

EL USO DE ANTIBIÓTICOS EN LA INDUSTRIA ALIMENTARIA Y SU CONTRIBUCIÓN AL DESARROLLO DE RESISTENCIAS. DETERMINANTES DE LA DISEMINACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA COLISTINA

Trabajo fin de grado
Junio 2017

Clara Casana Rico
Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

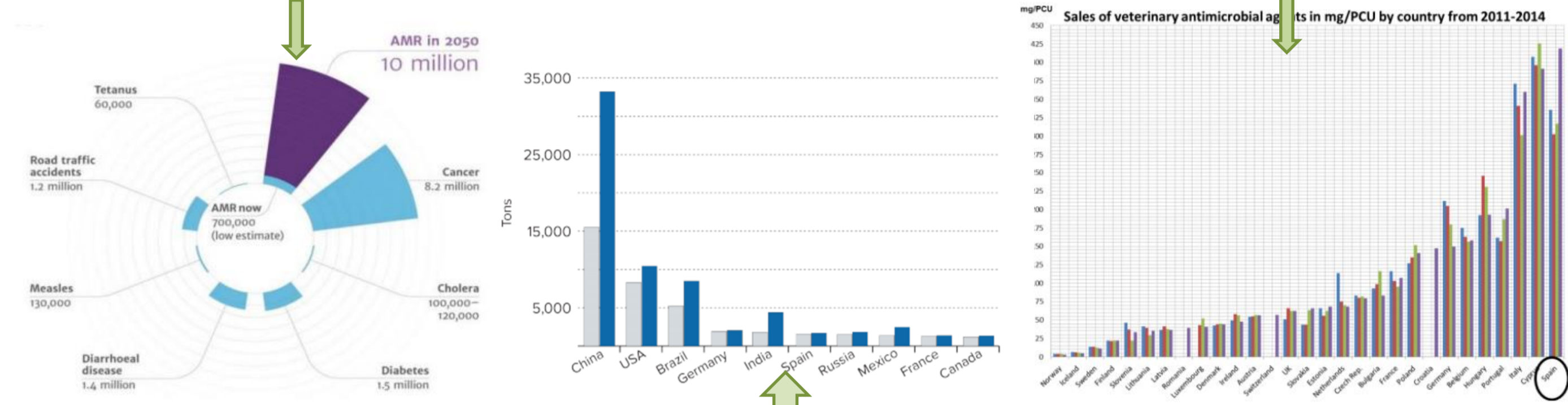
1. Introducción

La resistencia antimicrobiana es una gran amenaza para la salud humana en el siglo XXI. El mayor consumidor de antibióticos mundial es la industria ganadera: (2.010: 63.200 toneladas) Siendo los 3 más vendidos para uso animal, **clasificados como críticamente importantes para la medicina humana**. El uso de antibióticos tiene 3 objetivos en la producción animal:



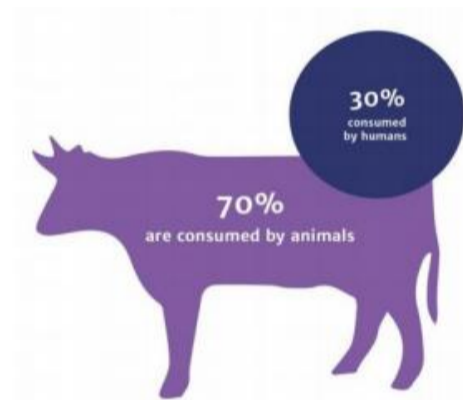
También supone una crisis económica: 100 billones de pérdidas en el PIB.

Datos del consumo Europeo de ATBs en animales indican que se ha disminuido en un 2,4% variando los datos entre: 3,1 mg/PCU (Noruega)-418,8 mg/PCU (España).



