



**β -lactamasas tipo BLEE, AMPc
plasmídica y carbapenemasa en
Klebsiella pneumoniae y
Escherichia coli desde una
perspectiva ONE-HEALTH.**

Yurena Bajo de Vera

**Máster Universitario en Seguridad y Calidad de los
Alimentos**

Tutoras: Dra. Miriam Hernández Porto y Dra. María de los Ángeles Arias

San Cristóbal de la Laguna, julio 2023

Glosario de abreviaturas

OMS: Organización Mundial de la Salud

ECDC: Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades

CDC: Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades

BLEE: Beta Lactamasas de Espectro Extendido

AmpC: Betalactamasas que confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas y aztreonam.

JACRA: Análisis Conjunto Inter-agencias sobre Consumo de Antibióticos y Resistencias

EARS-Net: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

EFSA: Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria

MbL: Metallo-b-lactamasas

VIM: Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase.

NDM: New Delhi metallo-beta-lactamase.

KPC: Klebsiella pneumoniae carbapenemase

OXA: Carbapenemases (Carbapenem-hydrolysing oxacillinase)

Índice

1. Resumen	4
2. Abstract	5
3. Introducción	6
3.1 Implicación en la salud de las bacterias multirresistentes	6
3.2 Mecanismos de resistencia adquirida a B-lactámicos en gram negativos -----	7
3.3 One Health	8
4. Objetivos	13
5. Material y Métodos	13
6. Resultados y Discusión	14
6.1 Consumo de antibióticos en España	14
6.2 Resistencia en humanos	16
6.3 Resistencia en animales	20
6.4 Diseminación cruzada de resistencia y clones entre humano y animal	26
7. Conclusiones	27
8. Bibliografía	28

1) RESUMEN

Introducción: El incremento de la multirresistencia bacteriana es un gran problema en Salud Pública que repercute tanto en la salud humana como en la sanidad animal, debido a la interrelación que existe entre seres humanos, animales y ambiente. Surge como consecuencia a una exposición antibiótica innecesaria o incorrecta, provocando una presión selectiva en las bacterias. Para abordar este problema se precisa de un enfoque denominado One Health (una sola salud), que consiste en elaborar una estrategia global en la que participan las disciplinas de salud humana, veterinaria y ambiental.

Objetivo: Revisión bibliográfica sobre la diseminación de resistencias a β -lactámicos en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* por la acción de Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), Cefaminasas (AMPc) de producción plasmídica y carbapenemasas a través de la cadena alimentaria y su implicación en la salud humana.

Material y Métodos: Búsqueda avanzada bibliográfica en la base de datos Pub Med, bajo los términos de búsqueda: enterobacteria, antibiotic resistance, livestock, beta lactam resistance, carbapenem, con los filtros orden por relevancia y publicaciones de los 10 últimos años. Se seleccionaron aquellos artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaban criterios de exclusión.

Conclusiones: Es de vital importancia continuar con la investigación dentro de la estrategia One Health, con el fin de optimizar la salud humana animal y ambiental.

2) ABSTRACT

Introduction: The increase in bacterial multiresistance is a major problem in Public Health that affects both human and animal health, due to the interrelation that exists between humans, animals and the environment. It arises as a result of unnecessary or incorrect antibiotic exposure, causing selective pressure in bacteria. Addressing this problem requires a One Health approach which involves the development of a global strategy involving human, veterinary and environmental health disciplines.

Objective: Reviewing the literature on the dissemination of β -lactamic resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* by the action of Extended Spectrum Beta-lactamases (ESBL), plasmidic cefaminases (AMPc) and carbapenemase production through the food chain and its involvement in human health.

Material and Methods: Advanced bibliographic search in the Pub Med database, under the search terms: enterobacteria, antibiotic resistance, livestock, beta lactam resistance, carbapenem, with the filters order by relevance and publications of the last 10 years. Articles that met the inclusion criteria and did not present exclusion criteria were selected.

Conclusions: It is vital to continue the research within the One Health strategy, in order to optimize animal and environmental human health.

3) INTRODUCCIÓN

3.1 Implicación en la salud de las bacterias multirresistentes.

Las bacterias multirresistentes presentan resistencia a uno o más antibióticos de al menos tres familias diferentes de antibióticos.¹ Dentro de la resistencia antimicrobiana preocupa la de origen **adquirido**, es decir aquella que se presenta en algunos de los miembros de una determinada especie bacteriana y aparece por mutaciones o **por transmisión de genes de resistencia procedentes de otras bacterias**. De este modo se puede adquirir la resistencia **sin contacto previo con el antibiótico**. En este grupo destaca las resistencias a B-lactámicos mediante B-lactamasas de espectro extendido (BLEE), betalactamasas de tipo AmpC de expresión plasmídica (pAmpC) y carbapenemasas en enterobacterias.

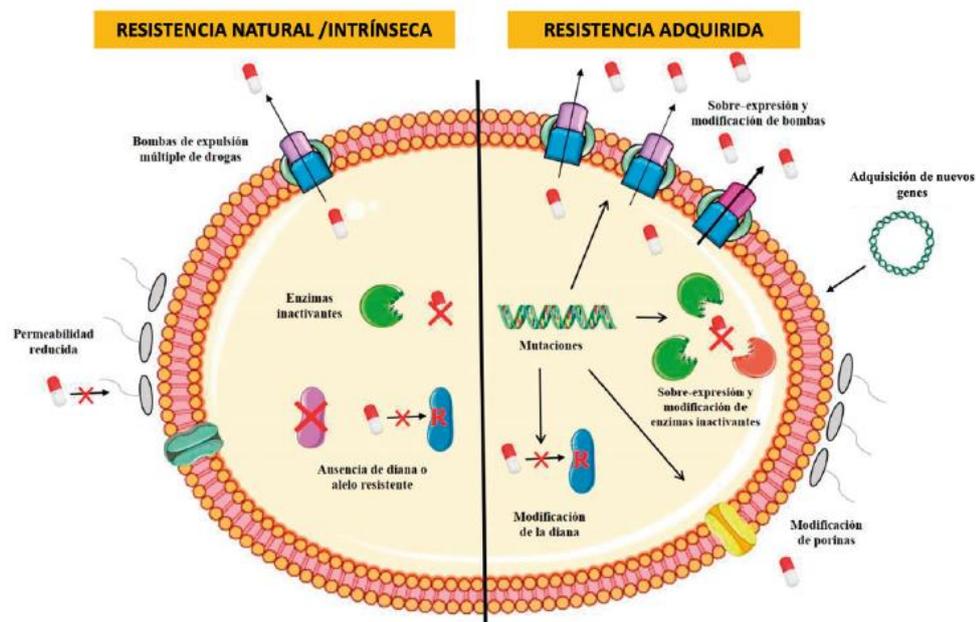


Figura1. Principales mecanismos de resistencia natural o intrínseca y adquirida en bacterias.²

La OMS (Organización Mundial de la Salud) considera la resistencia bacteriana como una de las principales amenazas para la salud mundial³, pues se está produciendo un alarmante incremento de las infecciones causadas por bacterias multirresistentes, tanto en el ámbito hospitalario como en el ámbito comunitario. En el último informe de los ECDC (Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades) se ha notificado un incremento de 685.433 casos de infección causada por multirresistentes en 2016 a 801. 517 casos en 2020, siendo también visible el incremento en muertes atribuibles a estas bacterias de 30.730 en 2016 a 35.813 en 2020.⁴

Esta situación refleja la interrelación que existe entre los seres humanos, animales y ambiente y de las consecuencias de las incorrectas acciones del hombre sobre todos ellos, que conllevan a un

incremento de la exposición al antibiótico. Esto causa una **presión selectiva en las bacterias** que en un intento de supervivencia desarrollan determinadas mutaciones.

Todo esto provoca: disminución del arsenal terapéutico, incremento de infecciones por especies multirresistentes y fallecimientos, mayores estancias hospitalarias, mayor necesidad de recursos, mayor morbilidad y un mayor gasto económico. Según el informe “Amenazas de la resistencia a los antibióticos en los Estados Unidos” de los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) de 2019⁵, 13.100 hospitalizaciones fueron debidas a infecciones causadas por bacterias productoras de carbapenemasas y 197.400 por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, lo que supuso un coste anual de 130 y de 1,2 mil millones de dólares respectivamente.

3. 2 Mecanismos de resistencia adquirida a B-lactámicos en Gram negativos

Son múltiples los mecanismos de resistencia a B-lactámicos, pero el principal en bacterias gram negativas es la producción de unas enzimas llamadas **B-lactamasas** que rompen el enlace amida del anillo B-lactámico.⁶

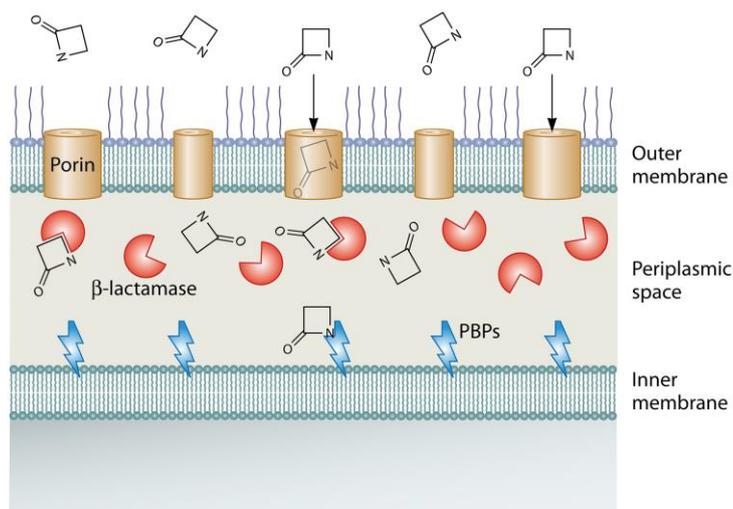


Figura2. B-lactámico y mecanismos de resistencia⁶

3.2.1 Tipos de β -lactamasas

Existen numerosas B-lactamasas que han surgido tras diferentes mutaciones, deleciones o inserciones de nuevos fragmentos de ADN en los genes que las expresan. Concretamente muchas han surgido de B-lactamasas de codificación cromosómica específica de diferentes especies que posteriormente han adquirido movilidad y han sido transportadas mediante plásmido a otras especies diferentes.

