

Epidemiología de Salmonella

Bioq. M. Celeste Lucero

Servicio Antimicrobianos

INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea

Salmonella No Tifoidea

- Uno de los principales agentes causales de enfermedad transmitida por alimentos
- Causa anualmente alrededor de 93 millones de gastroenteritis en todo el mundo
- Causa más de 155000 muertes por año
- Se manifiesta con infección gastrointestinal generalmente autolimitada
- Vías más frecuentes de transmisión: alimentos y el agua contaminados y/o el contacto con animales infectados
- Puede producir infecciones más severas en infantes, gerontes e inmunocomprometidos.
- Ocurren 3,4 millones de infecciones invasivas por SNT con 641000 muertes

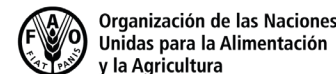
Generalmente no requieren tratamiento antimicrobiano, salvo en caso de cuadros severos o infecciones sistémicas.

Drogas de 1ra línea: AMP, TMS, CMP

Drogas de 2da línea: CIP, CRO, AZI

Majowicz et al 2010. The global burden of nontyphoidal Salmonella gastroenteritis. Clin Infect Dis 50:882–889

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



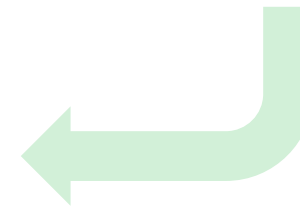
Salmonelosis en animales

- **Ganado bovino:**
 - **diarrea, fiebre , anorexia y deshidratación.**
 - Menos frecuentemente infección respiratoria y muerte
- **Vacas lecheras:** (puede volverse endémica)
 - **disminución en la producción de leche**
- Estado de portador asintomático



Aumento de los costos de producción
Incremento en el uso de Antimicrobianos

Promueve la evolución de serovares resistentes.
que pueden ser transmitidos al humano



DRUG-RESISTANT NONTYPHOIDAL SALMONELLA

THREAT LEVEL **SERIOUS**

1,35 millones de infecciones / año
 26500 hospitalizaciones / año
 420 muertes / año
 400 millones U\$S costos de salud



212,500
 Estimated infections each year



70
 Estimated deaths each year

Nontyphoidal *Salmonella* can cause diarrhea (sometimes bloody), fever, and abdominal cramps. Some infections spread to blood and can have life-threatening complications.



PERCENTAGE OF ALL NONTYPHOIDAL SALMONELLA*



ESTIMATED NUMBER OF INFECTIONS PER YEAR

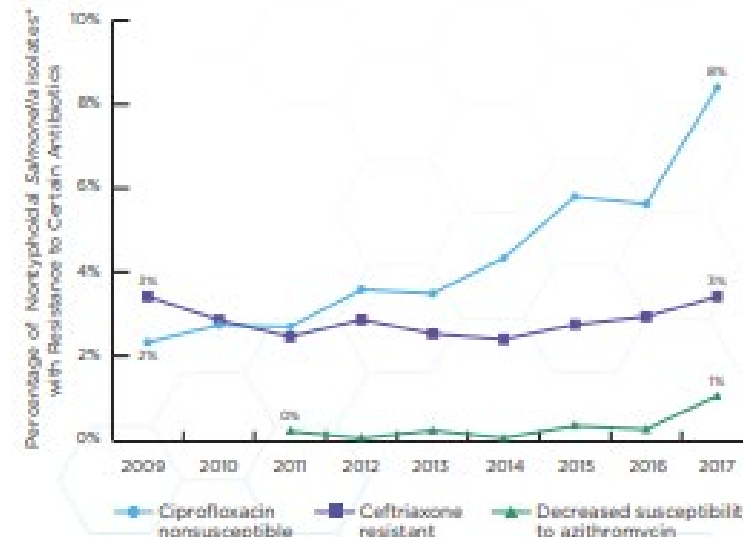


ESTIMATED INFECTIONS PER 100,000 U.S. POPULATION

	PERCENTAGE OF ALL NONTYPHOIDAL SALMONELLA*	ESTIMATED NUMBER OF INFECTIONS PER YEAR	ESTIMATED INFECTIONS PER 100,000 U.S. POPULATION
CEFTRIAXONE RESISTANCE	3%	41,000	10
CIPROFLOXACIN NONSUSCEPTIBLE	7%	89,200	30
DECREASED SUSCEPTIBILITY TO AZITHROMYCIN	0.5%	7,400	Less than 5
RESISTANT TO AT LEAST ONE ESSENTIAL ANTIBIOTIC†	16%	212,500	70
RESISTANT TO 3 OR MORE ESSENTIAL ANTIBIOTICS†	2%	20,800	10

RESISTANCE OVER TIME

Antibiotic-resistant nontyphoidal *Salmonella* infections are on the rise and approaching 10% for ciprofloxacin in 2017.