Se prevé un aumento de consumo de ATBs en cría de animales para satisfacer las necesidades de aumento de población mundial. (En azul oscuro, predicciones para 2.050)

La colistina. Uso como último recurso en medicina humana y su uso en veterinaria. En los años sesenta fue usada para infecciones causadas por bacilos Gram negativos, pero su toxicidad renal y neurológica condujo a que fuera sustituida por otros agentes antimicrobianos. La alta prevalencia y desarrollo de bacterias resistentes, ha llevado a su reutilización. Sin embargo, el uso en humanos es prácticamente despreciable si se compara con su uso en la producción animal (quinto ATB más usado en animales). Su principal uso es como profiláctico en la cría de animales.



Con el reciente descubrimiento de la resistencia a la colistina, mediada a través del plásmido *mcr-1*.

La ganadería ha sido señalada como el reservorio de bacterias resistentes a la colistina.

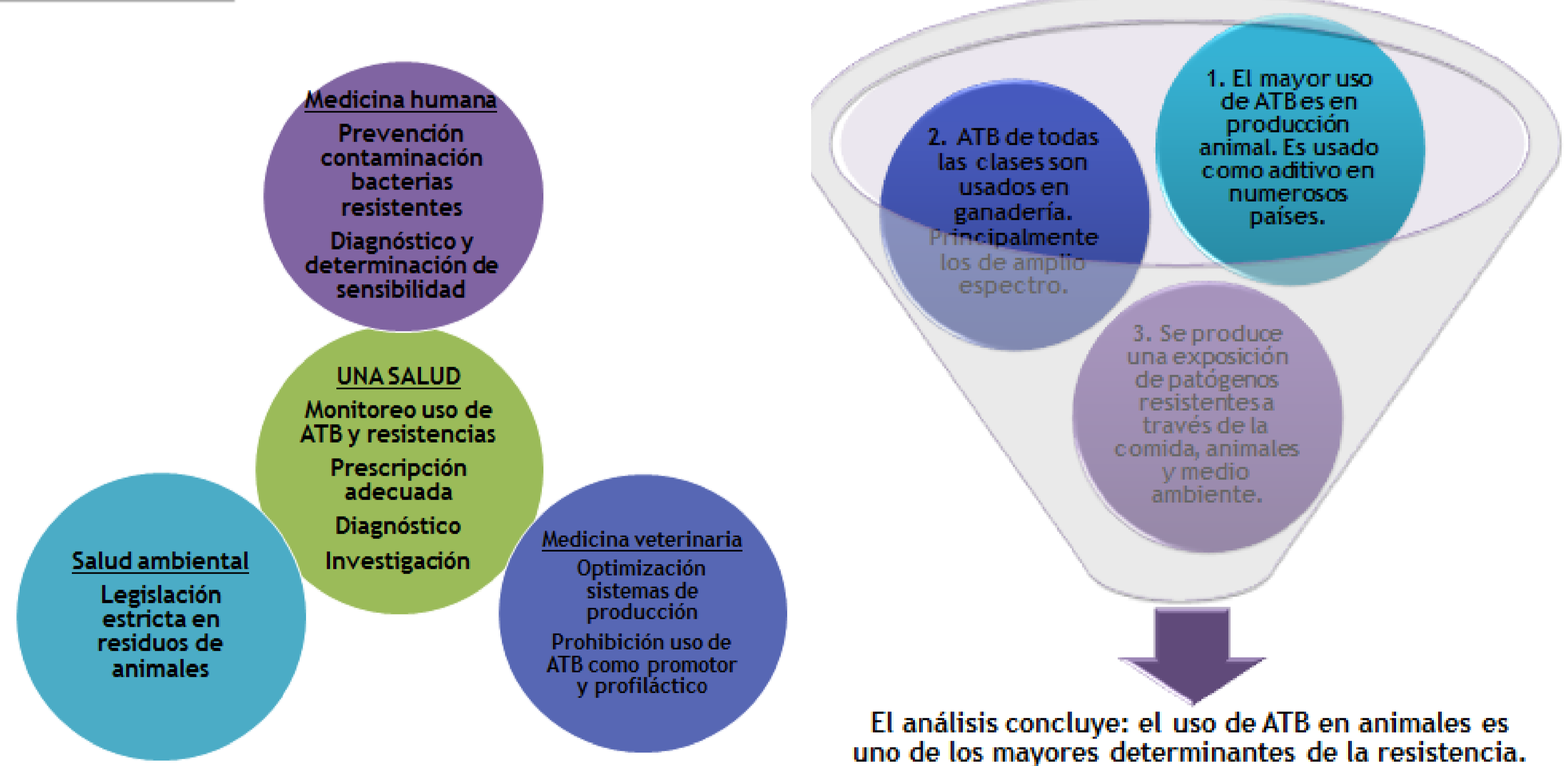
2. Objetivos

1. Evaluación del consumo de ATBs en el ámbito veterinario y sus repercusiones.
2. Análisis de la resistencia a la colistina. ¿Se trata de una resistencia originada en la ganadería?
3. Análisis de las medidas que se han de tomar con un enfoque de "Salud Única" (One Health).

3. Material y métodos