En el presente trabajo nos centraremos en las resistencias Betalactamasas de espectro extendido (BLEE), AMPc de producción plasmídica y carbapenemasas en las enterobacterias *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Estos tres tipos de resistencias son de adquisición plasmídica, es decir,

que los genes de resistencia son transportados por elementos móviles llamados plásmidos desde unas especies a otras. Las principales características de estos tipos de resistencia se resumen en la **Tabla 1**.

3.3 One Health

En la diseminación de la resistencia bacteriana están involucrados el ser humano, los animales y la cadena alimentaria. Presenta diferentes vías para su propagación:

A) En granjas:

1. Animales tratados con antibióticos en los que se desarrollan bacterias resistentes a dichos antibióticos y permanecen en su intestino.
2. Las heces de dichos animales pueden ser utilizadas como estiércol y contaminar a los alimentos vegetales con dichas bacterias.
3. El ser humano podría contaminarse al consumir alimentos crudos o poco hechos contaminados, o bien por contacto directo con los animales.

B) En la comunidad:

El ser humano recibe tratamiento antibiótico prescrito para tratar una infección. Sin embargo, la bacteria desarrolla resistencia y puede diseminarse desde la persona tratada a otras personas.

C) En Hospitales y Unidades de Cuidados Sanitarios:

El ser humano recibe en el hospital o en una Unidad de Cuidados Sanitarios un tratamiento antibiótico prescrito para tratar una infección. Sin embargo, la bacteria desarrolla resistencia y puede diseminarse desde la persona tratada a otras personas mediante las manos del personal sanitario o mediante fómites. Asimismo, estos pacientes pueden terminar colonizándose por estos microorganismos y ser dados de alta y transmitir este tipo de resistencia al resto de población

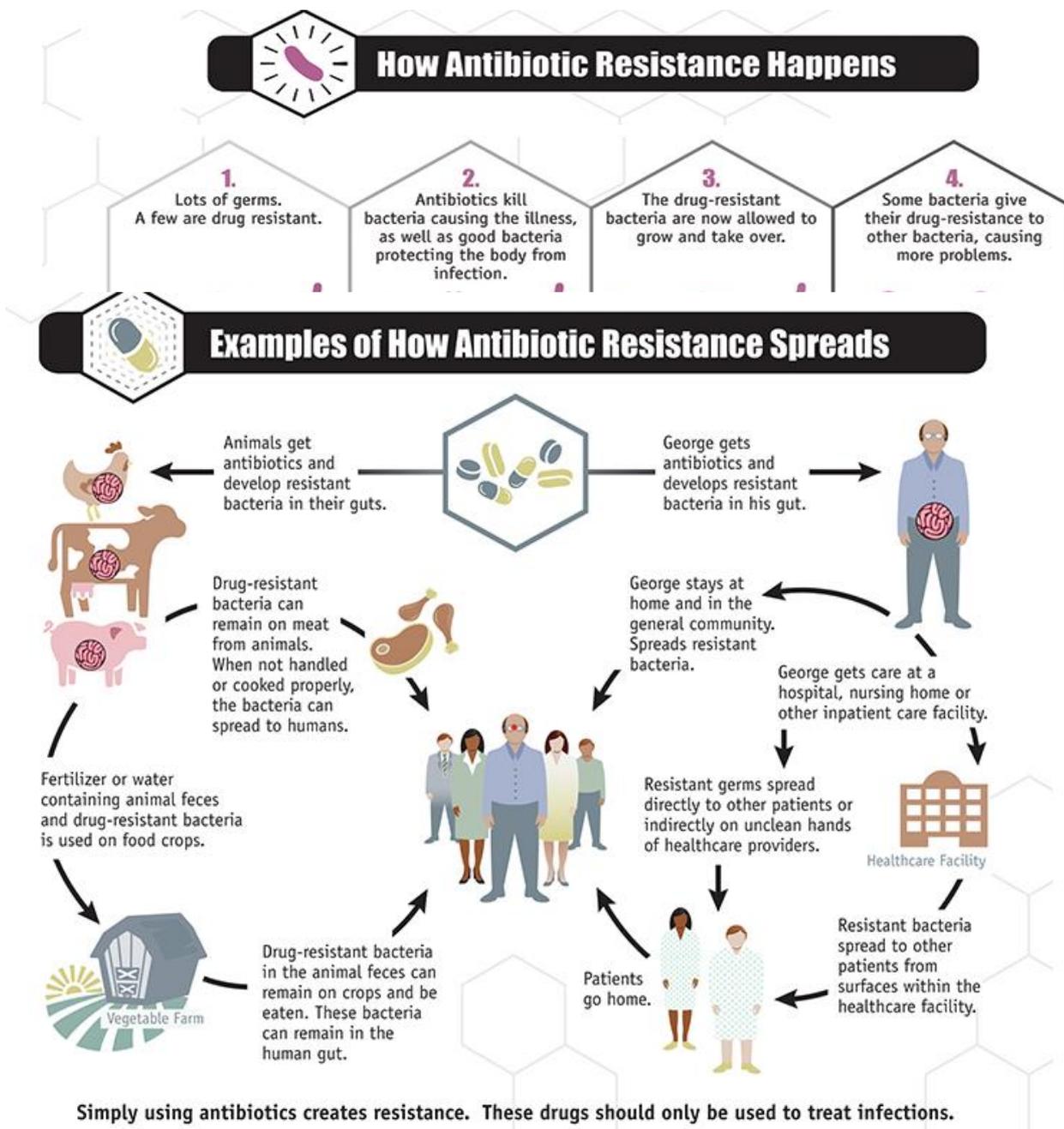


Figura 3. Diseminación de la Resistencia antibiótica en EEUU 2013. US CDC,2013 ⁵

Para abordar el problema de diseminación de la resistencia bacteriana se precisa de un **enfoque denominado One Health (una sola salud)**, que consiste en elaborar una estrategia global en la que participan las disciplinas de salud humana, veterinaria y ambiental ya que el hombre y animales tienen en común la gran mayoría de bacterias patógenas por lo que es necesario coordinar políticas de salud pública, sanidad animal y el medio ambiente. Para ello en España se ha establecido el Plan estratégico 2022-2024 del Plan Nacional frente a la resistencia de antibióticos (PRAN), en el que se establecen 6 líneas de estudio que afectan tanto a la salud humana como sanidad animal destacando las siguientes:

- ✓ línea de vigilancia del consumo de antibióticos y de la resistencia a los mismos.
- ✓ línea de control de la resistencia a los antibióticos.
- ✓ línea de prevención de la necesidad del uso de los antibióticos.⁷

Tabla1. Principales características de la resistencia a B-lactámicos mediados por las B-lactamasas más importantes.

Tipo de B-lactamasa	Hidrolizan	Son sensibles	Inhibidas por Inhibidores de B-lactámicos (ácido clavulánico sulbactam tazobactam)	Se encuentran en	Subtipos según grupo funcional (Bush and Jacob)
BLEE	Penicilinas Cefalosporinas de 1 ^a , 2 ^a , 3 ^a y 4 ^a Aztreonam	Cefamicinas Carbapenems.	Frecuente	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Citrobacter spp.</i>	a. Grupo funcional 2be: TEM 10, SHV2, CTX-M. b. Grupo funcional 2e c. Grupo funcional 2d tipo OXA (OXA-11, 14 y 20).
AmpC de expresión plasmídica (pAmpC) o Cefaminasas	Penicilinas Cefalosporinas de 1 ^a , 2 ^a , 3 ^a . Aztreonam	Cefalosporinas 4 ^a G Carbapenems	Infrecuente	<i>Klebsiella spp.</i> , <i>Salmonella enterica</i> <i>Proteus mirabilis</i> De adquisición cromosómica pero expresión constitutiva: <i>E. coli</i>.	Grupo funcional 1.
Carbapenemasas de expresión plasmídica	Penicilinas Cefalosporinas de 1 ^a , 2 ^a , 3 ^a , 4 ^a generación (excepto: OXA-48 que suele ser		No		a. Grupo funcional 2f: - KPC (<i>Klebsiella pneumoniae</i> carbapenemasa): en enterobacterias

	<p>sensible a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación)</p> <p>Carbapenems en diferentes grados</p> <p>Aztreonam (a excepción de las metalobetalactamasas).</p>				<p>- GES: en enterobacterias y <i>P. aeruginosa</i>.</p> <p>b. Grupo funcional 3:</p> <p>- Metalobetalactamasa (MBL): IMP, VIM, NDM, GIM, SPM, SIM, AIM, DIM, KHM. Principalmente en <i>Pseudomonas</i>, pero también en Enterobacterias y otros BGNNF tipo <i>Acinetobacter</i>.</p> <p>c. Grupo funcional 2df: OXA (OXA-48 en Enterobacterias y OXA- 23, 24, 58, 143, 51 en <i>A. baumannii</i> y en menor cantidad en <i>Pseudomonas aeruginosa</i>). OXA-48 a veces es difícil de detectar porque presenta bajos niveles de resistencia a carbapenems.</p>
--	---	--	--	--	--

4) OBJETIVOS

Revisión sobre la actual diseminación de enterobacterias *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de B-lactamasas tipo BLEE, AMPc de producción plasmídica y carbapenemasas a través de la cadena alimentaria y su implicación en la salud humana.

Objetivos específicos:

1. Conocer el consumo de antibióticos en España en humanos y animales
2. Conocer la resistencia a los antibióticos en humanos y animales
3. Profundizar en la diseminación cruzada de resistencia y clones entre humano y animal.

5) MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración del presente trabajo se realizó una búsqueda avanzada bibliográfica en la base de datos Pub Med, bajo los términos de búsqueda que se detallan en la tabla y con los siguientes filtros: orden por relevancia y publicaciones de los 10 últimos años.

