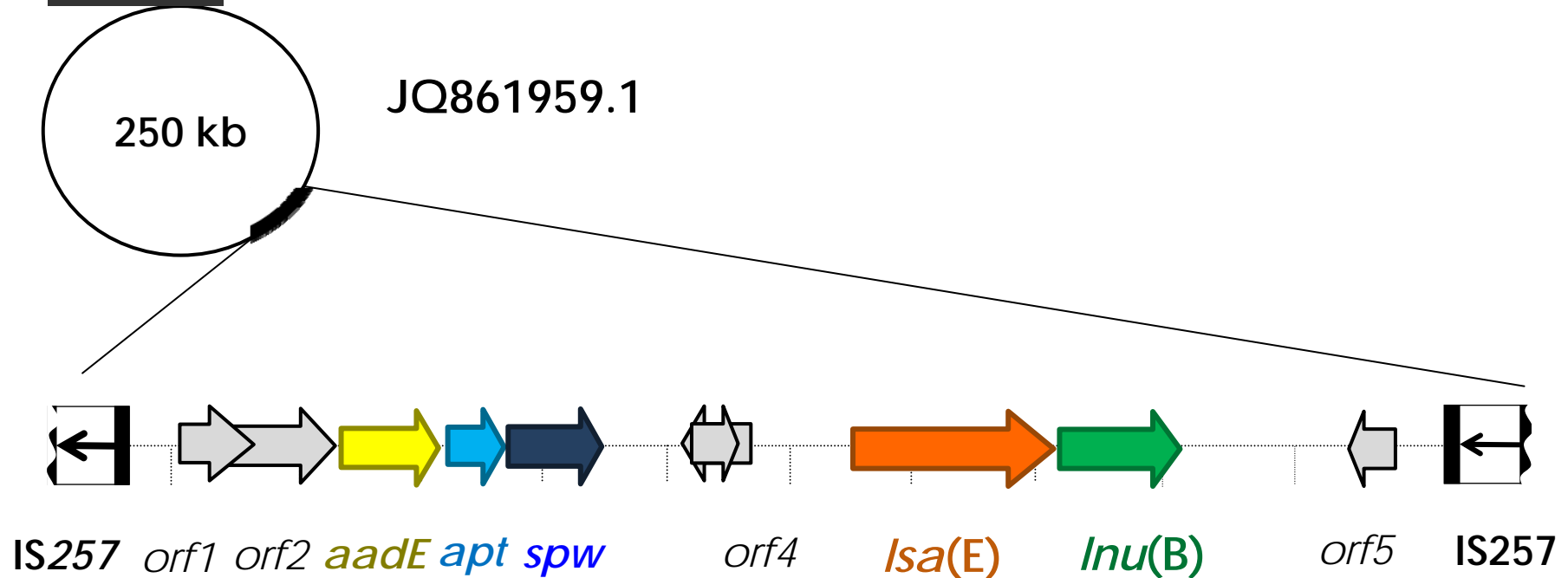
Características de SARM ST398

- Genes de resistencia nuevos o muy inusuales
 - *vga* (C)
 - *Inu* (A)
 - *Inu* (B)
 - *isa* (E)
 - *spw*
 - *dfrK*
- Plásmidos con genes de R a Abs y a metales
 - *ermT*
 - Cu, Cd, Zn, Hg