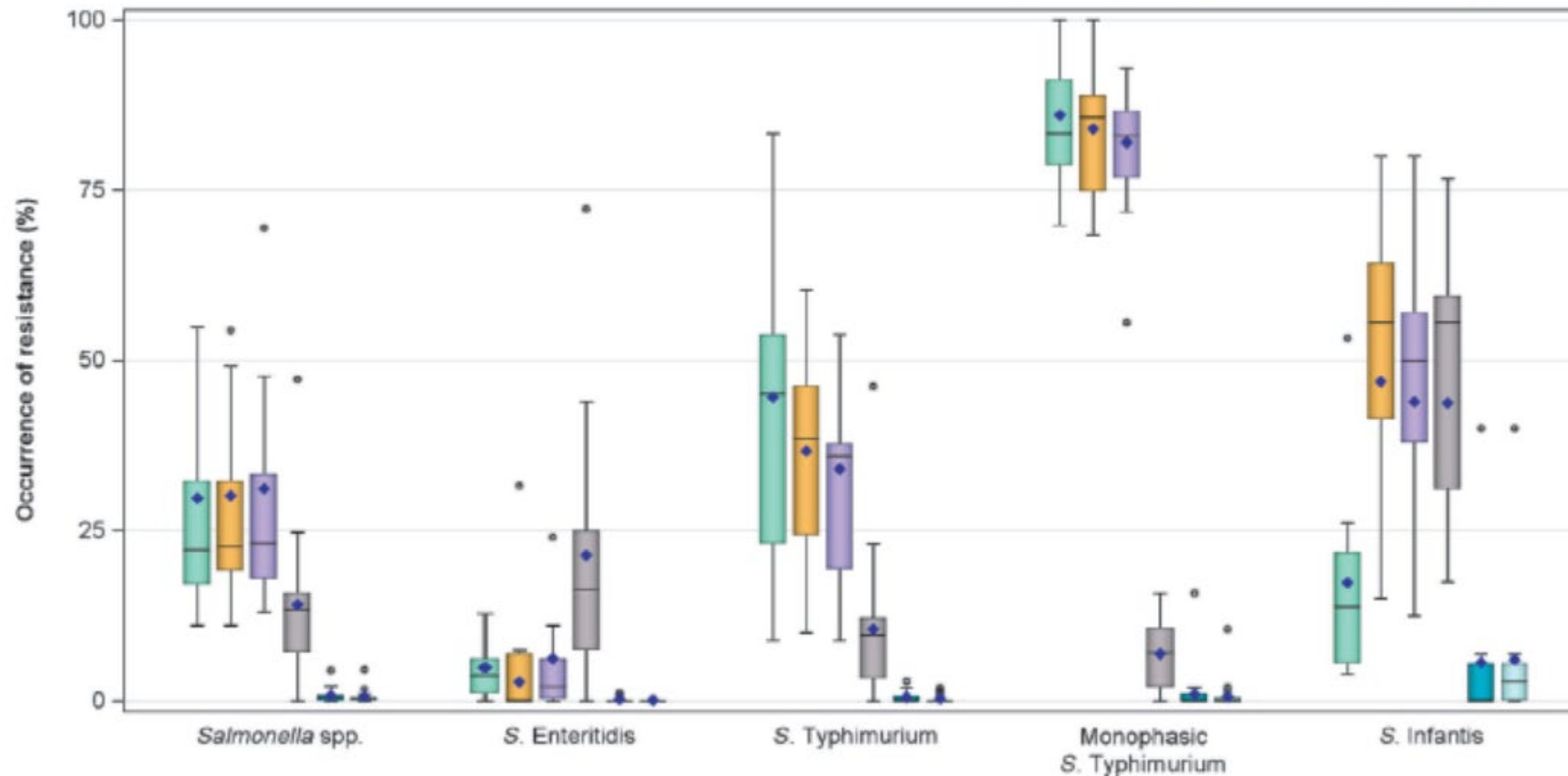
TRABAJANDO JUNTOS PARA COMBATIR LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIA

R (2014):

11.2% STR 10.4% TET
 9.4% SUL 9.1% AMP
 2.2% AMC 1.3% TMS

Occurrence of resistance to selected antimicrobials in *Salmonella* spp. and selected serovars isolated from humans, 2020

Resistance to: AMP SMX TET CIP CTX CIP/CTX



Fuente:
The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2019–202. ECDC

Horizontal line represents median, and blue diamond represents the resistance at the reporting-MS level. *S. Kentucky* not displayed as only one country reported ≥ 10 isolates.

EU total	AMP		SMX		TET		CIP		CTX		Combined CIP/CTX	
	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res	N	% Res
<i>Salmonella</i> spp. (20 MSs)	7,356	29.8	5,858	30.1	6,674	31.2	6,906	14.1	7,101	0.8	6,559	0.6

WHO PRIORITY LIST

Panel: WHO priority list for research and development of new antibiotics for antibiotic-resistant bacteria

Multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*

Other priority bacteria

Priority 1: critical

- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant, third-generation cephalosporin-resistant

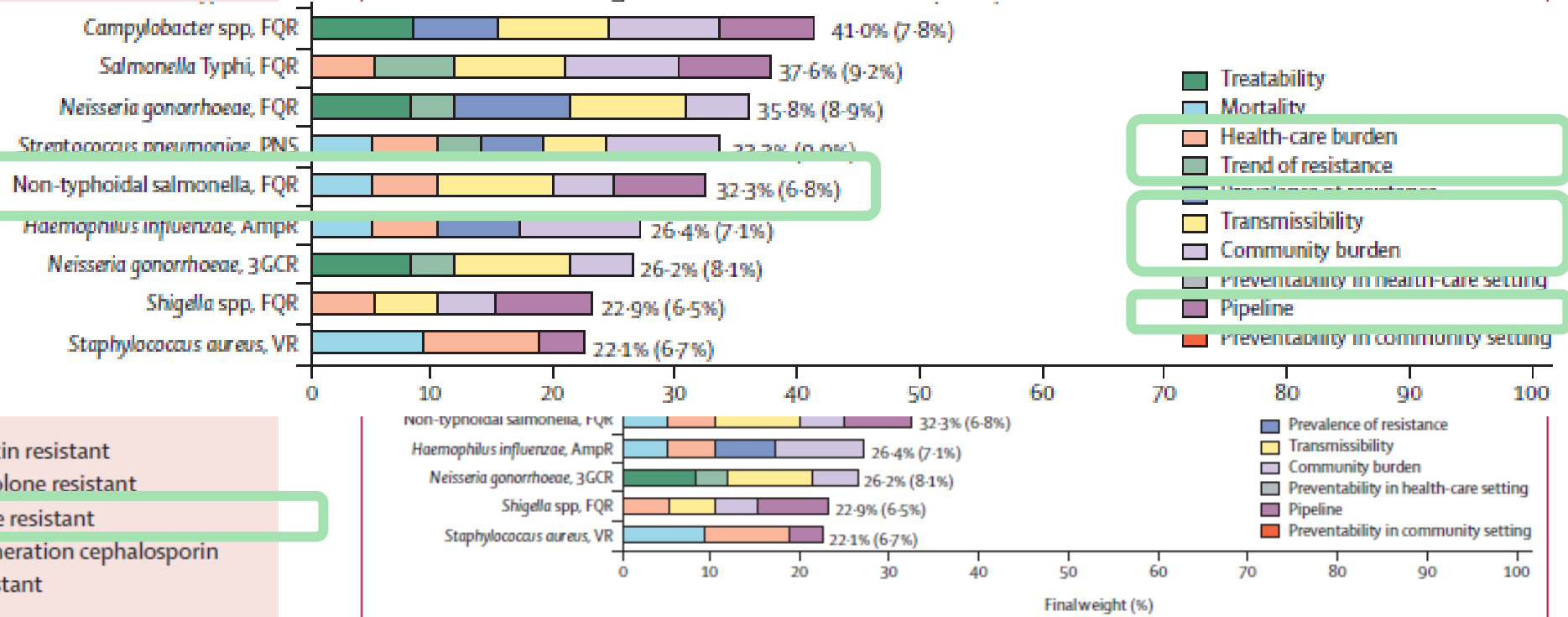
Priority 2: high

- *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
- *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant

- *Helicobacter pylori*, clarithromycin resistant
- *Campylobacter* spp. fluoroquinolone resistant
- *Salmonella* spp. fluoroquinolone resistant
- *Neisseria gonorrhoeae*, third-generation cephalosporin resistant, fluoroquinolone resistant