Términos de búsqueda	Resultados	Excluidos
(((enterobacteria[MeSH Terms]) AND (antibiotic resistance[MeSH Terms])) AND (livestock[MeSH Terms])) AND (beta lactam resistance[MeSH Terms])) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	10	8
(((antibiotics, carbapenem[MeSH Terms]) AND (livestock[MeSH Terms])) AND (enterobacteria[MeSH Terms])) AND (antibiotic resistance[MeSH Terms])) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])	2	1
((((enterobacteria) AND (pig))) AND (beta lactamase)) AND (carbapenem)) AND (resistance)) AND (ESBL)	13	10

Asimismo, se revisaron documentos:

1. Centro Europeo para la Prevención y Control de la Enfermedad (ECDC).
2. Documento JIACRA (Análisis Conjunto Inter-agencias sobre Consumo de Antibióticos y Resistencias).
3. Informe de las resistencias antimicrobianas en bacterias zoonóticas e indicadores de personas, animales y alimentos 2020, elaborado por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación.

Los criterios de inclusión para la búsqueda fueron: enterobacterias resistentes a los B-lactámicos mediante los mecanismos BLEE y/o AMPc plasmídica y/o carbapenemasa en el ganado, cerdos y aves de corral y humanos

Los criterios de exclusión fueron: bacterias diferentes a las enterobacterias con los mismos mecanismos de resistencia, reservorios diferentes a animales de granja (animales de compañía, salvajes, aguas residuales, superficiales...) y artículos publicados hace más de diez años.

6) RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Consumo de antibióticos en España

Según el Primer informe JIACRA (Análisis Conjunto Inter-agencias sobre Consumo de Antibióticos y Resistencias) en España, realizado por el Plan Nacional de Resistencias a Antibióticos, el análisis sobre el consumo de antibióticos durante el periodo 2014-2016 indica que **los grupos de antimicrobianos más empleados en salud humana** tanto en el ámbito hospitalario como en el de la comunidad **son los β -lactámicos seguido por las quinolonas**, mientras que **en sanidad animal son las tetraciclinas y los β -lactámicos**.⁸

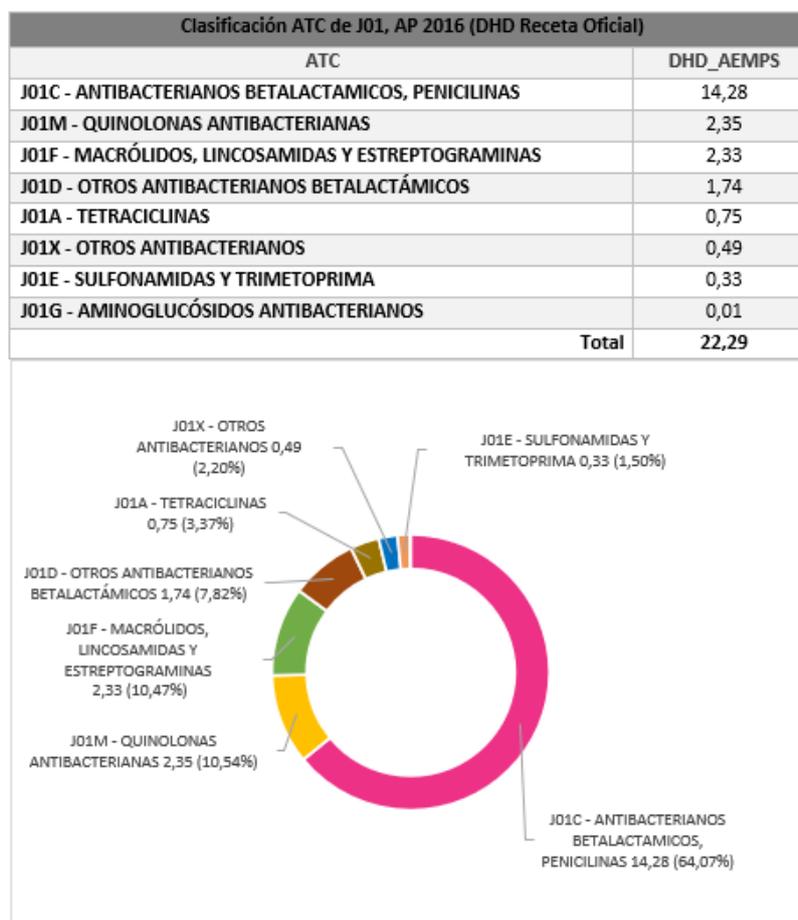


Figura 4. Consumo de antibióticos en Atención Primaria expresado en DHD (número de Dosis Diaria Definida por 1.000 habitantes y día)⁸

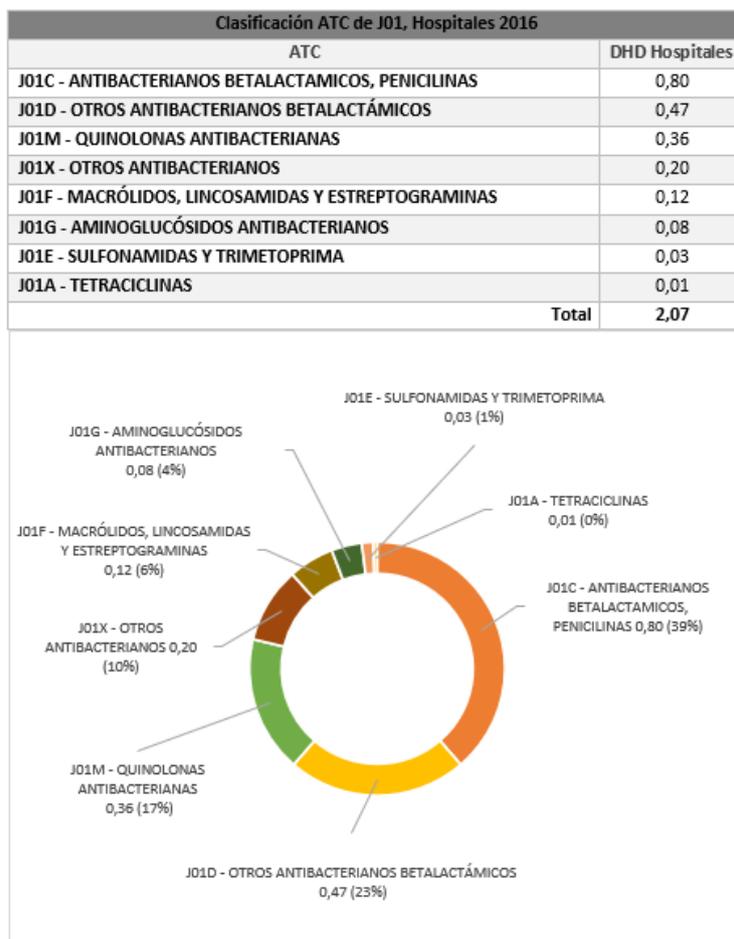


Figura 5. Consumo de antibióticos en Hospitales expresado en DHD (número de Dosis Diaria Definida por 1.000 habitantes y día)⁸

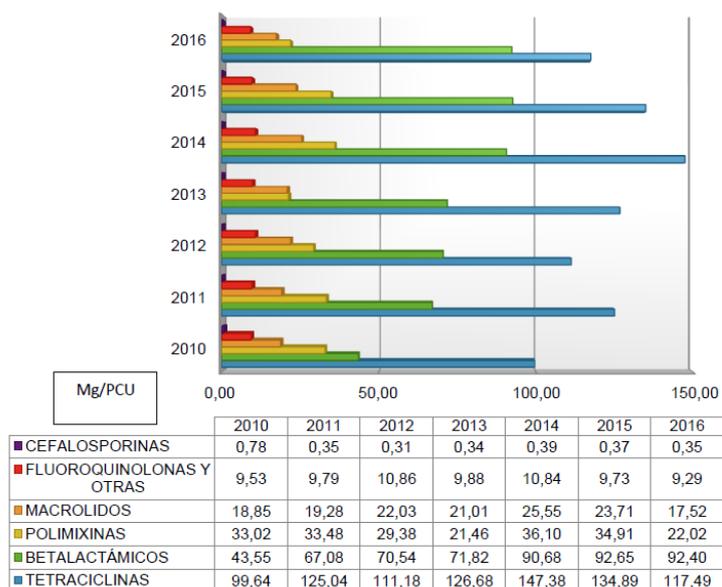


Figura 6. Consumo de antibióticos en Sanidad Animal en mg/PCU (Population Correction Unit, unidades corregidas de población)⁸

6.2 Resistencias en humanos

Para el análisis de resistencias en humanos se utilizaron los informes que emite el ECDC sobre los aislamientos de 2021 obtenidos en muestras invasivas humanas (sangre y LCR) informados al European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) por 29 países de la Unión Europea. European Union (EU).⁹

6.2.1 Resistencia a cefalosporinas de tercera generación en *Escherichia coli*.

La resistencia a cefalosporinas de tercera generación engloba mayormente a la resistencia BLEE y en menor medida la resistencia AmpC.⁹

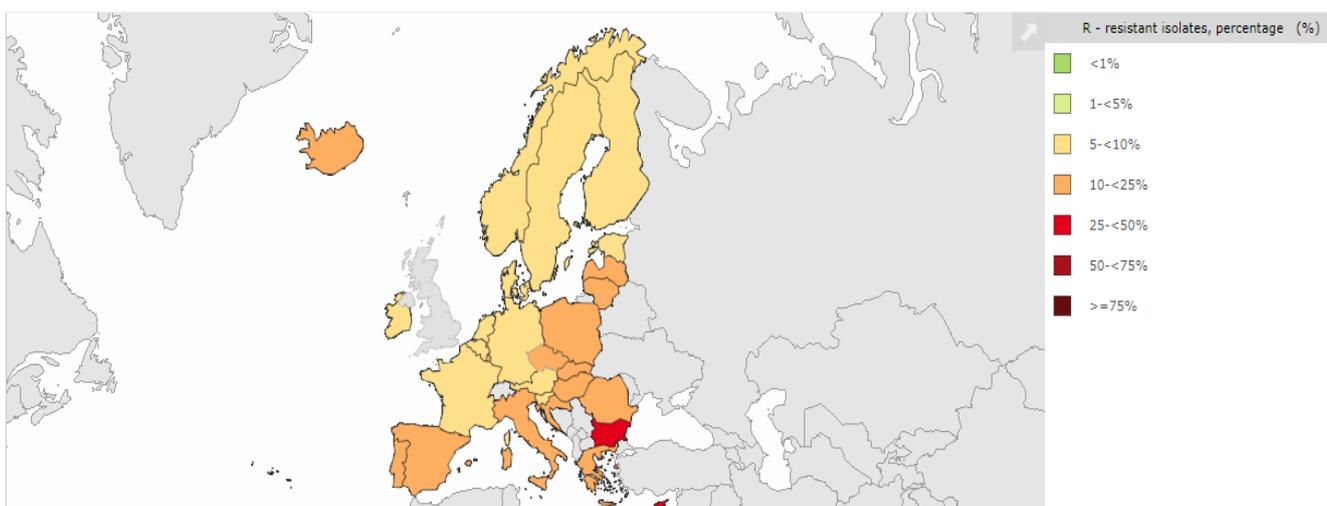


Figura 4. Porcentaje de aislamientos invasivos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en *E. coli* por países en la Unión Europea, 2021.⁹

Actualmente destaca las elevadas tasas en la República de Chipre (32,8%) y Bulgaria (37,3%).