FLI

Genes-R nuevos e inusuales en SARM ST398 *Inu(B)*, *Isa(E)* y *spw*



***Inu(B)* (Nucleotidil transferasa)**



R-lincosamidas

***Isa(E)* (Transportador ABC)**



R-lincosamidas, pleuromutilina, estreptograminas

***Spw* (Adeniltransferasa)**



R-espectinomycin



FLI

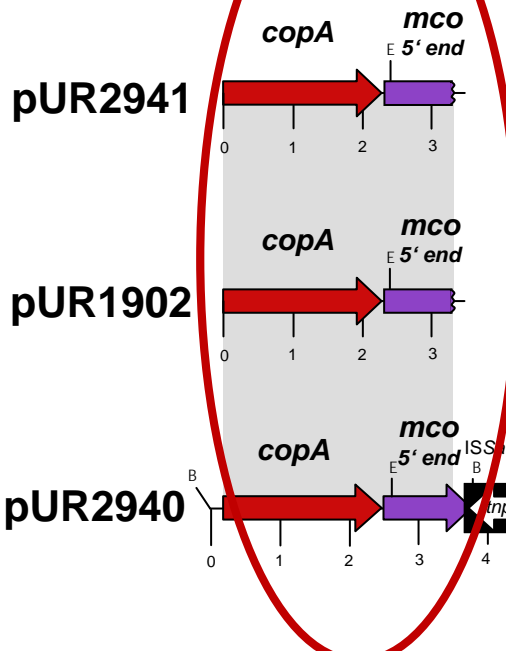
Genes de resistencia a antibióticos y metales pesados

erm(T)
tet(L)
aadD
dfrK
erm(C)

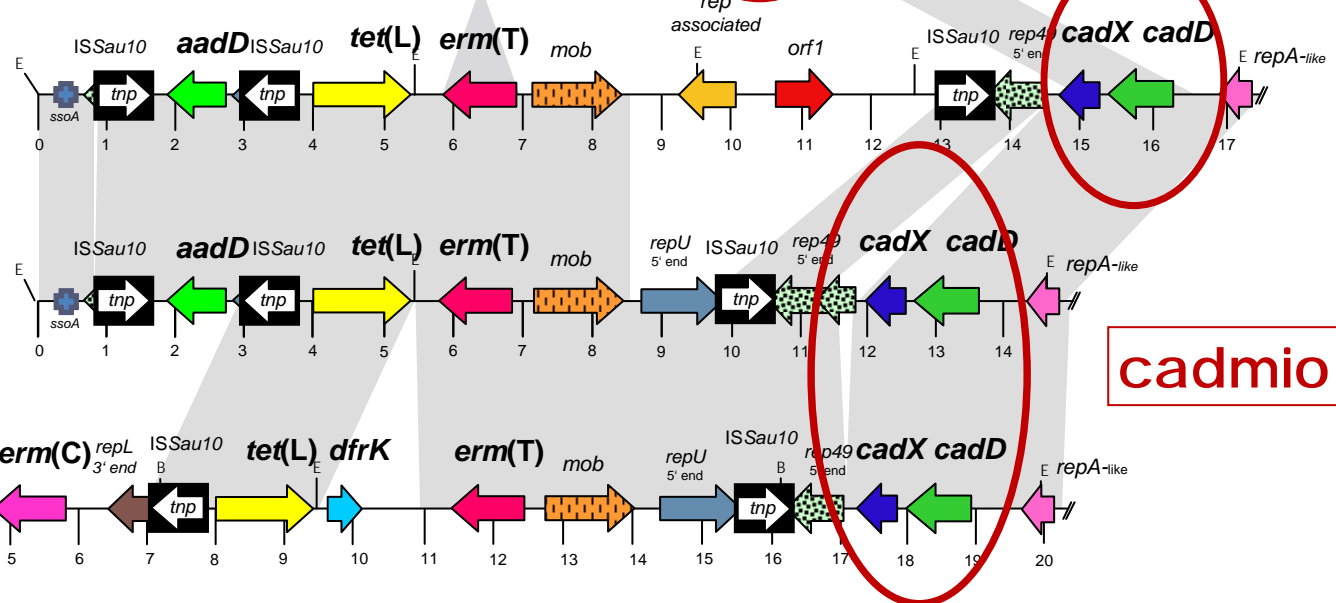
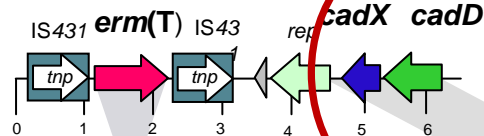


cadD
cadX
copA
mco
czrC

cobre



pUR3912



cadmio

Otros SARM-AG

- ST9
- ST97
- ST1
- ST133
- **ST130: *mecC***

Emergencia de SASM ST398

Identification of a Highly Transmissible Animal-Independent *Staphylococcus aureus* ST398 Clone with Distinct Genomic and Cell Adhesion Properties



Uhlemann et al. 2012

Methicillin-Susceptible ST398 *Staphylococcus aureus* Responsible for Bloodstream Infections: An Emerging Human-Adapted Subclone?



