

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 Não Tifoide

- Uns dos principais agentes causadores da doença transmitida por alimentos.
- Causa anualmente cerca de 93 milhões de gastroenterite em todo o mundo.
- Causa mais de 155000 mortes por ano.
- Manifesta-se com infecção gastrointestinal geralmente autolimitada.
- Vias de transmissão mais frequentes: alimentos e água contaminados e/ou contacto com animais infectados.
- Pode causar infecções mais graves em crianças, gerentes e imunocomprometidos.
- Ocorrem 3,4 milhões de infecções invasivas por SNT com 641000 mortes.

Geralmente não requerem tratamento antimicrobiano, exceto em caso de quadros severos ou infecções sistêmicas.

Drogas de 1ra linha: AMP, TMS, CMP

Drogas de 2da linha: 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



Organización de las Naciones
Unidas para la Alimentación
y la Agricultura

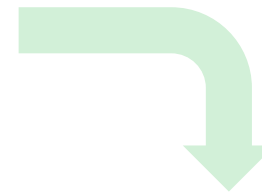


ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SANIDAD ANIMAL
Proteger a los animales, preservar nuestro futuro

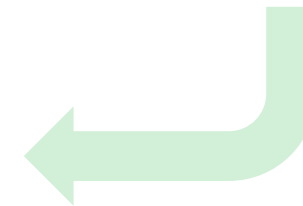


Salmonelose em animais

- **Gado bovino:**
 - diarreia, febre, anorexia e desidratação.
 - Menos frequente infecção respiratória e morte.
- **Vacas leiteiras:** (pode tornar-se endémica)
 - diminuição na produção de leite.
- Estado de portador assintomático.



**Aumento dos custos de produção.
Incremento do uso de Antimicrobianos**



Promove a evolução de sorótipos resistentes
que podem ser transmitidos ao humano.

DRUG-RESISTANT NONTYPHOIDAL SALMONELLA

THREAT LEVEL **SERIOUS**

1,35 milhões de infecções / ano
 26500 hospitalizações / ano
 420 mortes /ano
 400 milhões U\$S custos de saúde



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

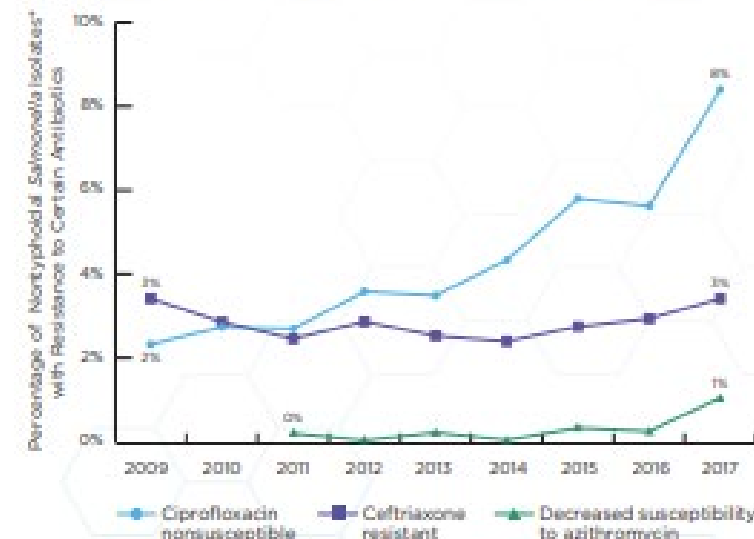


ESTIMATED INFECTIONS PER 100,000 U.S. POPULATION

| | 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.