España presenta un nivel al alza a lo largo de los últimos años alcanzando en 2021 una tasa del 13,2%.⁹

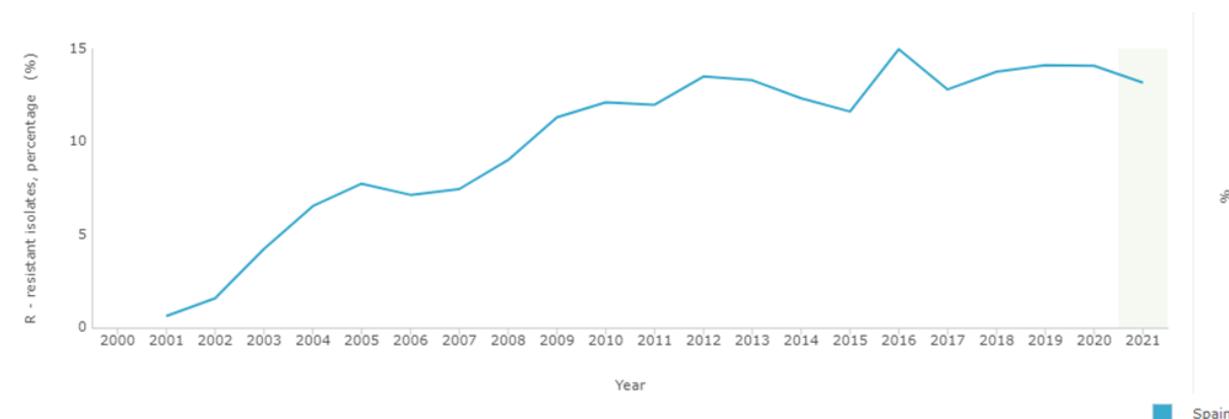


Figura 5. Evolución temporal del porcentaje de resistencia a cefalosporinas de tercera generación en *E. coli* en España.⁹

6.2.2. Resistencia a cefalosporinas de tercera generación en *Klebsiella pneumoniae*.

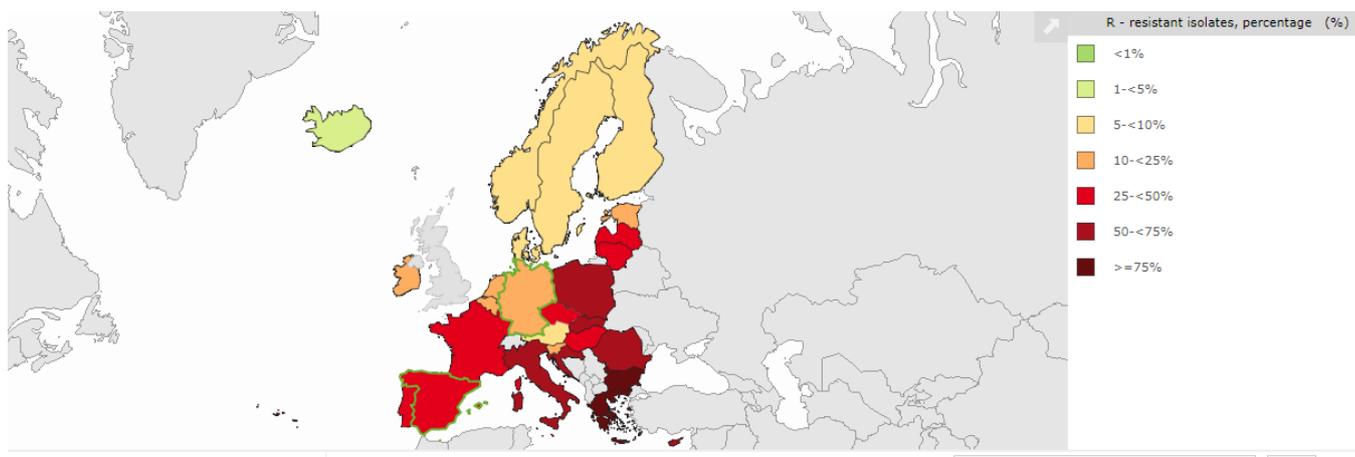


Figura 6. Porcentaje de aislamientos invasivos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en *K. pneumoniae* por países en la Unión Europea, 2021.⁹

Actualmente destaca las elevadas tasas en: Bulgaria (81,4%) y Grecia (80,4%), seguido por Rumania y Polonia (70%), Croacia (62%), Chipre e Italia (50%). España presenta un nivel al alza a lo largo de los últimos años alcanzando en 2021 una tasa del 27,9%.⁹

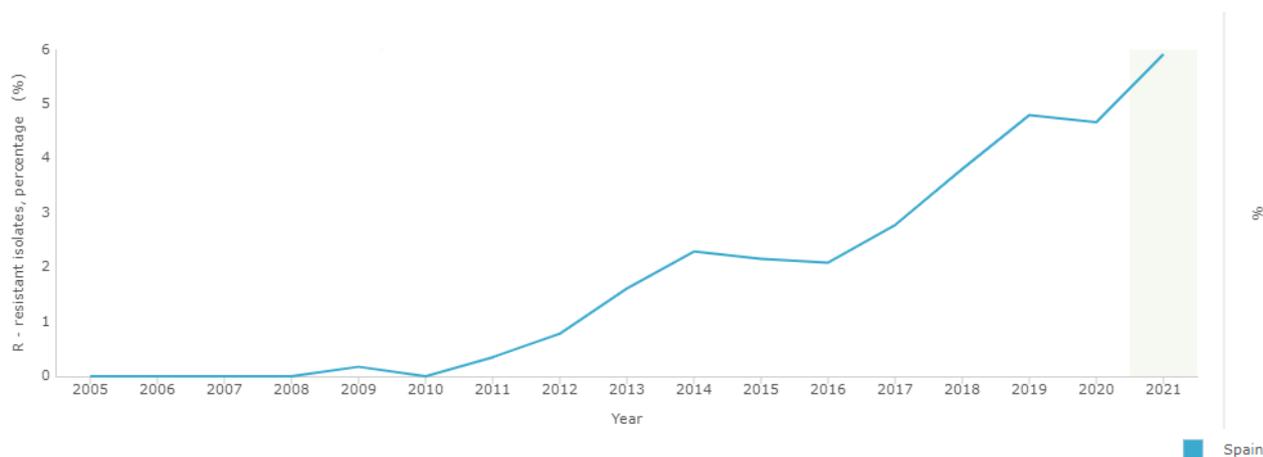


Figura 7. Evolución temporal del porcentaje de resistencia a cefalosporinas de tercera generación en *K. pneumoniae* en España.⁹

6.2.3 Resistencia a carbapenems en *Escherichia coli*.

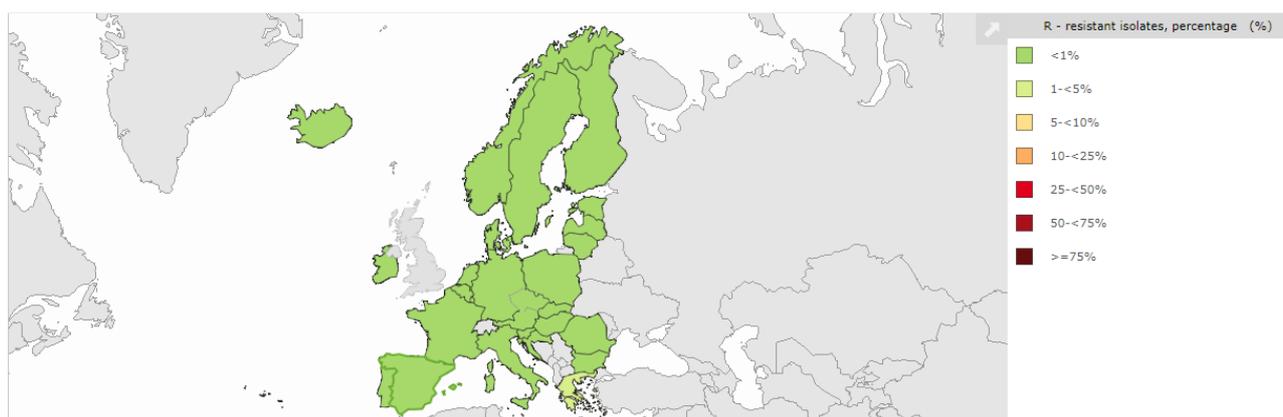


Figura 8. Porcentaje de aislamientos invasivos resistentes a carbapenems en *E. coli* por países en la Unión Europea, 2021.⁹

Actualmente destaca las bajas tasas en toda Europa siendo <1%. España presenta un nivel muy bajo a excepción de los años 2013 (0,7%) y 2019 (1,9%).⁹