Valentin-Domelier et al. 2011

Personas sin contacto con animales de granja



infecciones



Portadores nasales

Adaptación a humano
Alta transmisibilidad

spa t571



Emergencia de SASM ST398

[Vet Microbiol](#). 2013 Oct 25;166(3-4):580-9. doi: 10.1016/j.vetmic.2013.07.014. Epub 2013 Jul 22.

Animal and human *Staphylococcus aureus* associated clonal lineages and high rate of *Staphylococcus pseudintermedius* novel lineages in Spanish kennel dogs: predominance of *S. aureus* ST398.

[Gómez-Sanz E](#), [Torres C](#), [Benito D](#), [Lozano C](#), [Zarazaqa M](#).

Área Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de La Rioja, Logroño, Spain.

[Microb Ecol](#). 2013 Jul;66(1):105-11. doi: 10.1007/s00248-013-0240-1. Epub 2013 May 8.

Detection of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* ST398 and ST133 strains in gut microbiota of healthy humans in Spain.

[Benito D](#), [Lozano C](#), [Gómez-Sanz E](#), [Zarazaqa M](#), [Torres C](#).

Área Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de La Rioja, Madre de Dios 51, 26006, Logroño, Spain.

Perros
Personas sanas

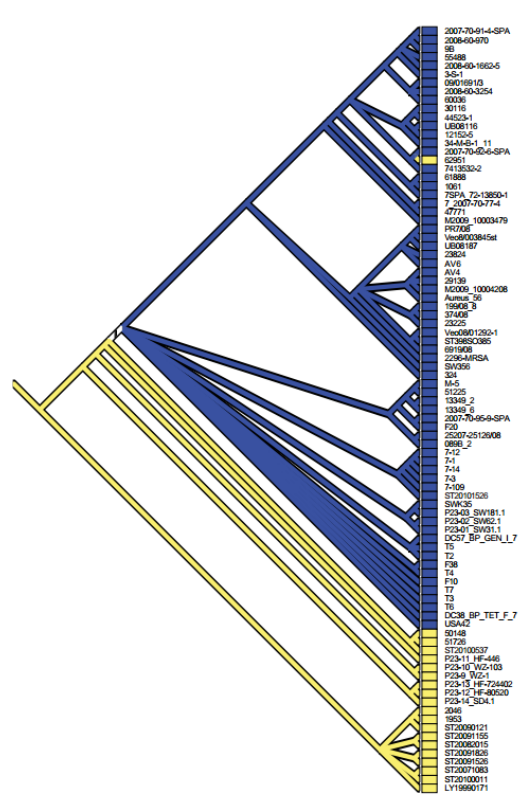
¿SASM humano como origen de SARM-AG?



Staphylococcus aureus CC398: Host Adaptation and Emergence of Methicillin Resistance in Livestock