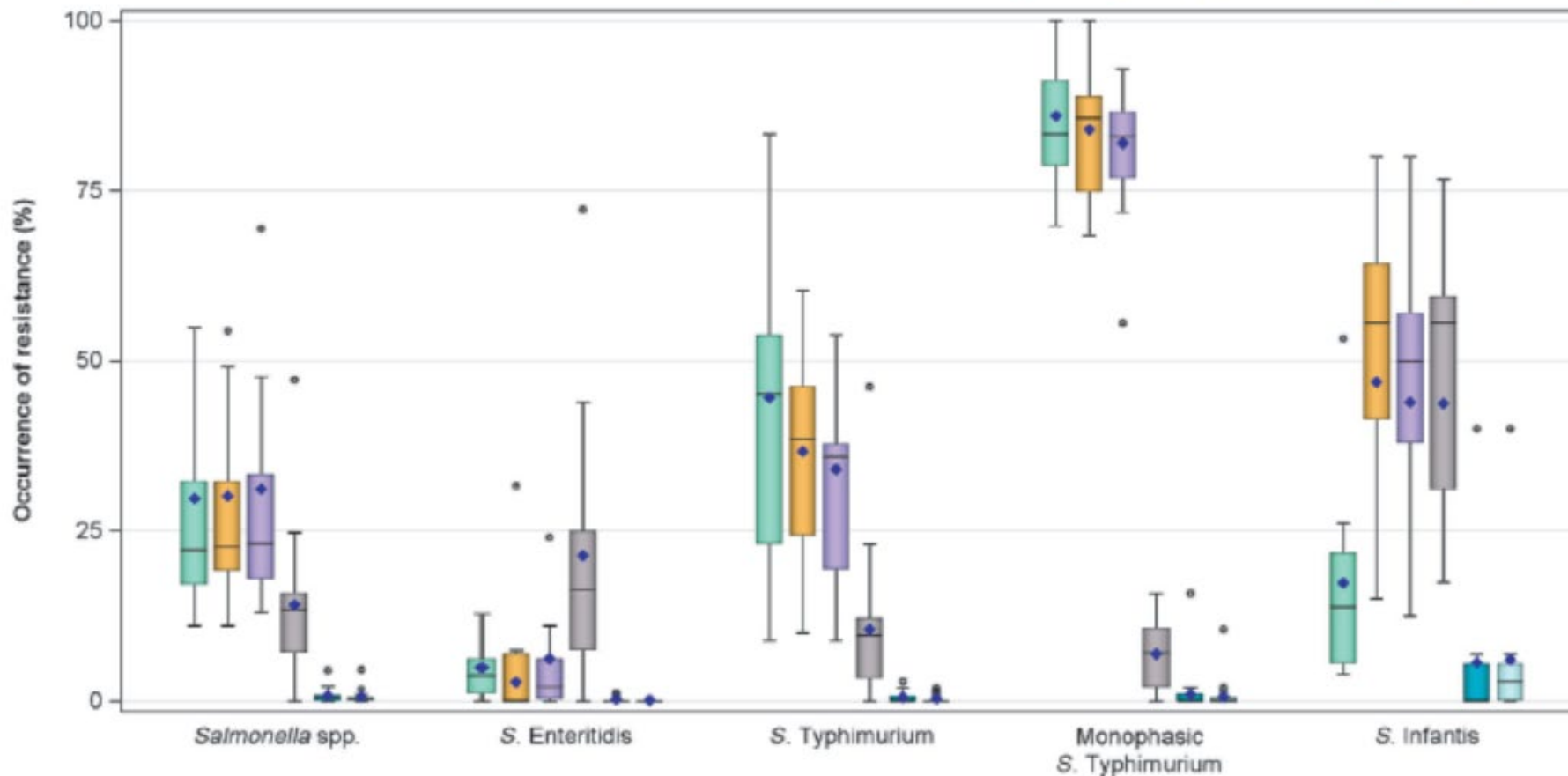
TRABAJANDO JUNTOS PARA COMBATIR LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIA

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



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 |

Fonte:
The European Union Summary Report sobre Resistência Antimicrobiana em zoonótica e bactéria indicadora de humanos, animais e alimentos em 2019–202. ECDC

Lista de prioridade da OMS

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

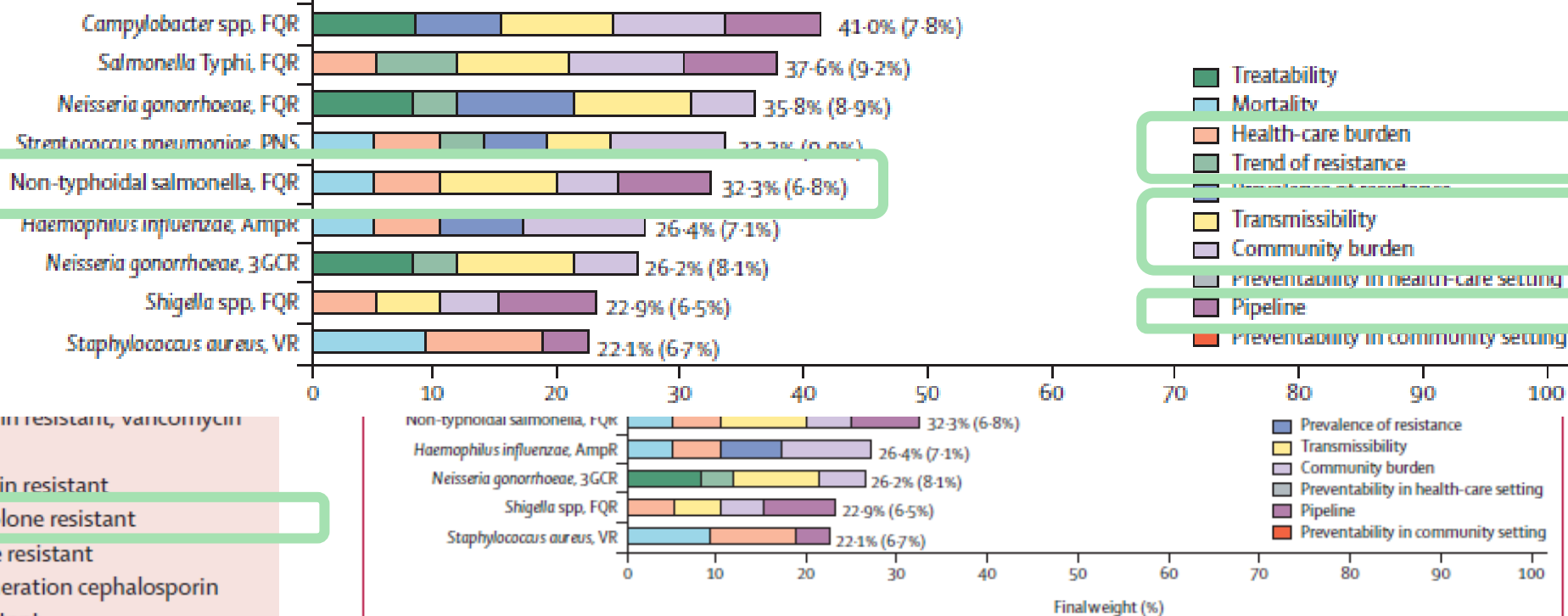
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant, third-generation cephalosporin-resistant