Priority 3: medium

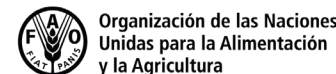
- *Streptococcus pneumoniae*, penicillin non-susceptible
- *Haemophilus influenzae*, ampicillin resistant
- *Shigella* spp, fluoroquinolone resistant



Ranking de bacteria resistentes a los antimicrobianos

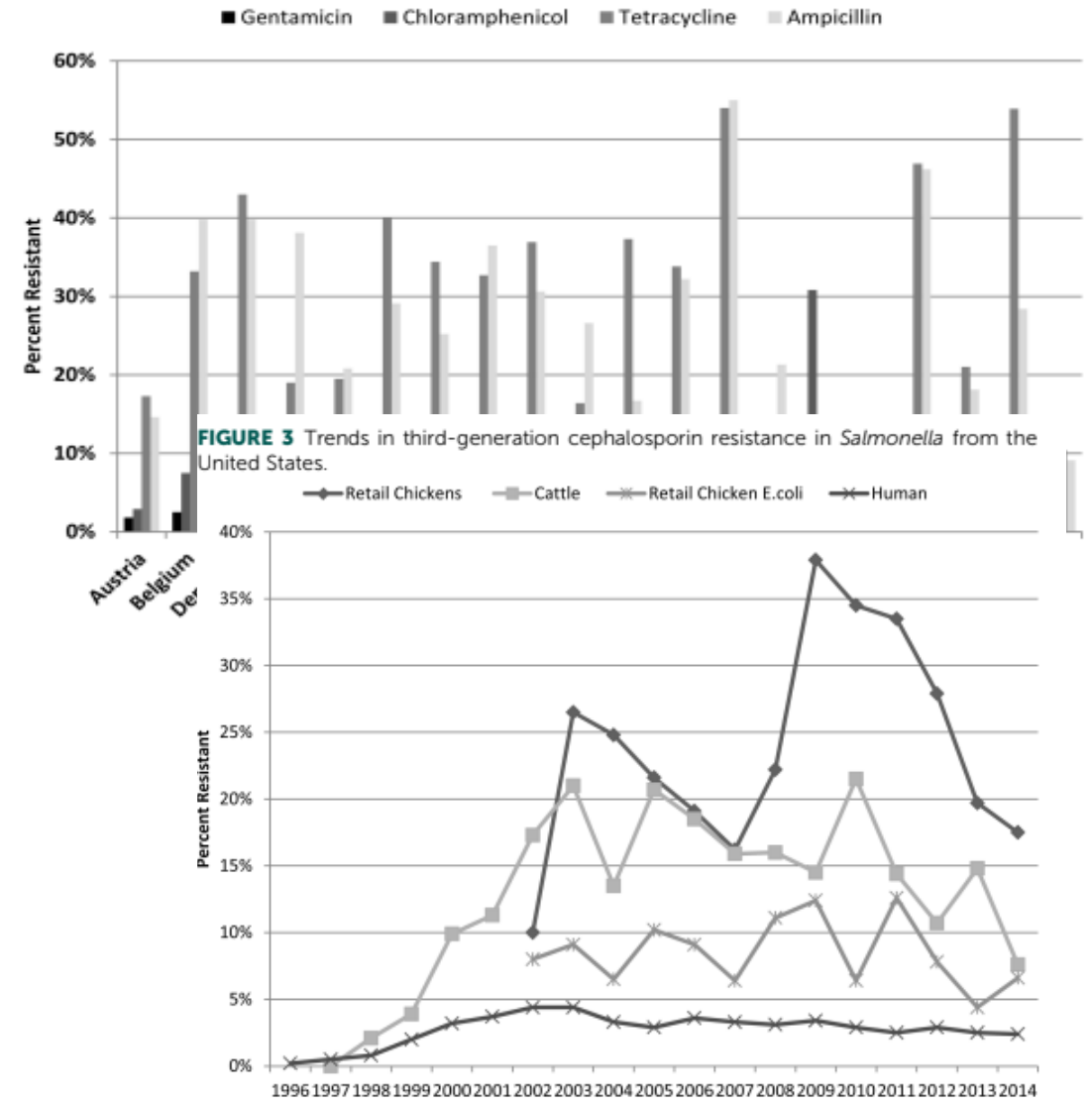
Taconelli et al. *Lancet Infect Dis* 2017

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Resistencia a los antimicrobianos

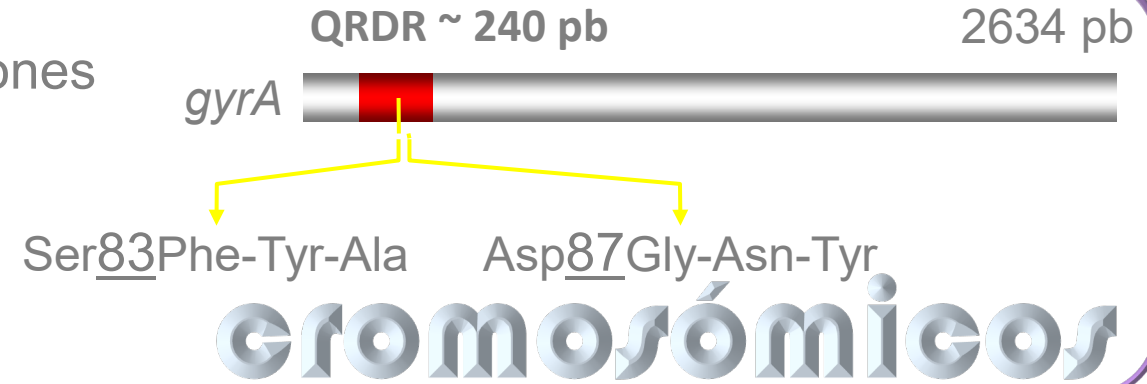
- Mayor resistencia a los antimicrobianos más antiguos: AMP, CMP, STR, SULF y TET.
- Islas genómicas: zonas conservadas en el genoma de *Salmonella* con genes de Resistencia y de virulencia. Asociada a MDR (STR, SPEC, SULF, CMP, FLOR, TET, AMP)
- La RAM varía según la región, la serovariedad y el uso de los antimicrobianos en animales de consumo y la medicina humana
- MDR es más frecuente en *S. Typhimurium* (28.9%), ST monofásica (28%) y Heidelberg (8%)
- La RAM es mayor en animales de consumo y alimentos que en humanos (R > 1ATM 60-80% en pavos, 30-60% en pollos, 30-40% en bovinos, 16% en humanos)



MECANISMO DE RESISTENCIA:

QUINOLONAS

1. **Alteración de sitios blanco de las drogas:** mutaciones en regiones QRDR de genes *gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE*
2. **Disminución de concentración citoplasmática de las drogas:** Impermeabilidad- Eflujo



plasmídicos

3. **Protección de sitios blanco del ATB:** proteína Qnr protege ADN girasa y Topo IV dificultando la unión con las quinolonas (*qnrA*, *B*, *S*, *C* y *D*).
4. **Modificación enzimática del ATB:** AAC(6')-1b-cr, acetila NOR, CIP, lomefloxacin y enoxacin, manteniendo actividad sobre aminoglucósidos (KAN, TOB, AMK)
5. **Eflujo:** -QepA específico para FQ: NOR, CIP y ENRO
-OqxAB (familia RND) inespecifico

QUINOLONAS

Perfiles de resistencia

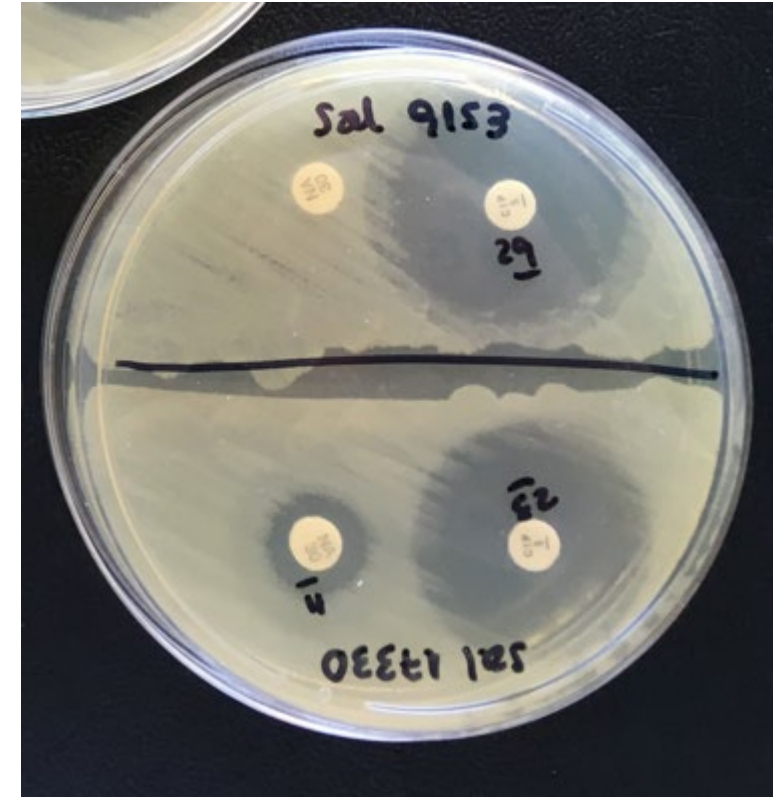
Mecanismo de R	CIM ($\mu\text{g/ml}$)		
	NAL	CIP	LVX
Ninguno (WT)	4 – 8	0,01 – 0,03	0,01 – 0,03
QRDR (1° mut. <i>gyrA</i>)	64 – 256	0,25 – 1	---
<i>qnr</i>	8 – 32	0,125 – 2	0,25 – 1
<i>qepA</i>	4 – 8	0,125 ¹	0,06 ²
<i>aac(6')-Ib-cr</i>	4 – 8	0,08	0,01 – 0,03

Puntos de corte:

NAL S \leq 16 $\mu\text{g/ml}$ R \geq 32 $\mu\text{g/ml}$

CIP S \leq 0.06 $\mu\text{g/ml}$ R \geq 1 $\mu\text{g/ml}$

LVX S \leq 0.12 $\mu\text{g/ml}$ R \geq 2 $\mu\text{g/ml}$



RESISTENCIA A QUINOLONAS

Caracterización molecular de los mecanismos circulantes de resistencia a quinolonas (QR) en Salmonella enterica aisladas en el Continente Americano. Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (RELAVRA).

46,3% 1er mutación en gyrA
1,2% doble mutantes gyrA y parC

CIMs CIP: 0,06-4µg/ml
CIMs CIP: >4µg/ml

26,7% qnrB
3,4% oqxAB
1,5% qnrS1/3
0,3% aac(6')-Ib-cr

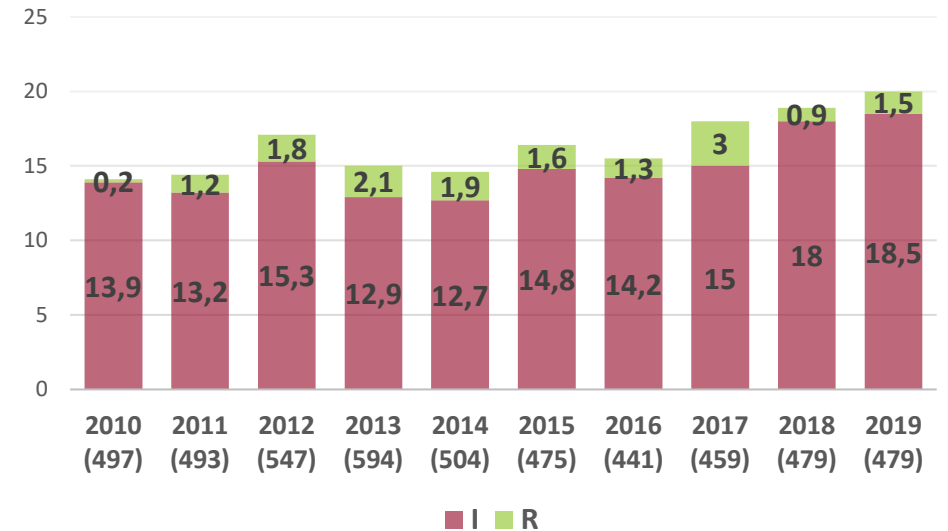
CIMs CIP: 0,12-2µg/ml
sin mutaciones cromosómicas

5% 1er mutación en gyrA + PMQR

CIMs CIP: 0,12-4 µg/ml

El alto nivel de QR es un fenómeno raro en la región.
Mecanismos que reducen la sensibilidad a CIP (primera mutación en gyrA y PMQR) pone en riesgo el uso de CIP para el tratamiento de infecciones extraintestinales por S. enterica.