Lance B. Price, Marc Stegger, Henrik Hasman, et al. 2012

Whole Genome Sequence Typing



Cerdos
SARM
Tetraciclina R



Humano
SASM
Tet-S
IEC

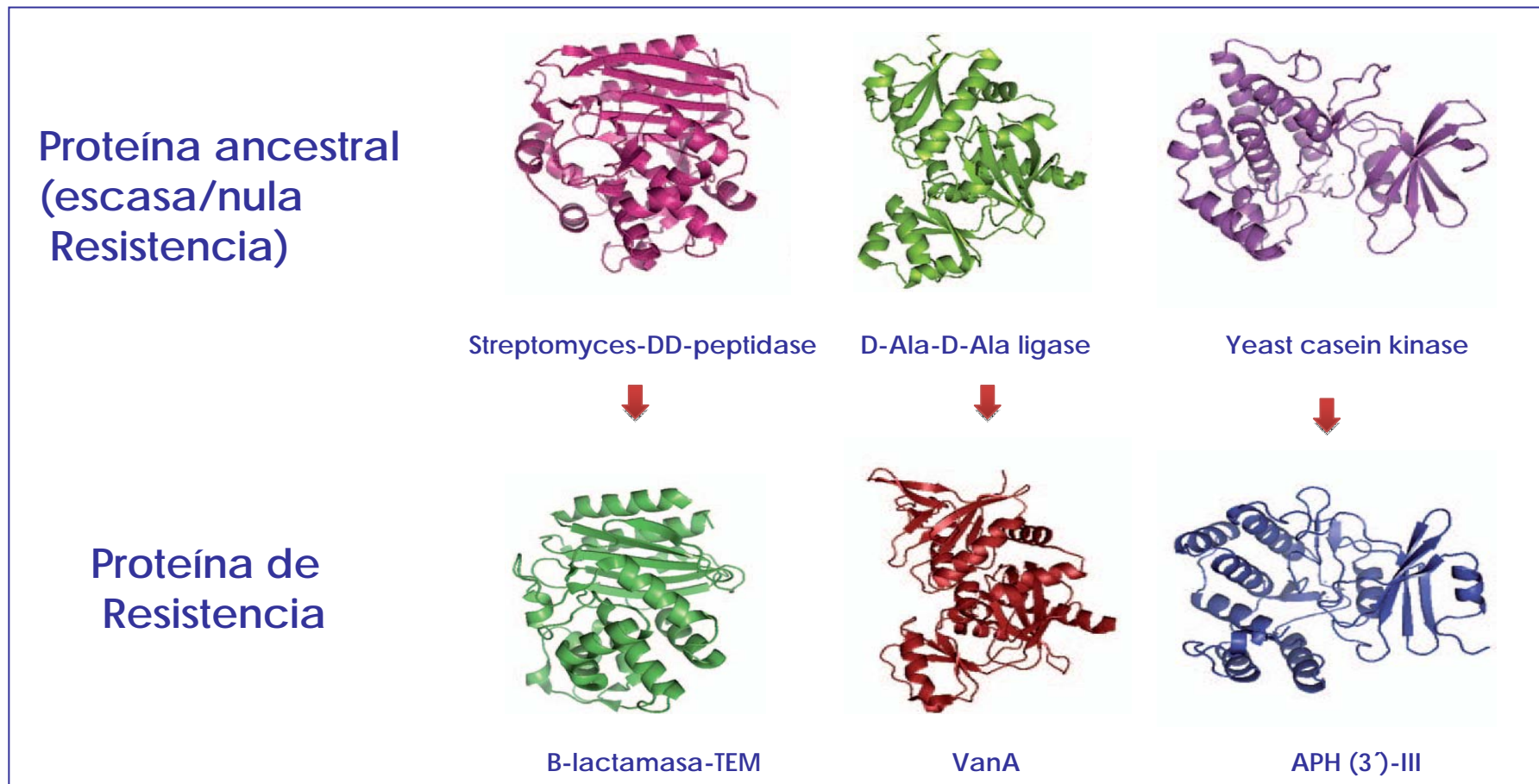
“Host-jump”

Adaptación con pérdida de factores de virulencia y adquisición de nuevas características