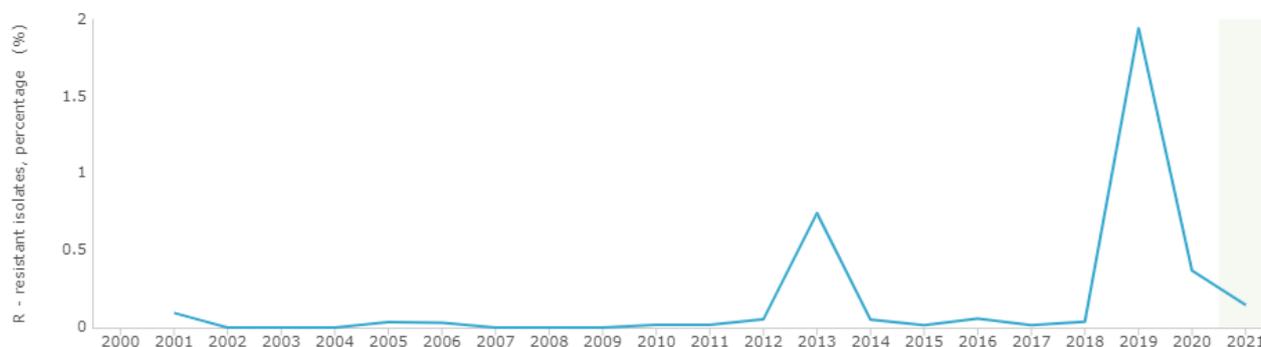


Figura 9. Evolución temporal del porcentaje de resistencia a carbapenems en *E. coli* en España.⁹

6.2. 4 Resistencia a carbapenems en *Klebsiella pneumoniae*.

Actualmente destaca las elevadas tasas en: Grecia (73,7%) y Rumania (54,5%), seguido por Bulgaria (46,3%), Croacia (32,9%), Chipre e Italia (26%). España presenta un nivel al alza a lo largo de los últimos años alcanzando en 2021 una tasa del 5,9%.⁹

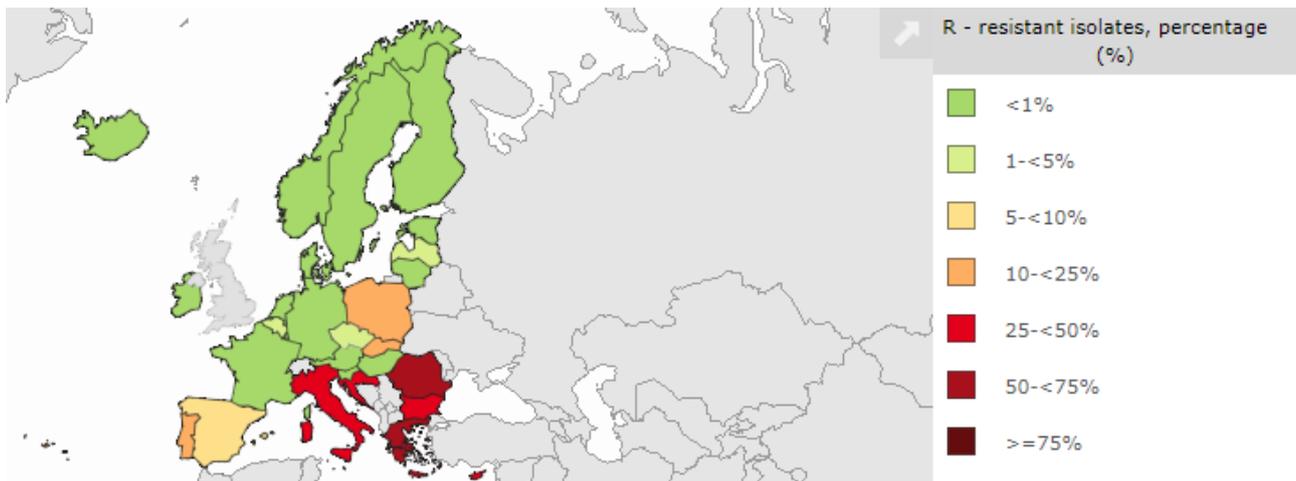


Figura 10. Porcentaje de aislamientos invasivos resistentes a carbapenems en *K. pneumoniae* por países en la Unión Europea, 2021.⁹

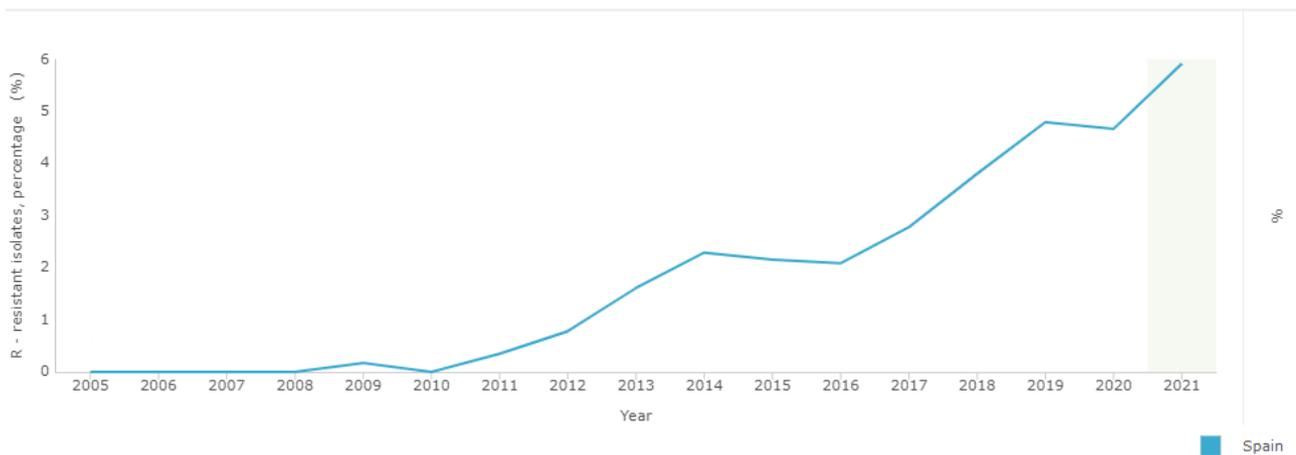


Figura 11. Evolución temporal del porcentaje de resistencia a carbapenems en *K. pneumoniae* en España.⁹

6.2.5 Situación en el área Norte de Tenerife

El Hospital Universitario de Canarias es un hospital terciario que presta atención sanitaria a la zona norte de la isla de Tenerife y presenta un área de influencia de 387.103 habitantes. Cada año dicho hospital elabora un Boletín informativo sobre la sensibilidad a antibióticos tanto para aislamientos bacterianos de pacientes hospitalizados como de pacientes de Atención Primaria. En el último Boletín del año 2022 se notificaron los siguientes porcentajes de resistencia:

a) En pacientes hospitalizados

El 24,6% de los aislamientos de *E. coli* y el 20% de *K. pneumoniae* fueron BLEE en muestras clínicas de pacientes hospitalizados.

El 37% de los aislamientos de *K. pneumoniae* fueron productoras de carbapenemasa (82% OXA-48; 18% NDM). Únicamente se encontraron 4 aislamientos de *E. coli* productoras de carbapenemasa (3 OXA-48; 1 NDM).

b) En pacientes pertenecientes a Atención Primaria

El 14 y 11 % de los aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* fueron BLEE en muestras de orina.

El 15% de los aislamientos de *K. pneumoniae* fueron productoras de carbapenemasa (93% OXA-48; 7% NDM).¹⁰

6.3 Resistencia en animales:

6.3.1 Resistencia a cefalosporinas de tercera generación en *Escherichia coli*.

La especie *E.coli* de origen animal se utiliza en los programas de vigilancia por su capacidad de adquirir genes de resistencia asociados a elementos genéticos móviles y se consideran bacterias **indicadoras de la presión antimicrobiana**.

✓ Pollos y pavos de engorde

Según el informe de las resistencias antimicrobianas en bacterias zoonóticas e indicadoras de personas, animales y alimentos 2020, elaborado por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación, en Europa en las muestras de *E. coli* indicadores, procedentes de pollos y pavos de engorde, las cepas productoras de BLEE fueron más numerosas que las productoras de AmpC, no hubo grandes diferencias entre ambas especies animales: 1,7 y 2 % de BLEE, 0,6 y 0,5% para AmpC. **Los países que presentan mayores niveles de BLEE en pollo son Portugal, Italia, España, Países Bajos, Bélgica y Alemania.**¹¹

Con respecto al seguimiento específico de *E. coli*, en las muestras procedentes de **carne de pollo y pavo de engorde**, la mayoría de los aislados resultaron ser productores de BLEE. Presentando los siguientes porcentajes de resistencia entre ambas especies; 23,6 y 30,7 % de BLEE, 9 y 5,3% AmpC.¹²