**% NS CIPROFLOXACINA
Salmonella spp.
Red WHONET Argentina n=4978**



**1er Mutacion en gyrA y
qnrB1 y qnrB2**

RESISTENCIA EMERGENETE:

MECANISMOS DE RESISTENCIA:

- MODIFICACION DEL SITIO BLANCO:
 - MUTACIONES EN RNAr 23S
 - MUTACIONES EN PROTEINAS RIBOSOMALES
- ENZIMAS INACTIVADORAS DE MACROLIDOS:
 - *mphA*: fosfotransferasa

Derivaciones al LNR R AZI

n=34

79% portan gen *mphA*

MACROLIDOS

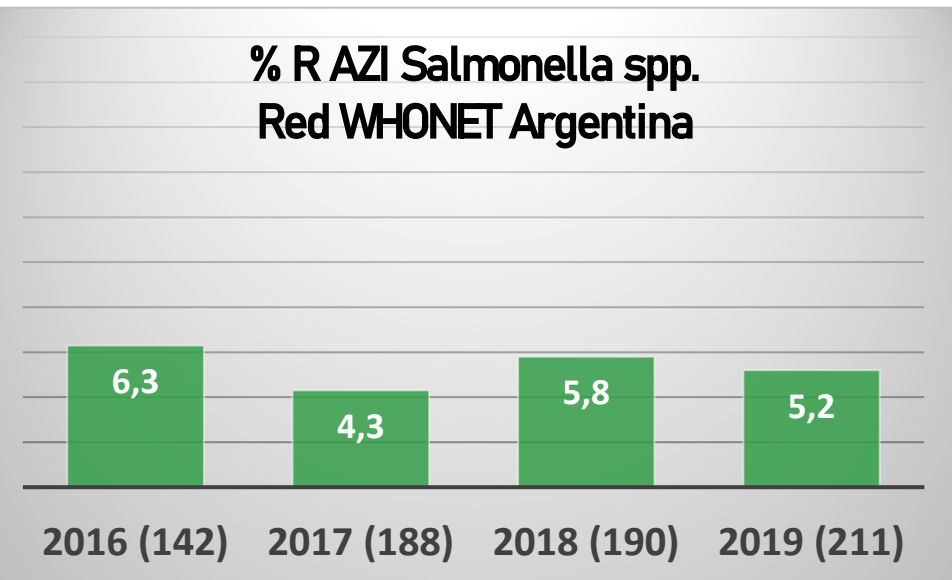
2016-2019:

46/842 (5.5%)

SAL R AZI

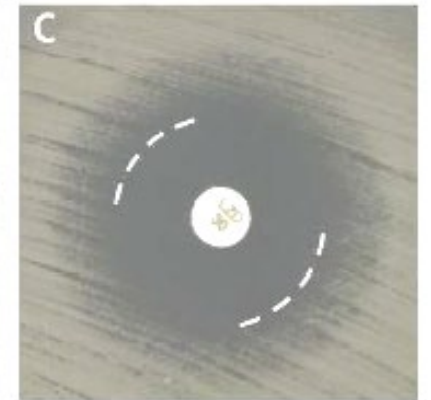
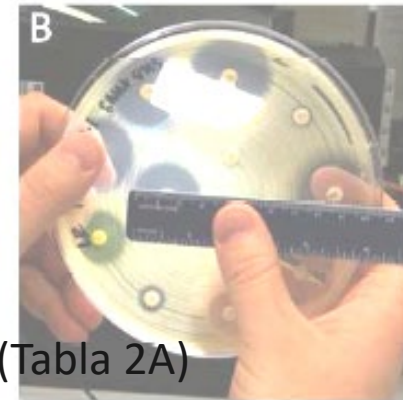
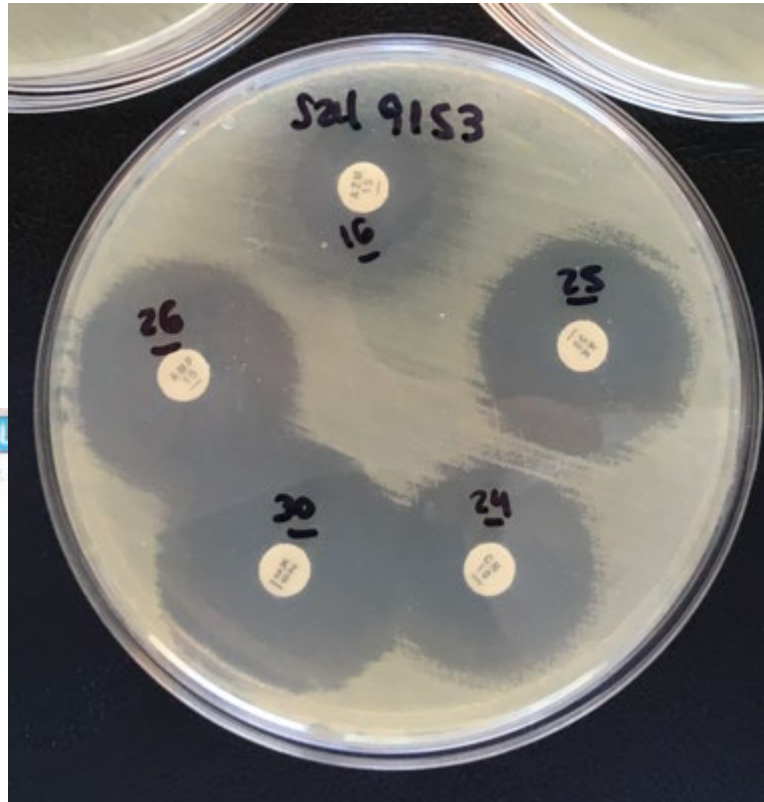
(2015 inclusión AZI en el protocolo WHONET)