Genes de evasión sistema inmune

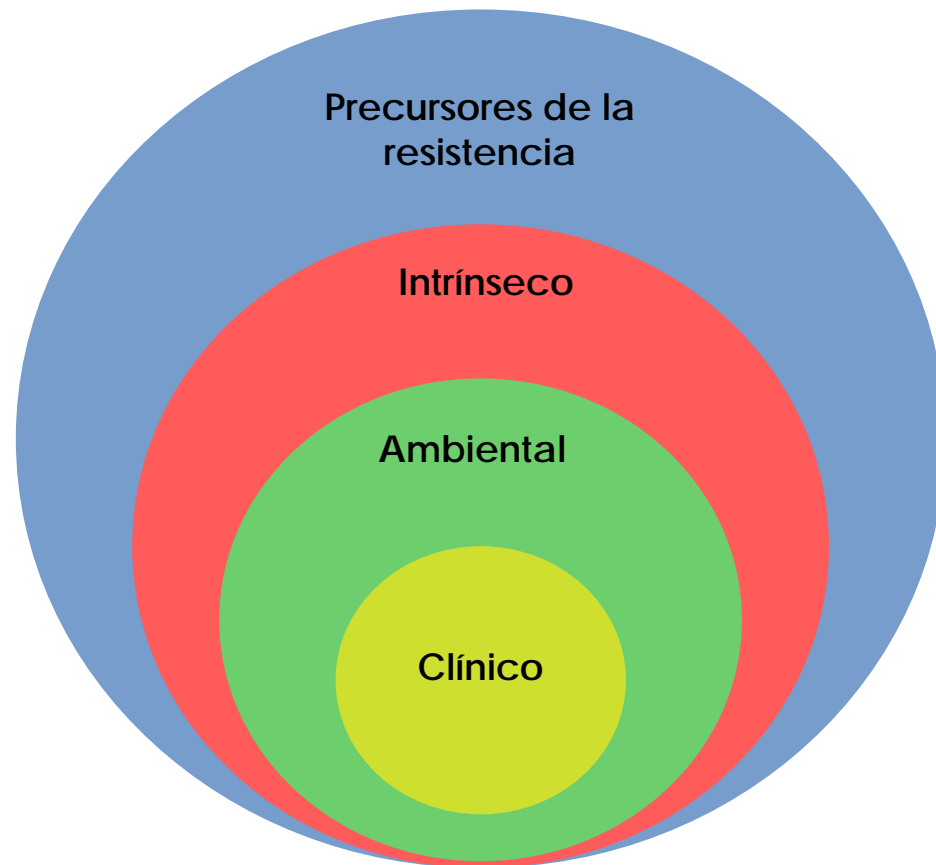
Origen y evolución de la resistencia a los antibióticos