Revisión bibliográfica del uso de los antibióticos en la industria alimentaria y estudio descriptivo de la situación actual, acciones ya emprendidas y posibles medidas. Las fuentes empleadas han sido informes oficiales sobre consumo de ATBs y resistencias, artículos científicos y conferencias

5. Conclusiones



La UE, ha recomendado la retirada de los productos veterinarios que contengan colistina en asociación con otros ATBs. El consumo de colistina en España es muy elevado. Oscila entre 36 y 39 mg/CPU, mientras que las recomendaciones son de 5mg/PCU.

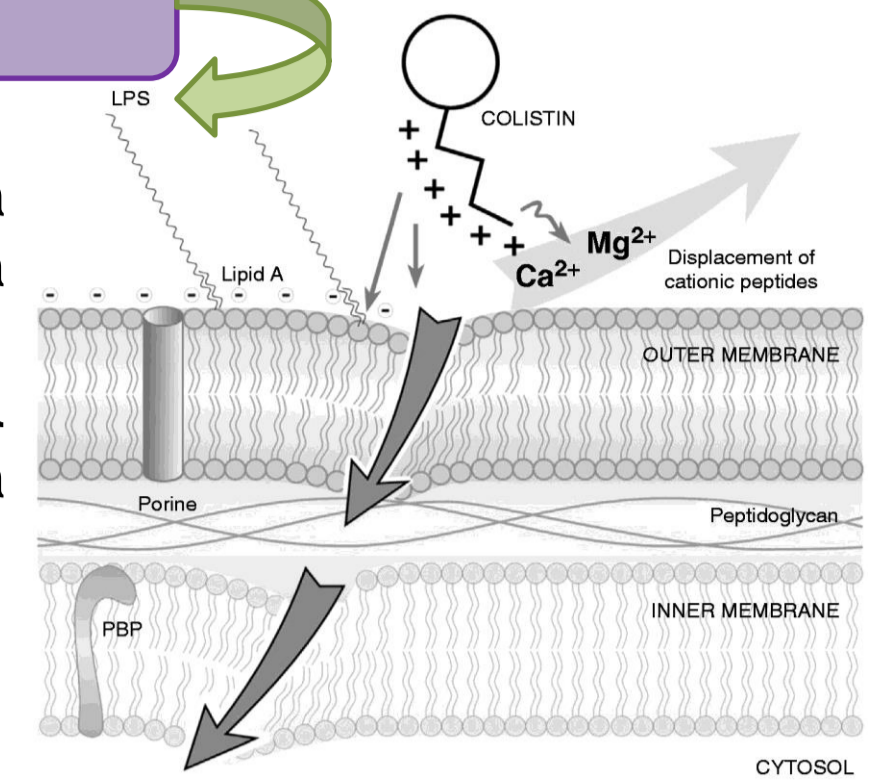
- Es urgente limitar el uso de la colistina ÚNICAMENTE a animales afectados clínicamente.
- El gen *mcr-1* ha sido hallado en plásmidos de muestras de animales, en comida, en humanos y en el medio ambiente, indicando una posible transmisión entre estos compartimentos.
- Se ha sugerido la capacidad de la secuencia de inserción del gen de transponerse al cromosoma bacteriano y se sospecha que existan fenómenos de coselección de resistencias
- La emergencia y diseminación de bacterias resistentes a ATBs de "última línea", constituyen un grave problema de salud pública y la economía mundial.
- Ha de ser reconocido el verdadero alcance del uso de los ATBs en la ganadería. No es únicamente un problema de seguridad alimentaria, es un problema que afecta a la salud ocupacional y la exposición medioambiental a través del aire, agua y suelo.