% R AZI Salmonella spp.
Red WHONET Argentina



AZITROMICINA

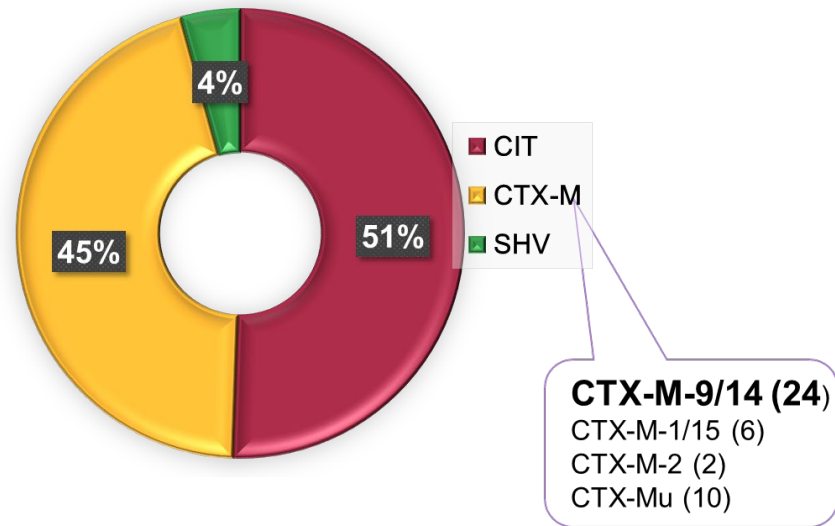
MEDIDA DE LA ZONA DE INHIBICION CON LUZ TRANSMITIDA



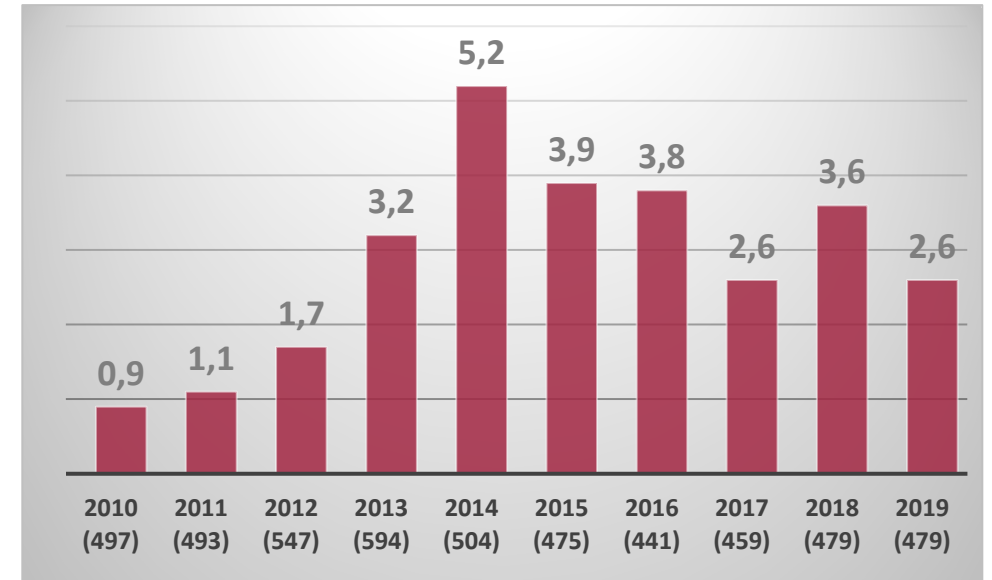
MACRO	B						
		-	-	≤12	≤16	-	≥32
							(54) <i>S. enterica</i> ser. Typhi only: breakpoints are based on MIC distribution data and limited clinical data.
							(55) Breakpoints are based on a dosage regimen of 500 mg administered daily.
		-	11-15	≤10	≤8	-	16
							≥32
							(56) <i>Shigella</i> spp. only: azithromycin disk diffusion zones can be hazy and difficult to measure, especially <i>S. sonnei</i> . If an isolate has a zone of inhibition that is difficult to measure, an MIC method is recommended. Media source may affect the clarity of the endpoints for disk diffusion tests.
							See comment (55).

RESISTENCIA EMERGENETE:

B-lactamasas de espectro extendido



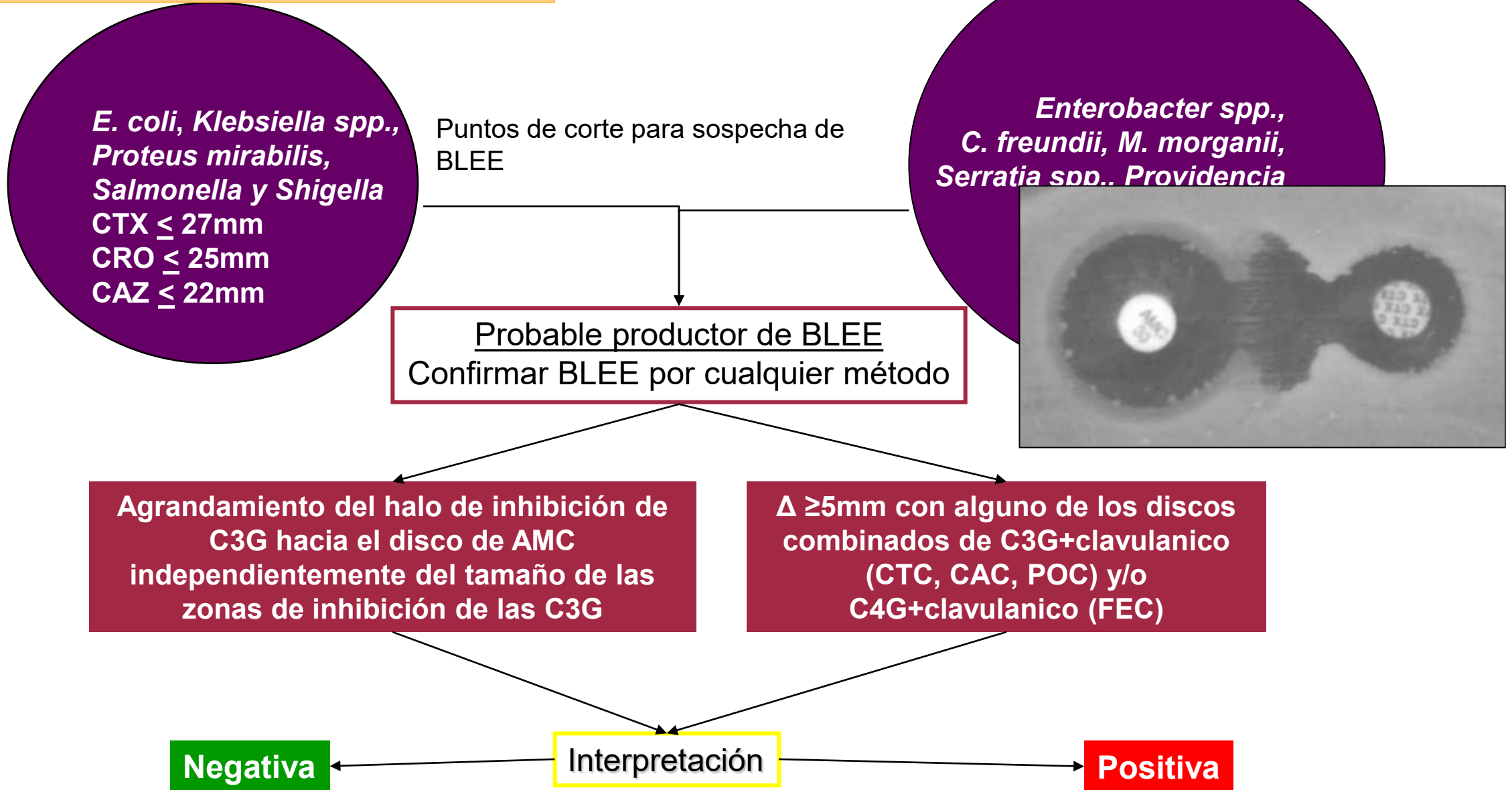
Derivaciones al LNR para confirmación molecular. 2010-2020 n=93