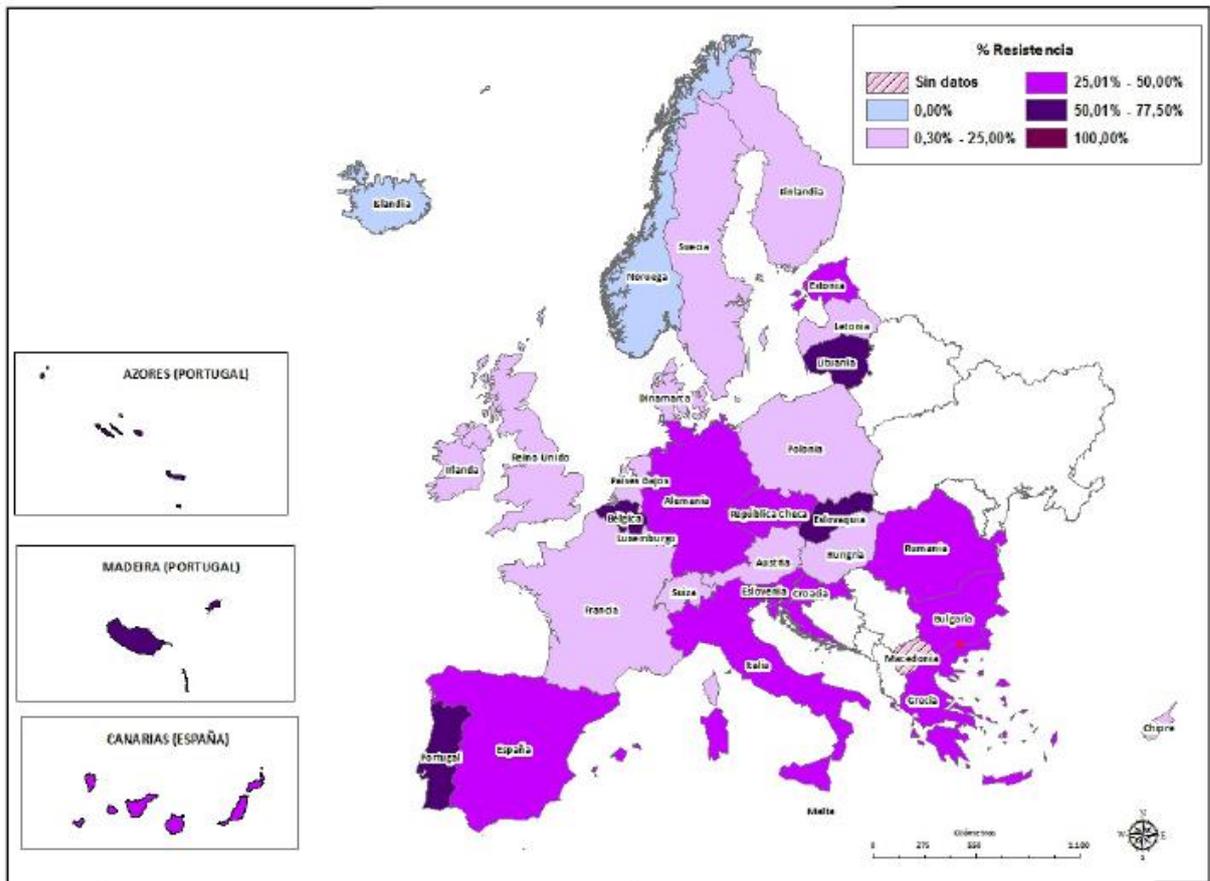


Figura 12. Distribución espacial de la prevalencia de aislados de *E. coli* en pollos de engorde posibles o presuntos productores de BLEE. Año 2020. ¹²

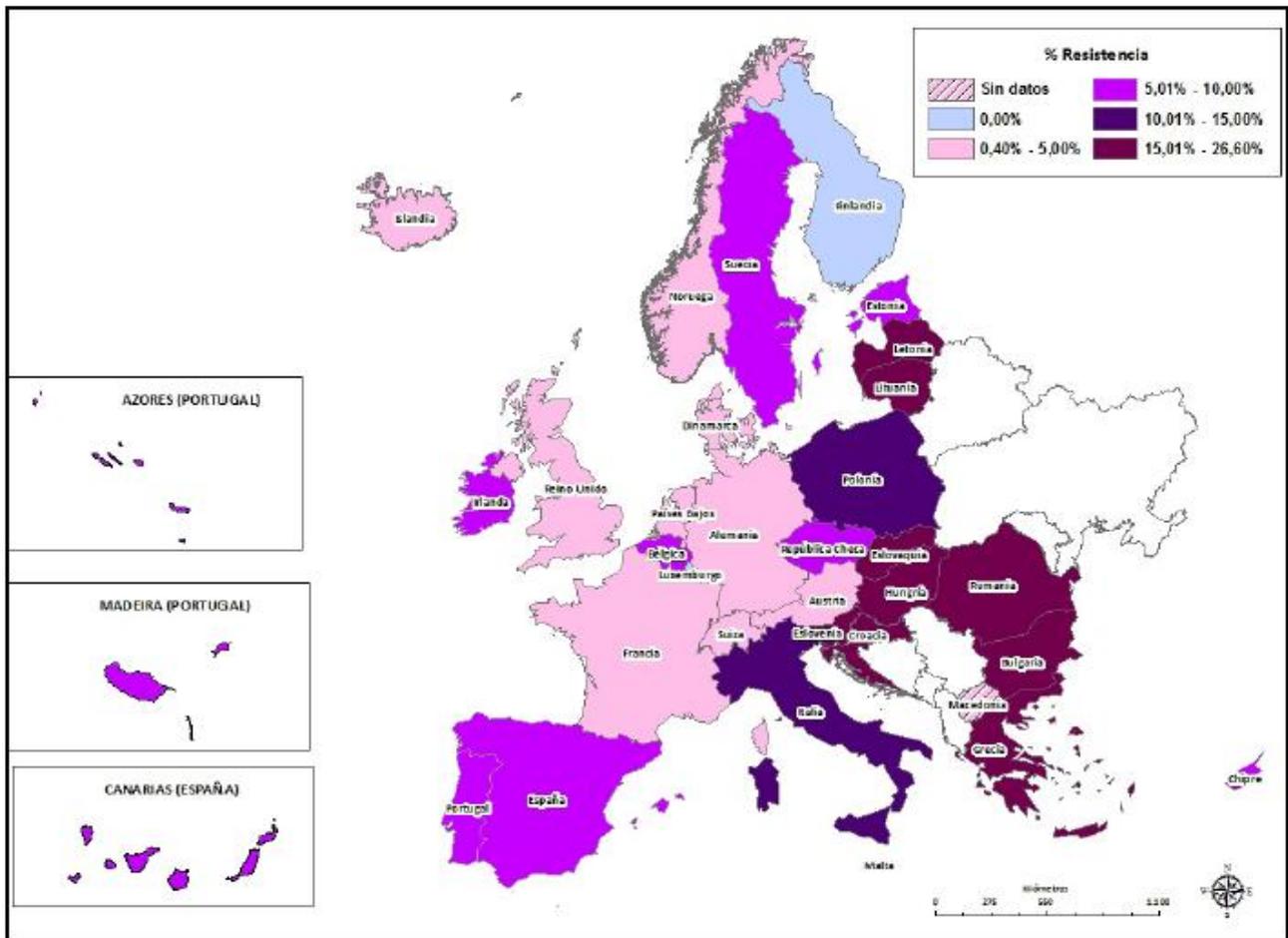


Figura 13. Distribución espacial de la prevalencia de aislados de *E. coli* en pollos de engorde posibles o presuntos productores de AmpC. Año 2020 ¹²

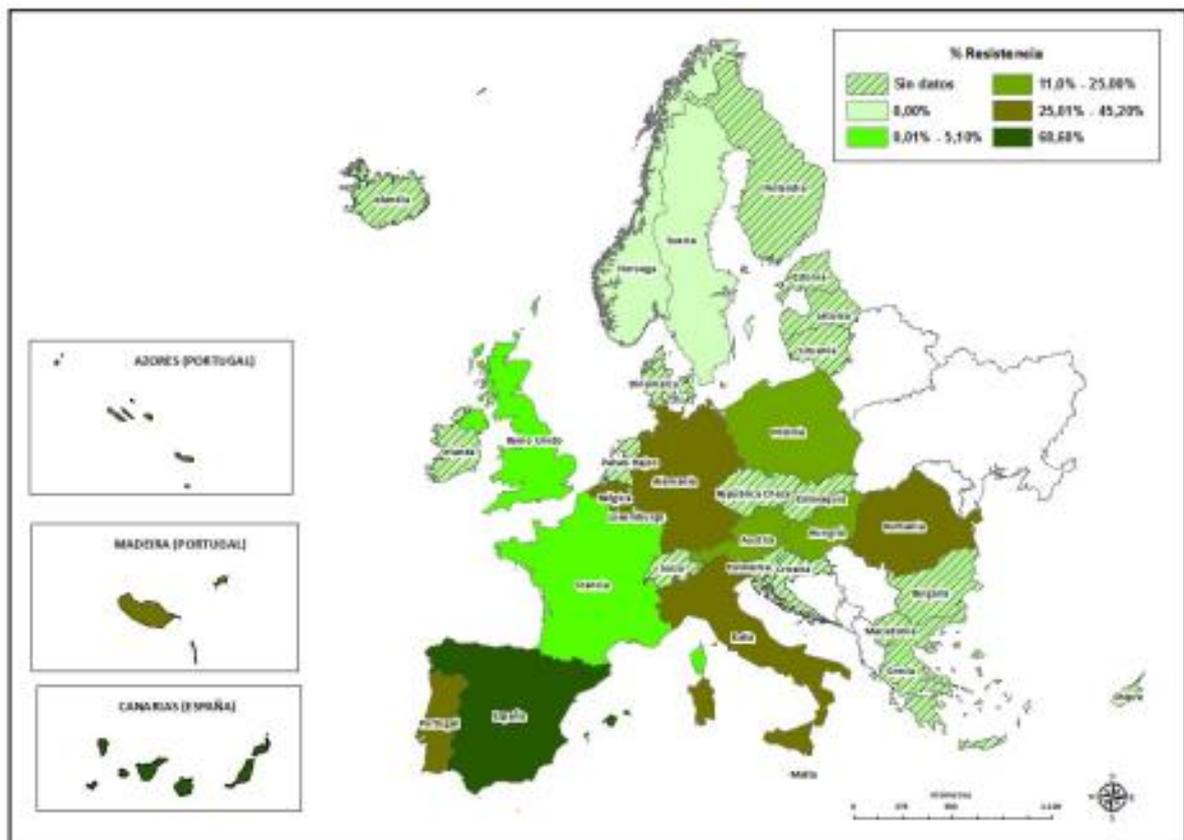


Figura 14. Distribución espacial de la prevalencia de aislados de *E. coli* en pavos de engorde posibles o presuntos productores de ESBL. Año 2020 ¹²