4. Discusión y resultados

La alteración de la diana, da lugar a la resistencia

La colistina: su mecanismo de acción

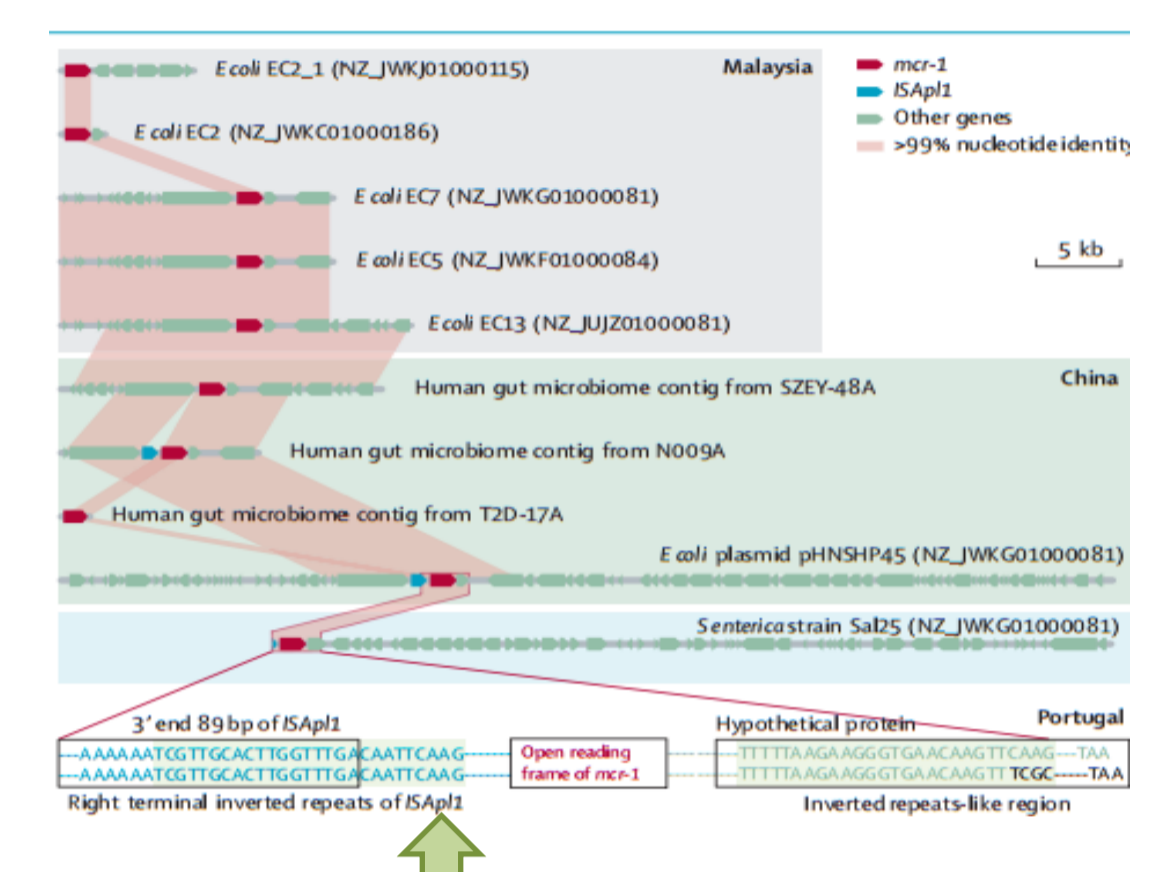
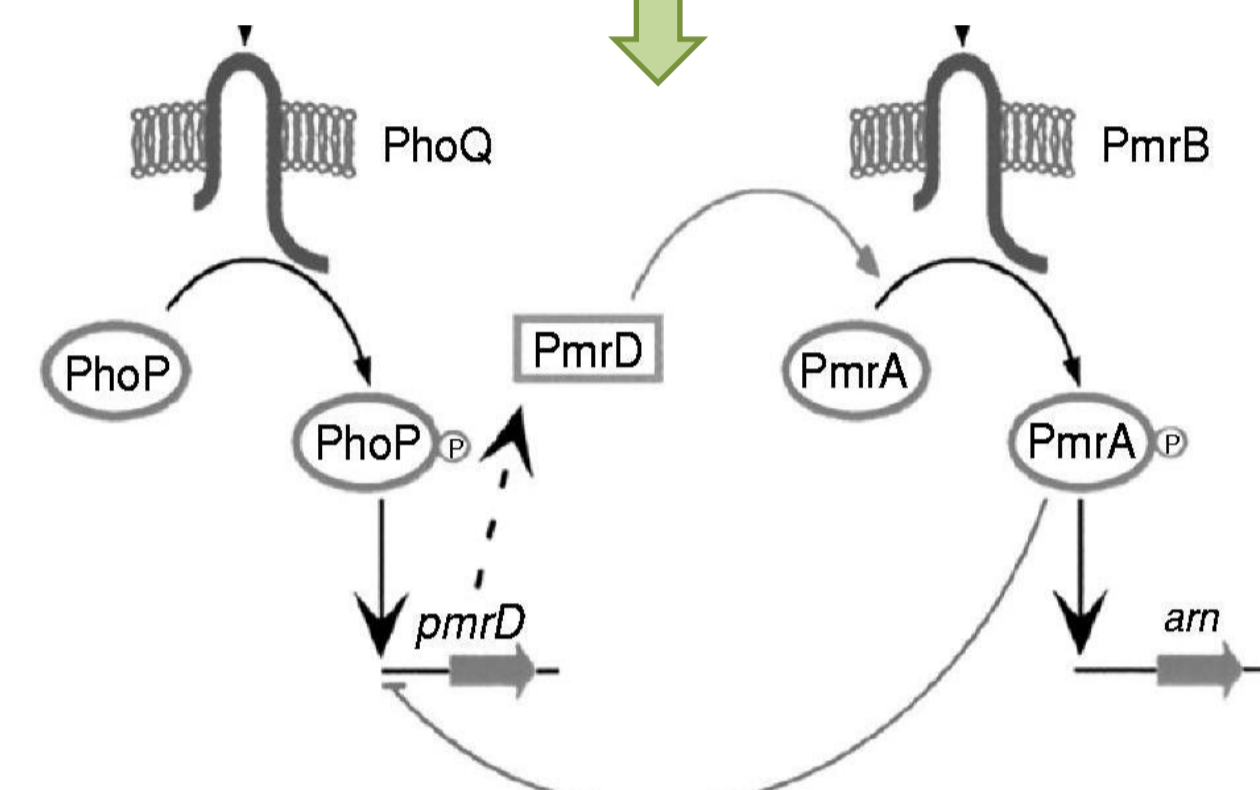
Sus 5 aminoácidos L -diaminobutíricos (L-Dab), dan lugar a su carga positiva, responsable de la interacción con el lipopolisacárido (LPS) de la membrana plasmática (diana del ATB). Se inserta y desestabiliza la membrana plasmática, alterando el equilibrio osmótico, que lleva a la salida de contenido celular y a la muerte bacteriana.