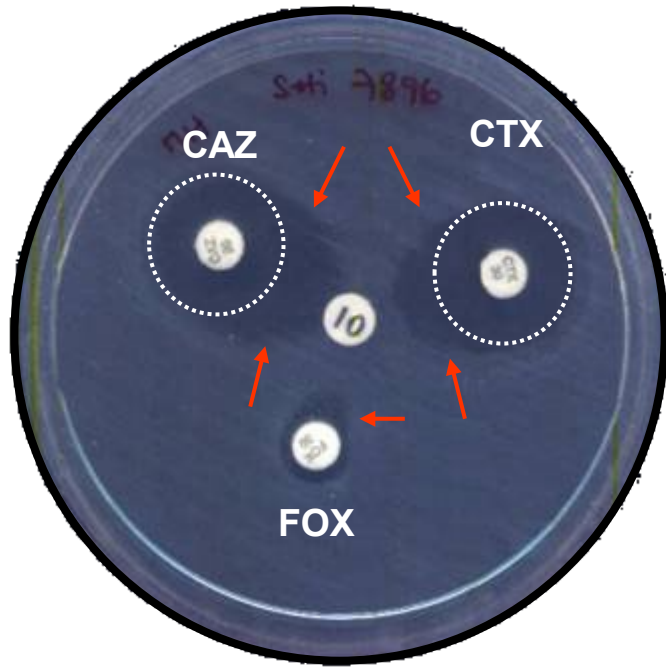
**% R C3G Salmonella spp.
Red WHONET Argentina n=4978**

Emergencia S. Infantis MDR-RC3G en USA y en Italia (CTX-M65)

GEFPODXIMA R



Sospecha de AmpC plasmídico



Klebsiella spp., *P. mirabilis*

Salmonella, Shigella

↑ R CTN (06mm)

R POD

Búsqueda de BLEE

BLEE NEG

FOX R/I (en Pmi R/S/I)
FEP S

Ensayar FOX - APB - C3G

Huevo FOX-APB-C3G	POS	POS	NEG
FOX	R/I	S	R/I
Masuda FOX	POS	POS/NEG	NEG

AmpC plasmídico

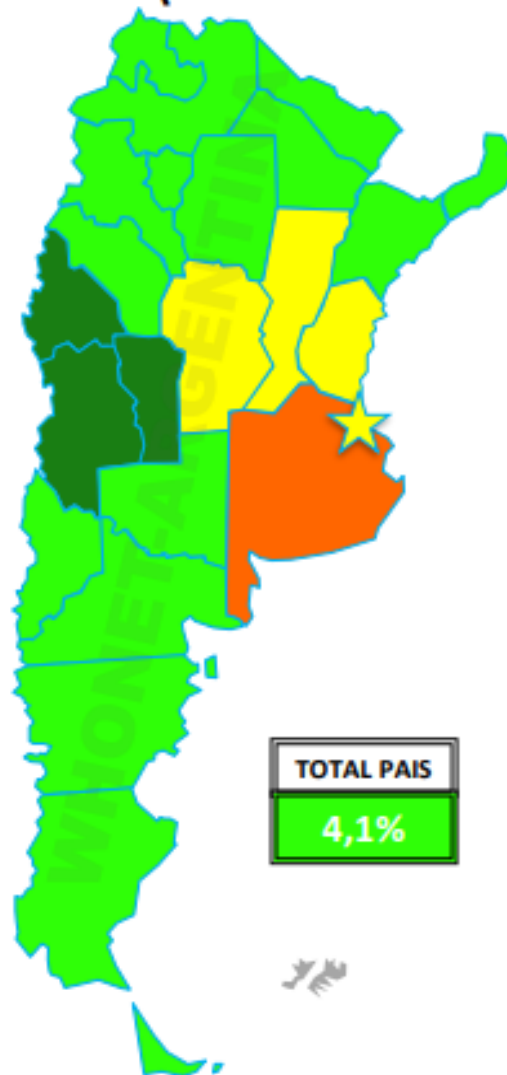
Impermeabilidad

En *E. coli* no hay forma de diferenciar fenotípicamente entre AmpC plasmídico e Hiperproducción de AmpC cromosómico

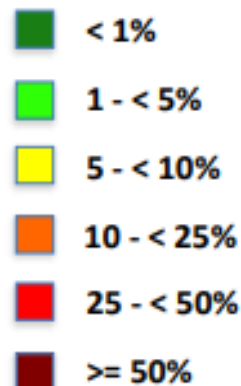
Salmonella spp. de diarrea

Red WHONET-ARGENTINA 2020

FLUORQUINOLONAS R



% de *Salmonella* spp de diarrea R a fluorquinolonas / Total *Salmonella* spp de diarrea



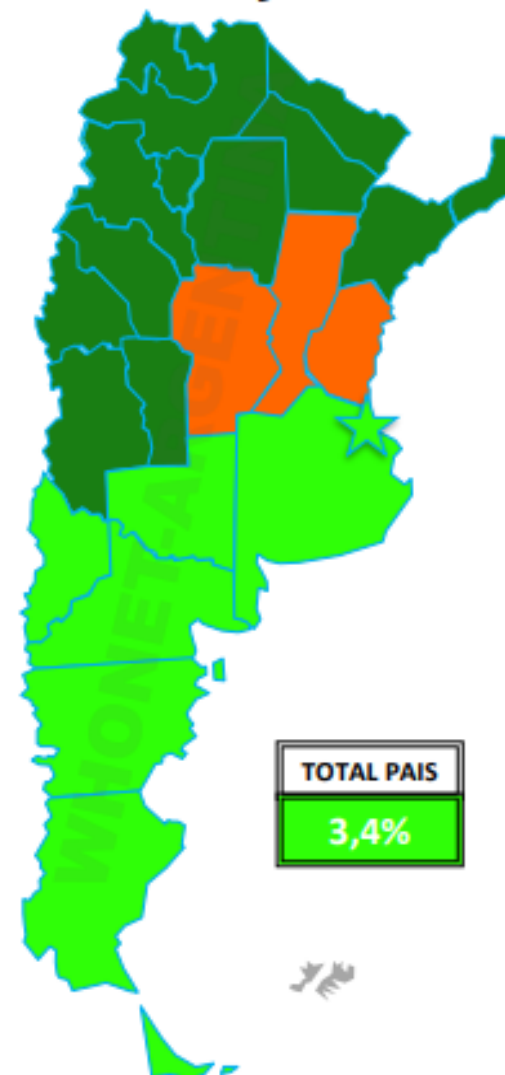
TOTAL PAIS

4,1%

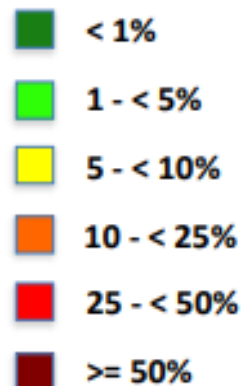
TOTAL PAIS

IPM R 0,6%

CEFALOSP. 3° GEN. R



% de *Salmonella* spp de diarrea R+I a C3G/ Total *Salmonella* spp de diarrea



TOTAL PAIS

3,4%

RESISTENCIA EMERGENETE: CARBAPENEMASAS

Emergence of KPC-2-Producing *Salmonella* enterica Serotype Schwarzengrund in Argentina

M. A. Jure, M. Duprilot, H. E. Musa, C. López, Marta C. de Castillo, F. X. Weill, G. Arlet and D. Decré
Antimicrob. Agents Chemother. 2014, 58(10):6335. DOI: 10.1128/AAC.03322-14.
Published Ahead of Print 11 August 2014.