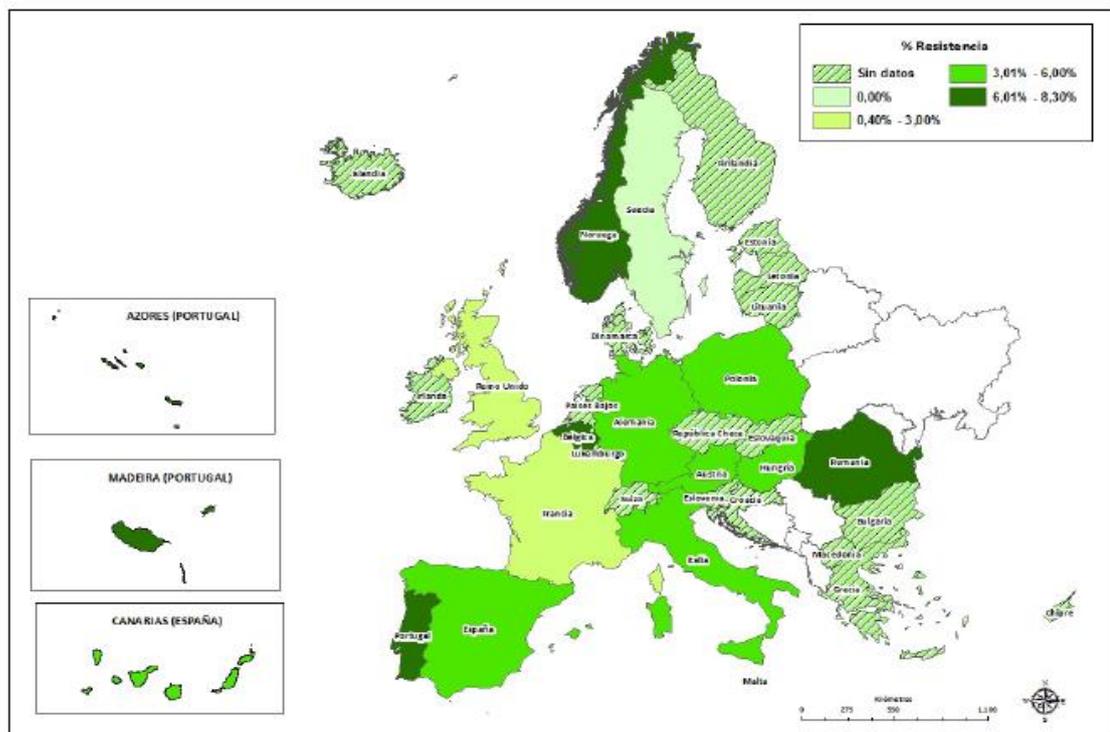


Figura 15. Distribución espacial de la prevalencia de aislados de *E. coli* en pavos de engorde posibles o presuntos productores de AmpC. Año 2020. ¹²

✓ Ganado porcino

Los cerdos también suponen un importante reservorio de BLEE. Los estudios de Jørgensen et al., Escudero et al. y Ramos et al. han confirmado la presencia de *E. coli* de origen porcino en muestras de cerdos tratados con ceftiofur, hechas de cerdos sanos y en mataderos respectivamente, destacando la presencia de B-lactamasas de las familias: CTX-M-1, SHV-12, CTX-M-9, CTX-M-14, CTX-M-32 en países como Dinamarca, España y Portugal.¹¹

✓ Ganado vacuno

Destaca la presencia de *E. coli* BLEE tipo CTX-M, destacando CTX-M-1 y 15 en el norte y oeste de Europa y CTX-M-32 en el sur, aunque también se ha aislado CTX-M-9 en España, Francia, Suiza y Reino Unido.¹¹

Finalmente, los subtipos de BLEE más frecuentemente encontrados en enterobacterias de animales productores de alimentos en la Unión Europea son CTX-M-1, SHV-12 y CTX-M-1.¹¹

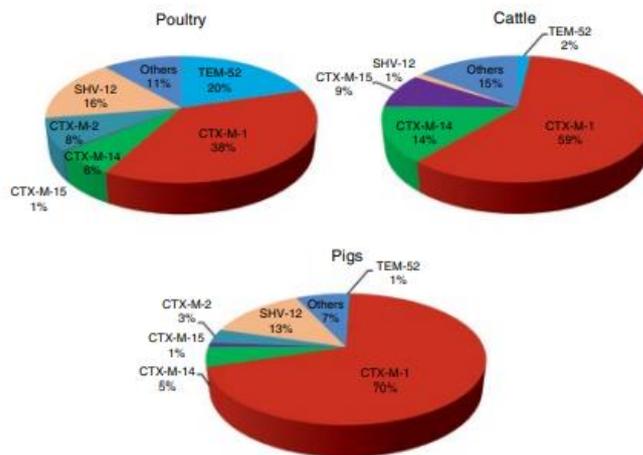


Figura 16. Distribución de los principales tipos de BLEE aislados en animales productores de alimento en la Unión Europea.¹¹

6.1.2 Cefalosporinas de tercera generación en *Klebsiella pneumoniae*.

García Cobos et al. encontraron en aislados de polvo de granjas de cerdos en Alemania un 0.7% de *K. pneumoniae* resistente a ampicilina, ampicilina/sulbactam, cefuroxime, cefotaxime y trimethoprim/sulfametoxazol.¹³

6.1.3 Carbapenemasas en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*.

Son escasos los estudios sobre la presencia de bacterias productoras de carbapenemasas en animales productores de alimentos. Sin embargo, Fischer et al. alerta desde 2012 sobre la presencia de carbapenemasas tipo Metalobetalactamasa tipo VIM en enterobacterias como *Salmonella spp* y *E. coli* en animales de granja.^{14, 15} Son diversos los estudios que describe la presencia de diferentes carbapenemasas, tanto animales de compañía, salvajes y productores de alimentos a nivel mundial (Tabla 2.)

Tabla 2. Estudios que describen la presencia de carbapenemasas en diferentes reservorios animales¹⁶

Tipo de carbapenemasa	Animal reservorio	País	Bibliografía
NDM-1	Cerdos y pollos	Alemania	J. Fischer et al. ¹⁴ , J. Fischer et al. ¹⁵ , Roschanski et al. ¹⁷
	Mascotas	EEUU	J. Fischer et al. ¹⁸ , Villa L et al. ¹⁹
	Cerdo	China	Lin D et al. ²⁰
NDM-5	Vacas y pollos	China, India	Yaici L et al. ²¹ , He T et al. ²² , Yang RS et al. ²³ , Purkait et al. ²⁴
	Leche, perro, vaca	Algeria	Yaici L et al. ²¹ , Yousfi M et al. ²⁵ , Yousfi M et al. ²⁶
OXA	Gaviotas	Australia	Guerra B et al. ²⁷
	Perros, gatos y caballos	EEUU, Francia, Algeria yAlemania	Yousfi M et al. ²⁶ , Schmiedel J et al. ²⁸ , Stolle I et al. ²⁹ , Liu X et al. ³⁰ , Melo L et al. ³¹
	Pollo	Líbano	Al Bayssari C et al. ³²
VIM-1	Pollo, vaca y cerdo	Alemania	Roschanski N et al. ¹⁷

El probable origen de este tipo de resistencia en los animales no parece deberse a la presión selectiva que ejercen los carbapenems sobre las enterobacterias ya que los carbapenems no se utilizan en medicina veterinaria¹⁶ sino más bien a la intervención de reservorios secundarios, como las mascotas e incluso animales de granja con estrecho contacto con ganaderos. Las heces de estos animales potencialmente contaminadas pueden ser utilizadas como estiércol de manera que las carbapenemasas podrían entrar en la cadena alimentaria, ya sea directamente a través del consumo de carne de animales colonizados, o indirectamente del pastoreo de ganado en pasto fertilizado.³³

Madec et al., propone que son los humanos los que transfieren a los animales la resistencia en este caso, pero no hay un screening exhaustivo sobre la presencia de carbapenemasas en animales por lo que los resultados pueden no ser representativos.¹⁶

6.4. Diseminación cruzada de resistencia y clones entre humano y animal

El impacto de los reservorios animales en la salud humana permanece todavía en debate y existe gran controversia al respecto.¹⁶

Dentro de la resistencia mediada por la enzima BLEE, la más prevalente entre animales y humanos pertenece al grupo CTX-M. Existen estudios que describen a la CTX-M-14 como la mayoritaria en Asia, tanto en humanos, mascotas y pavos.³⁴ Sin embargo la situación en Europa es diferente, pues en animales la más predominante es CTX-M-1 y en humanos CTX-M-15.¹⁶

Por otro lado, la emergencia de la resistencia por carbapenemasas actualmente es descrita de modo anecdótico en diferentes especies animales podría transmitirse desde los animales a humanos tal y como ya describió Hamza et al., quien encontró en *K. pneumoniae* los mismos plásmidos OXA48, NDM y KPC en pollos y humanos sugiriendo la transmisión entre pollos y humanos.³⁵

Finalmente, las enterobacterias son colonizadoras del tracto digestivo tanto en animales como en humanos. La estrecha relación filogenética entre los microorganismos constituyentes de la flora intestinal de ambas poblaciones podría facilitar la transmisión de resistencia a través de elementos móviles genéticos tipo plásmidos, lo que afecta a la diseminación de resistencias tipo BLEE, AmpC y carbapenemasas. Asimismo, tampoco debe despreciarse la diseminación clonal entre las diferentes especies de animales que ya ha sido descrita por autores como Leverstein et al., 2011 quien describió que el 19% de los aislamientos humanos de *E. coli* BLEE pertenecían al mismo clon que los aislamientos en carne de pollo.³⁶

7) CONCLUSIONES

1. Los grupos de antimicrobianos más empleados en salud humana tanto en el ámbito hospitalario como en el de la comunidad son los β -lactámicos seguido por las quinolonas, mientras que en sanidad animal son las tetraciclinas y los β -lactámicos.
2. En Europa la prevalencia en humanos de resistencia a cefalosporinas de tercera generación y carbapenémicos en *E. coli* y *K. pneumoniae* presentan una tendencia al alza respecto años anteriores. En el Norte de Tenerife los pacientes hospitalizados presentan prevalencias similares de *E. coli* y *K. pneumoniae* con resistencia tipo BLE respecto a Europa, sin embargo, en *K. pneumoniae* presentamos prevalencias de carbapenemasas mucho más elevadas.
3. En Europa, en las muestras de *E. coli* indicadores, procedentes de pollos y pavos de engorde, la prevalencia de cepas productoras de BLEE fue de 1,7 y 2 % respectivamente. España presenta los porcentajes por encima de la media (25 y 5%).
4. En Europa en las muestras de *E. coli* indicadores, procedentes de pollos y pavos de engorde, la prevalencia de cepas productoras de AmpC fue de 0.6 y 0.5 % respectivamente. España presenta los porcentajes por encima de la media (11 y 3%).
5. Son escasos los estudios sobre la presencia de bacterias productoras de carbapenemasas en animales productores de alimentos y existen diferentes estudios que describen la transmisión cruzada entre animales y humanos. Sin embargo es difícil demostrar dicha transmisión y es necesario realizar un screening exhaustivo sobre la presencia de carbapenemasas en animales para poder obtener resultados representativos y fiables.
6. Es de vital importancia que se continúe con la investigación dentro de la estrategia One Health, con el fin de optimizar la salud humana animal y ambiental.