Mecanismos de resistencia

Resistencia cromosómica adquirida

Es debida a la modificación de la diana, es decir, del LPS, mediante la adición de 4- amino- 4 deoxi-L-arabinosa (L-Ara4N) y fosfoetanolamina (PETN). La biosíntesis de L-Ara4N y PETN es mediada por un sistema de dos componentes con actividad quinasa denominados *PmrA/PmrB* y *PhoP/PhoQ*. Se producen mutaciones específicas que llevan a la activación constitutiva de éste sistema.



Transferencia horizontal de la resistencia a la colistina

En 2.015, en la **industria alimentaria** se aisló a partir de una cepa de *E coli* un plásmido (pHNSHP45) portador del gen *mcr-1*. Posteriormente, ha sido identificado en diferentes plásmidos de distintos grupos de incompatibilidad.

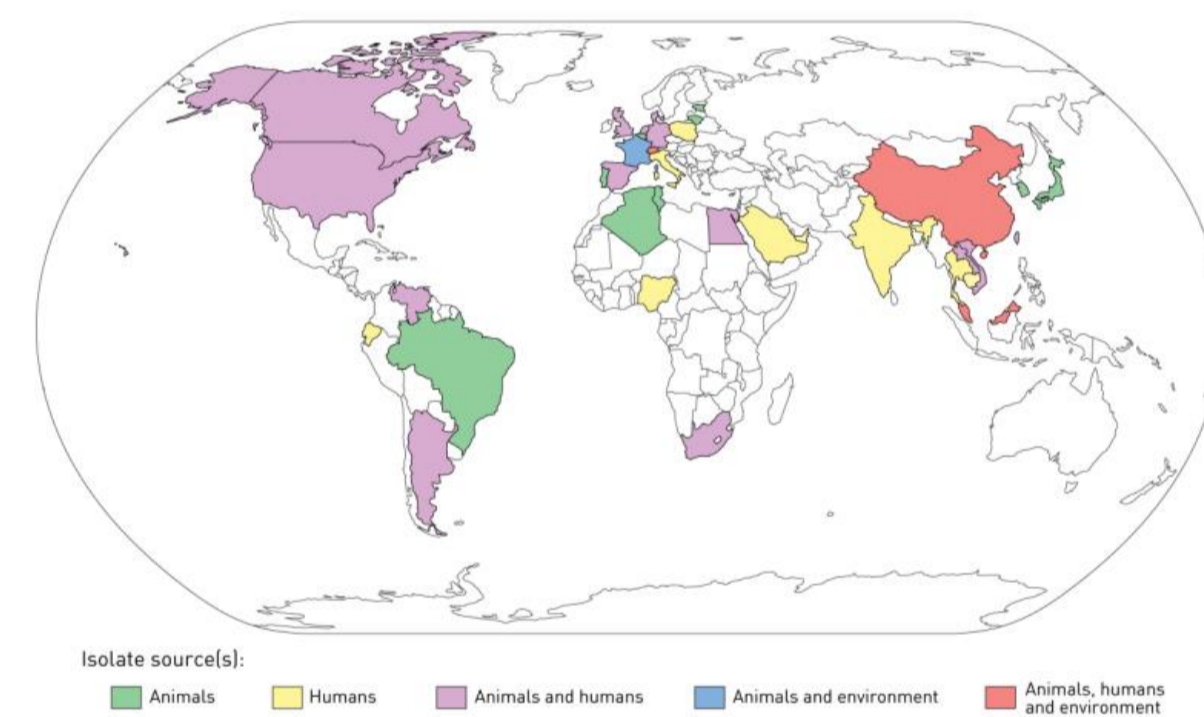
En 2.016, se identificó *mcr-2*, portado por un plásmido de *E. coli* procedente de **ganado bovino y porcino**. Las proteínas MCR-1 y MCR-2 presentan una homología del 80,65% y son miembros de la familia enzimática fosfo-etanolamino transferasas. También en 2.016 se detectó por primera vez el gen *mcr-1* localizado en el cromosoma de dos cepas de *E. coli* resistentes a colistina procedentes de **carne de ternera**.