- Microorganismos productores de antibióticos
- Bacterias ambientales

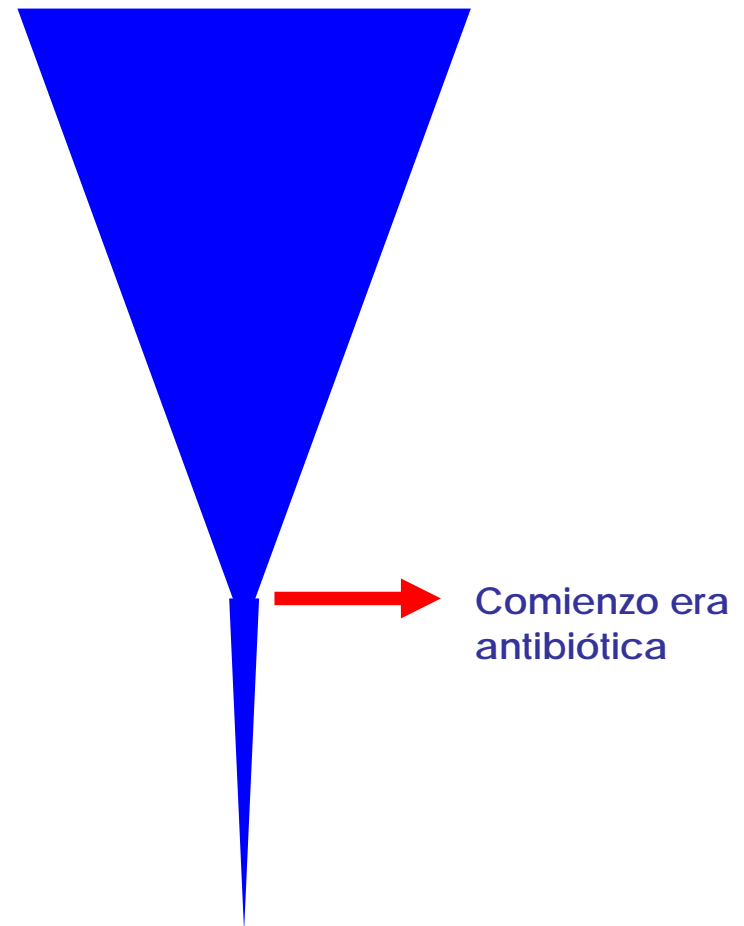


Origen y evolución de la resistencia

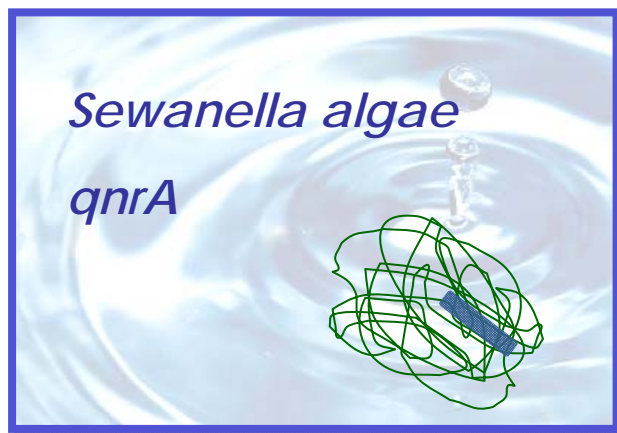
RESISTOMA ANTIBIÓTICO



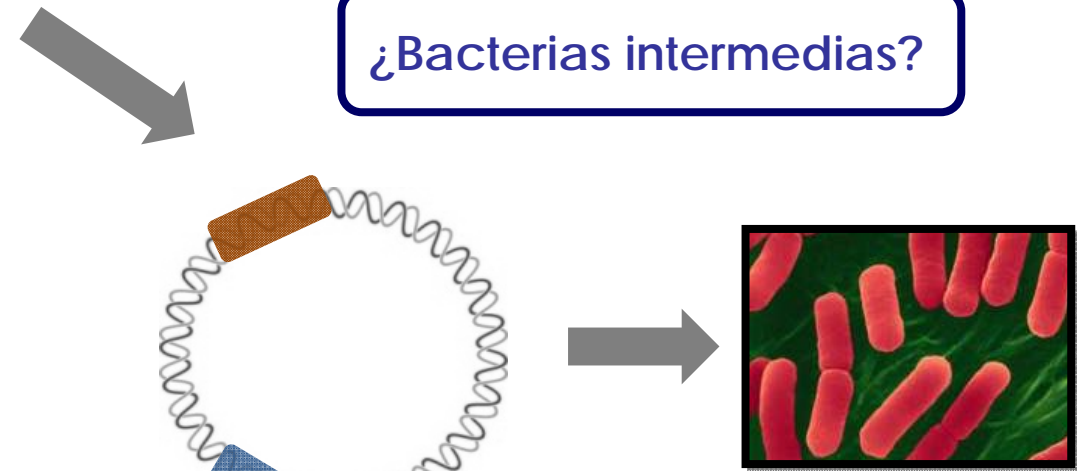
Evolución R-Abs



Transferencia de genes de resistencia del ecosistema ambiental al clínico



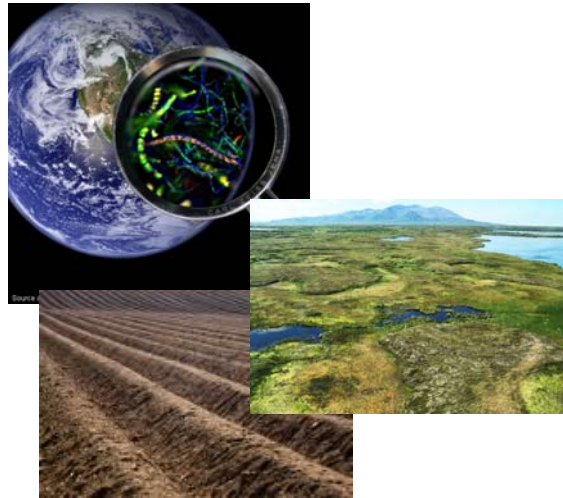
¿Bacterias intermedias?