8) BIBLIOGRAFÍA

1. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Mar;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21793988.
2. Sanz García, F. (2020) Predicción de la resistencia a antibióticos, intrínseca y adquirida, en *Pseudomonas aeruginosa*. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. [Consultado 19 de Mayo de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/693859?show=full>
3. Organización Mundial de la Salud. (2019). 13.º Programa General de Trabajo 2019-2023: promover la salud, preservar la seguridad mundial, servir a las poblaciones vulnerables.[Consultado 19 de Mayo de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/328843/WHO-PRP-18.1-spa.pdf>
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Joint-WHO-ECDC-AMR-report-2022.pdf>
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Antibiotic resistance threats in the United States 2019
6. Bush K, Fisher JF. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new β -lactamases from gram-negative bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 2011;65:455-78. doi: 10.1146/annurev-micro-090110-102911. PMID: 21740228.
7. Plan estratégico 2022-2024 del Plan Nacional frente a la resistencia de antibióticos (PRAN). [Consultado 20 de Mayo de 2023]. Disponible en <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/publicaciones/plan-nacional-frente-la-resistencia-los-antibioticos-pran-2022-2024>.
8. Informe JIACRA-España analiza la relación entre grado de consumo de antibióticos y desarrollo de resistencia, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Consultado 24 de junio de 2023] Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/laaemps/2018/ni-aemps_9-2018-informe-jiacra/

9. ECDC. Surveillance atlas of Infectious diseases. [Consultado 20 de Mayo de 2023]. Disponible en <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=4>.
10. Hospital Universitario de Canarias. Boletín informativo sobre la sensibilidad a antibióticos 2022.
11. Nuno, Silva & Carvalho, Isabel & Currie, Carol & Sousa, Margarida & Igrejas, Gilberto & Poeta, Patrícia. (2019). Extended-Spectrum- β -Lactamase and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Food-Producing Animals in Europe: An Impact on Public Health?. 10.1002/9781119282549.ch12.
12. Informe de la resistencia antimicrobiana en bacterias zoonóticas e indicadoras de personas, animales y alimentos de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, (EFSA) 2020
13. García-Cobos S, Köck R, Mellmann A, Frenzel J, Friedrich AW, Rossen JW. Molecular Typing of Enterobacteriaceae from Pig Holdings in North-Western Germany Reveals Extended- Spectrum and AmpC β -Lactamases Producing but no Carbapenem Resistant Ones. PLoS One. 2015 Jul 30;10(7):e0134533. doi: 10.1371/journal.pone.0134533. PMID: 26225428; PMCID: PMC4520446.
14. J. Fischer, I. Rodríguez, S. Schmoger, A. Friese, U. Roesler, R. Helmuth, B. Guerra, Escherichia coli producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm, J. Antimicrob. Chemother. 67 (2012) 1793–1795, <https://doi.org/10.1093/jac/dks108>.
15. J. Fischer, I. Rodríguez, S. Schmoger, A. Friese, U. Roesler, R. Helmuth, B. Guerra, Salmonella enterica subsp. enterica producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms, J. Antimicrob. Chemother. 68 (2013) 478–480, <https://doi.org/10.1093/jac/dks393>.
16. Madec JY, Haenni M, Nordmann P, Poirel L. Extended-spectrum β -lactamase/AmpC- and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in animals: a threat for humans? Clin Microbiol Infect. 2017 Nov;23(11):826-833. doi: 10.1016/j.cmi.2017.01.013. Epub 2017 Jan 29. PMID: 28143782.
17. Roschanski N, Friese A, von Salviati-Claudius C, Hering J, Kaesbohrer A, Kreienbrock L, et al. Prevalence of carbapenemase producing Enterobacteriaceae isolated from German pig-fattening farms during the years 2011e2013. Vet Microbiol 2017;200:124e9.
18. Fischer J, Schmoger S, Jahn S, Helmuth R, Guerra B. NDM-1 carbapenemaseproducing Salmonella enterica subsp. enterica serovar Corvallis isolated from a wild bird in Germany. J Antimicrob Chemother 2013;68:2954e6

19. Villa L, Guerra B, Schmoger S, Fischer J, Helmuth R, Zong Z, et al. IncA/C plasmid carrying bla_{NDM-1}, bla_{CMY-16}, and fosA₃ in a *Salmonella enterica* Serovar Corvallis strain isolated from a migratory wild bird in Germany. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:6597e600.
20. Lin D, Xie M, Li R, Chen K, Chan EW, Chen S. IncFII conjugative plasmid-mediated transmission of bla_{NDM-1} elements among animal-borne *E. coli* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2016. in press.
21. Yaici L, Haenni M, Saras E, Boudehouche W, Touati A, Madec JY. bla_{NDM-5}-carrying IncX3 plasmid in *Escherichia coli* ST1284 isolated from raw milk collected in a dairy farm in Algeria. *J Antimicrob Chemother* 2016;71: 2671e2.
22. He T, Wang Y, Sun L, Pang M, Zhang L, Wang R. Occurrence and characterization of bla_{NDM-5}-positive *Klebsiella pneumoniae* isolates from dairy cows in Jiangsu, China. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:90e4
23. Yang RS, Feng Y, Lv XY, Duan JH, Chen J, Fang LX, et al. Emergence of NDM-5- and MCR-1-producing *Escherichia coli* clones ST648 and ST156 from a single muscovy duck (*Cairina moschata*). *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60: 6899e902.
24. Purkait D, Ahuja A, Bhattacharjee U, Singha A, Rhetso K, Dey TK, et al. Molecular characterization and computational modelling of New Delhi Metallobeta-lactamase-5 from an *Escherichia coli* isolate (KOEC3) of bovine origin. *Indian J Microbiol* 2016;56:182e9
25. Yousfi M, Mairi A, Bakour S, Touati A, Hassissen L, Hadjadj L, et al. First report of NDM-5-producing *Escherichia coli* ST1284 isolated from dog in Bejaia, Algeria. *New Microbes New Infect* 2015;8:17e8.
26. Yousfi M, Touati A, Mairi A, Brasme L, Gharout-Sait A, Guillard T, et al. Emergence of carbapenemase-producing *Escherichia coli* isolated from companion animals in Algeria. *Microb Drug Resist* 2016;22:342e6.
27. Guerra B, Fischer J, Helmuth R. An emerging public health problem: acquired carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing animals, their environment, companion animals and wild birds. *Vet Microbiol*. 2014 Jul 16;171(3-4):290-7. doi: 10.1016/j.vetmic.2014.02.001. Epub 2014 Feb 15. PMID: 24629777.
28. Schmiedel J, Falgenhauer L, Domann E, Bauerfeind R, Prenger-Berninghoff E, Imirzalioglu C, et al. Multiresistant extended-spectrum beta-lactamase-producing

Enterobacteriaceae from humans, companion animals and horses in central Hesse, Germany. *BMC Microbiol* 2014;14:187.

29. Stolle I, Prenger-Berninghoff E, Stamm I, Scheufen S, Hassdenteufel E, Guenther S, et al. Emergence of OXA-48 carbapenemase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in dogs. *J Antimicrob Chemother* 2013;68: 2802e8.

30. Liu X, Thungrat K, Boothe DM. Occurrence of OXA-48 carbapenemase and other β -lactamase genes in ESBL-producing multidrug resistant *Escherichia coli* from dogs and cats in the United States, 2009e2013. *Front Microbiol* 2016;7.

31. Melo L, Boisson M, Saras E, Medaille C, Boulouis H-J, Madec JY, et al. OXA-48-producing ST372 *Escherichia coli* in a French dog. *J Antimicrob Chemother* 2017. in press.

32. Al Bayssari C, Olaitan AO, Dabboussi F, Hamze M, Rolain JM. Emergence of OXA-48-producing *Escherichia coli* clone ST38 in fowl. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:745e6

33. Mairi A, Pantel A, Sotto A, Lavigne JP, Touati A. OXA-48-like carbapenemases producing Enterobacteriaceae in different niches. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 Apr;37(4):587-604. doi: 10.1007/s10096-017-3112-7. Epub 2017 Oct 8. PMID: 28990132.

34. Ewers C, de Jong A, Prenger-Berninghoff E, El Garch F, Leidner U, Tiwari SK, Semmler T. Genomic Diversity and Virulence Potential of ESBL- and AmpC- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Strains From Healthy Food Animals Across Europe. *Front Microbiol*. 2021 Apr 1;12:626774. doi: 10.3389/fmicb.2021.626774. PMID: 33868190; PMCID: PMC8047082.

35. Hamza E, Dorgham SM, Hamza DA. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in broiler poultry farming in Egypt. *J Glob Antimicrob Resist*. 2016 Dec;7:8-10. doi: 10.1016/j.jgar.2016.06.004. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27530998.

36. Leverstein-van Hall, M.A., Dierikx, C.M., Cohen Stuart, J. et al. (2011). Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. *Clin. Microbiol. Infect.* 17 (6): 873–880.