Se sugiere con éstos hallazgos, la capacidad de transmisión horizontal del gen y la capacidad de la secuencia de inserción de introducirse en el cromosoma.

Extensión de la resistencia

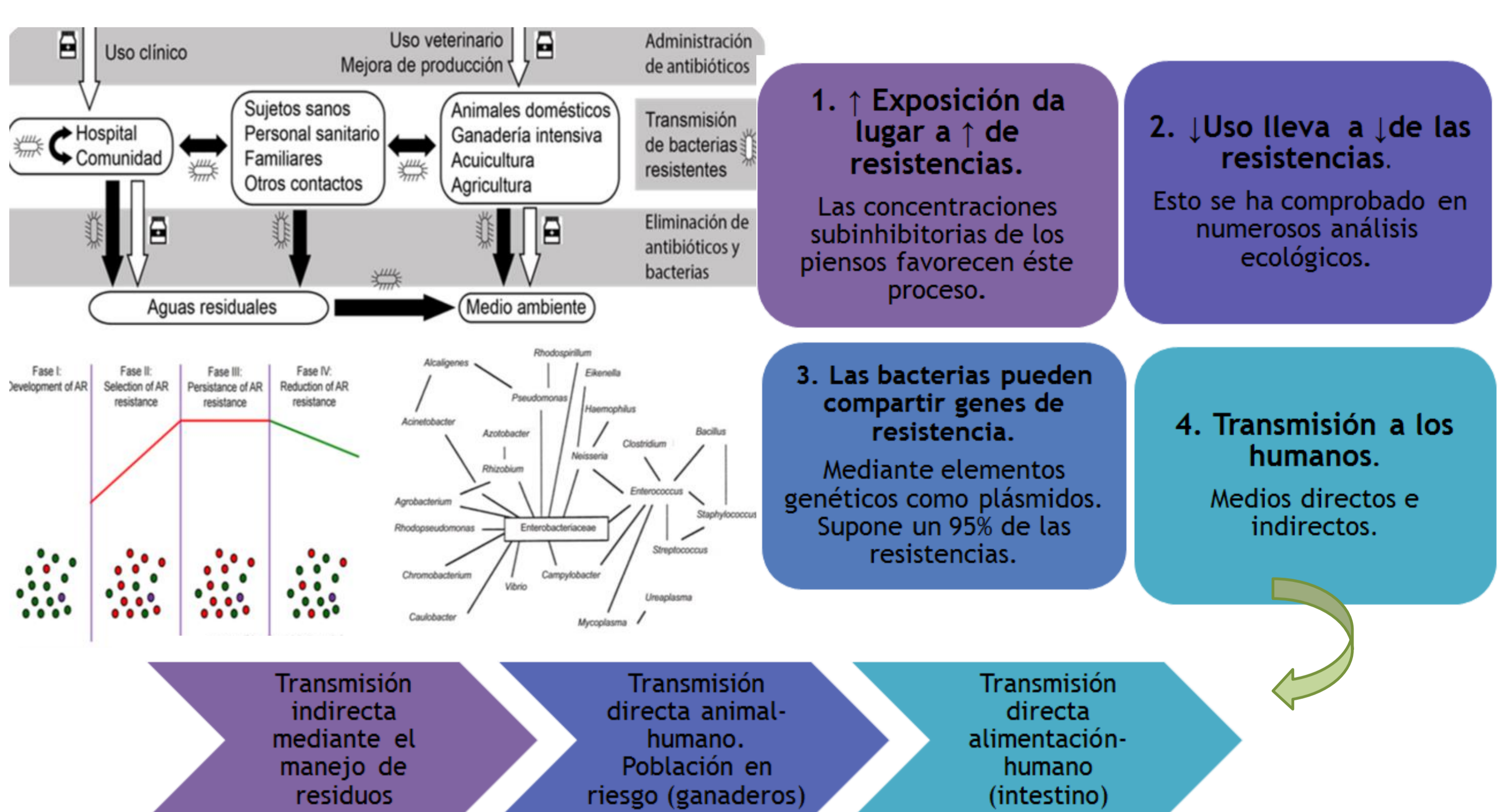
Numerosos informes retrospectivos, han aislado *mcr-1*, en varios países de 4 continentes.