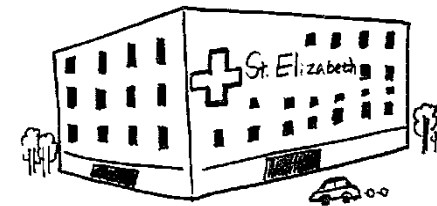
Bacterias clínicas
Gram negativas

Poirel *et al.*, FM 2012
Cattoir *et al.*, EID 2008

origen



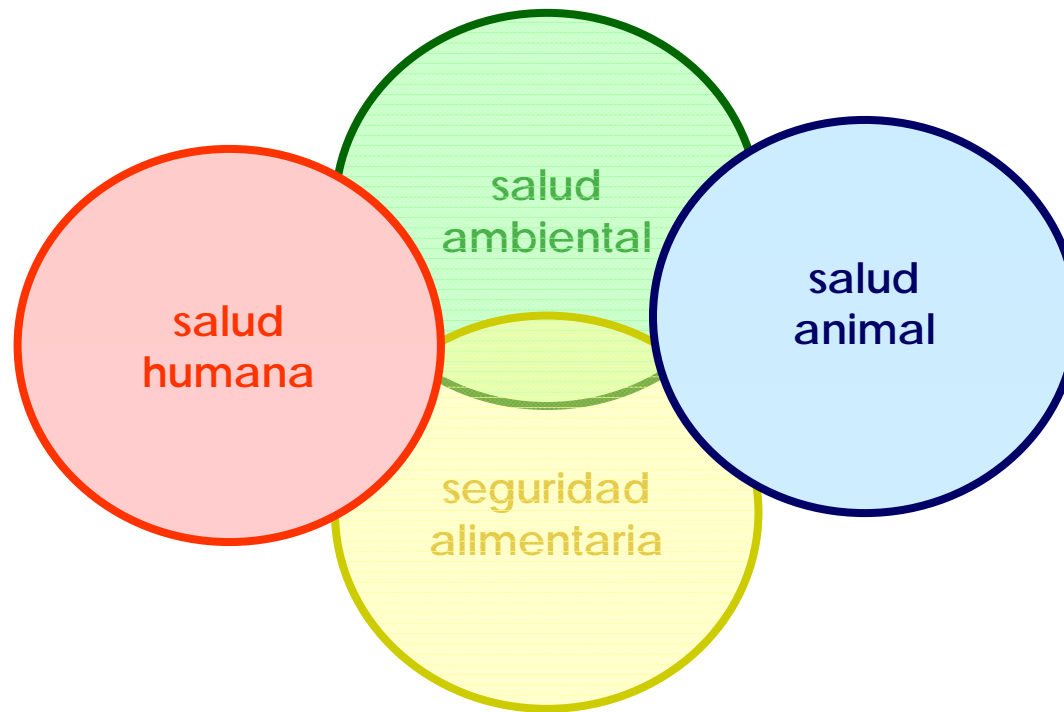
selección - diseminación



Diseminación de la resistencia



La resistencia a los antibióticos NO es sólo un problema clínico



Problema de ecología microbiana

Resistencia a los antibióticos

Respuesta Global





Carmen Torres
 Myriam Zarazaga
 Fernanda Ruiz
 Yolanda Sáenz
 Beatriz Rojo
 Carmen Tenorio
 Sergio Somalo
 María López
 Elena Ruiz
 Carmen Lozano
 Elena Gómez-Sanz
 Vanesa Estepa
 María de Toro
 Nerea Porres
 Daniel Benito
 Paula Gómez
 Cristina Casado
 Sara Ceballos



F. Baquero/ R. Cantón/ TM Coque/ R. Campo HRyC-Madrid
 Miguel Angel Moreno /Lucas Domínguez Univ. Complutense Madrid
 Carmen Aspiroz Hosp Royo Villanova, Zaragoza
 Antonio Rezusta Hosp. Univ. Miguel Servet, Zaragoza
 Javier Castillo / Cristina Seral Hosp. Univ. Lozano Blesa, Zaragoza
 Carmen Simón / Carmelo Ortega, Univ. Zaragoza
 JM Azcona/ Ines Olarte- Hosp San Pedro-Logroño
 L. Martinez-Martinez- Hosp. Univ. Marques Vald. Santander
 Emilia Cercenado- Hosp. Univ. Gregorio Marañón, Madrid
 C. Cortazar- IREC- Ciudad Real

Stefan Schwart, FLI, Alemania
 Patricia Poeta/Gilberto Igrejas, UTAD, Portugal
 A. Boudabous /K. Ben Slama / N. Klibi, Univ. Túnez
 Rosa Rocha /Patricia Lozano BUAP, Puebla México
 Beatriz Guerra, BRF, Alemania
 F. Aarestrup, Dinamarca
 G. Arlet, Francia
 R. Bakour Univ. Argel, Argelia
 Kennedy Cah, Univ. Nigeria
 Natalia Silva/Vera Rall- Univ. UNESP, Brasil

Gracias