Salmonella productora de OXA-163 en la materia fecal de un paciente pediátrico colonizado por múltiples enterobacterias productoras de O163

Biondi Estefanía⁽¹⁾, Procopio Adriana⁽¹⁾, Rodrigo Verónica⁽¹⁾, Schiavino Sabrina⁽²⁾, Rapoport Melina⁽³⁾, Lucero Celeste⁽³⁾, Corso Alejandra⁽³⁾, Vazquez Mirva⁽¹⁾



(1) Laboratorio de Microbiología. (2) Servicio de Infectología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".



(3) Servicio Antimicrobianos INEI-Malbrán. CABA, Argentina

Tucumán 2013
Salmonella Schwarzengrund

KPC-2

Cateter urinario
Paciente con múltiples internaciones por traumatismo grave.
Tratamientos previos con CAZ, CRO y carbapenemes

CABA. 2018
Salmonella Edinburg

OXA-163

Coprocultivo
Paciente con síndrome genético
10 días de internación en UTI por causa respiratoria
comienza con diarrea.
HR *E. coli* OXA-163 y *K. oxytoca* OXA-163

Top Row Protocols:

- SENSITITR**
IMP ≥ 2
Protease
MER ≥ 2
o FOX > 16
- PHOENIX**
A, D, B (Pre),
B+CZA^R (no-Pre)
P+ESBL Neg
o bien
IMP ≥ 2
Protease
MER ≥ 2
- DISCO**
IMP $\leq 22^*$
o bien
CZA R
*Protease
MER ≤ 22
- VITEK**
AST-N368
IMP ≥ 2
Protease
MER ≥ 2
- MICROSCAN**
IMP ≥ 2
Protease
MER ≥ 2

Bottom Row Protocols:

- SENSITITR**
ETP ≥ 2
+PTZ ≥ 64
Protease
PTZ ≥ 64
- PHOENIX**
CPO D
o bien
ETP ≥ 0.5 +
PTZ > 64 +
FEP ≥ 16
- DISCO**
ETP $\leq 24^*$
+ PTZ ≤ 15
*EUCAST
Protease (OXA-163)
FEP ≤ 24 (NS) +
PTZ ≤ 20 (NS)
- VITEK**
AST-N369
ETP ≥ 0.5
+PTZ ≥ 128
o bien
BLEE Neg 6 S/I
+PTZ ≥ 128
- MICROSCAN**
ETP ≥ 1
+PTZ ≥ 64
Protease
en estudio

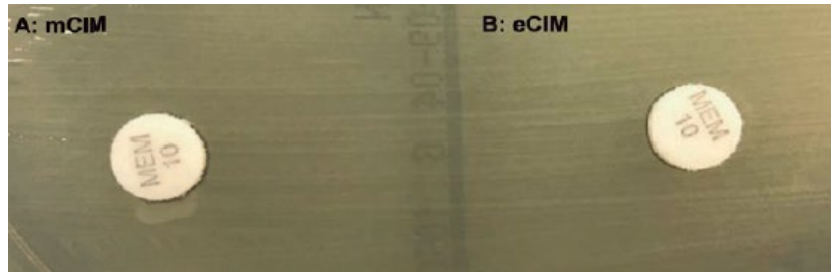
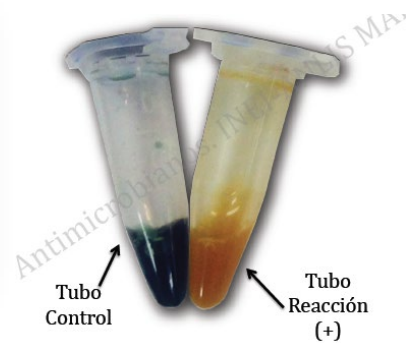
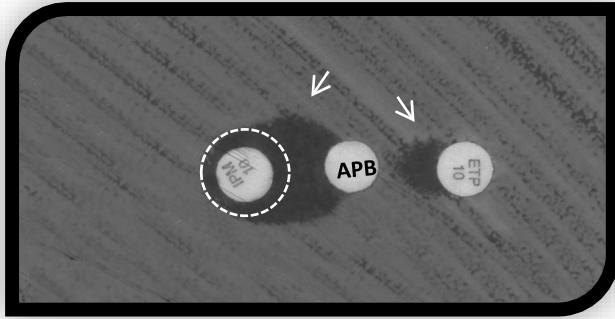
Left Side Groupings:

- KPC
MBL
>>>
OXA
- OXA
>>>
KPC
MBL

Bottom Text: Disco recomendado de CZA en ARG: 14 ug (EUCAST). Pre: P. rettgeri

DETECCION: CARBAPENEMASAS

KPC



mCIM 6mm positivo, eCIM 6mm $\rightarrow \Delta=0\text{mm}$ = MBL negativo, serin-carbapenemasa positivo.

OXA-163

APB	-
EDTA	-
CLOXA	-

DETECCION

FENOTIPICA DE BLEE

Prob. OXA

$\Delta\text{CAZ}/\text{CAC} \geq 4\text{mm}^* \text{ y/o}$

$\Delta\text{CTX}/\text{CTC} \geq 5\text{mm}$

Prob. CTX-M



Conclusiones

- Salmonella es uno de los primeros agentes causantes de gastroenteritis en el mundo entero.
- La RAM es especialmente problemática en infecciones sistémicas, donde el tratamiento antibiótico puede salvar la vida del paciente.
- Los esfuerzos para disminuir la carga de enfermedad de Salmonella deben estar dirigidos a implementar buenas practicas la producción de animals de consumo, a optimizar los procesos de faena y educar al consumidor sobre una correcta manipulación de los alimentos.
- Todods los sectores deben estar involucrados en la contención de la diseminación de la RAM bajo el concepto de “una salud”, que aglutina los con una Mirada la integración de la información desde salud animal, el manejo del medio ambiente, seguridad alimentaria, salud pública y el públioo en general

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura



ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro



Unión Europea