Se ha detectado *mcr-1* en organismos Gram negativos, procedentes tanto de **hospedadores humanos y animales, como de carnes, vegetales, de medio ambiente.**



La mayor preocupación es la **asociación de mcr-1 con otros elementos de resistencia**, como beta-lactamasas de amplio espectro (ESBL) y carbapenemasas, **ya se han descrito casos en ganado.**

La relación entre el uso de antibióticos y las resistencias: 4 evidencias científicas.



6. Bibliografía

1. Van Boeckel T, Brower C, Gilbert M, Grenfell B, Levin S, Robinson T et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. 2015;112(18):5649-5654.
2. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). WHO list of critically important antimicrobials. Geneva.; 2011.
3. European Medicines Agency. Updated advice on the use of European Medicines Agency colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on. 2016.
4. HM government- Jim O'Neil. Tracking down antibiotic-resistance globally. 2017
5. EMA: European Medicines Agency. Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 European countries in 2014 [Internet]. 2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/10/WC500214217.pdf
6. Catry B, Cavalieri M, Baptiste K, Grave K, Grein K, Holm A et al. Use of colistin-containing products within the European Union and European Economic Area (EU/EEA): development of resistance in animals and possible impact on human and animal health. International Journal of Antimicrobial Agents [Internet]. 2015;46(3):297-306.
7. Liu Y, Wang Y, Walsh T, Yi L, Zhang R, Spencer J et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism *mcr-1* in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. The Lancet Infectious Diseases. 2016;16(2):161-168.
8. Rhouma M, Beaudry F, Thériault W, Letellier A. Colistin in pig production: chemistry, mechanism of antibacterial action, microbial resistance emergence, and one health perspectives. Frontiers in Microbiology. 2016;7.
9. Bialvaei A, Samadi Kafil H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. Current Medical Research and Opinion. 2015;31(4):707-721.
10. Olaitan A, Morand S, Rolain J. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. Frontiers in Microbiology. 2014;5.
11. Javier B, Lammens C, Ruhel R, Kumar-Singh S, Butaye P, Goossens H et al. Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*. Belgium, June 2016. Eurosurveillance. 2016;21(27)
12. Shen Z, Wang Y, Shen Y, Shen J, Wu C. Early emergence of *mcr-1* in *Escherichia coli* from food-producing animals. The Lancet Infectious Diseases. 2016;16(3):293
13. Center for Disease Dynamics, Economics & Policy CDDEP State of the world's antibiotics [Internet]. Washington, D.C.; 2015. Available from: http://cddep.org/sites/default/files/swa_2015_Final.pdf
14. Fischer J, Rodriguez I, Schnogger S, Friesse A, Roesser U, Helmuth R et al. *Escherichia coli* producing *Vim-1* carbapenemase isolated on a pig farm. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012;67(7):1793-1795. Rotger, R, y Martínez Gruetero, M. "Fármacos antimicrobianos. Mecanismos de acción y resistencia" Editorial Dextra, Madrid, 2016.