Priority 2: high

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



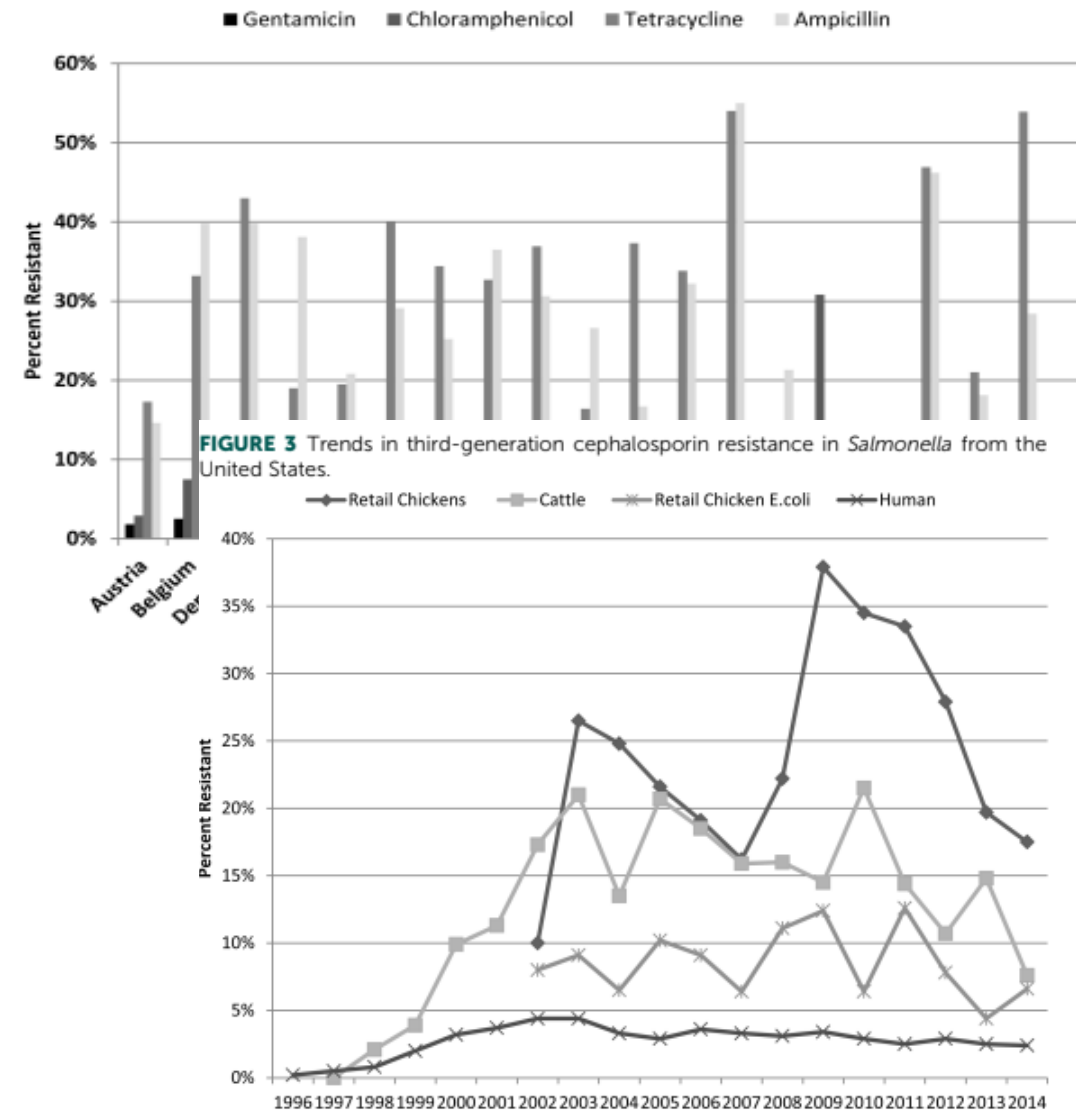
Ranking de bactérias resistentes aos antimicrobianos.

Taconelli et al. *Lancet Infect Dis* 2017

TRABAJANDO
JUNTOS
PARA COMBATIR
LA RESISTENCIA
A LOS ANTIMICROBIANOS

Resistência aos antimicrobianos

- Maior resistência aos antimicrobianos mais antigos: AMP, CMP, STR, SULF e TET.
- Ilhas genômicas: áreas conservadas no genoma de *Salmonella* com genes de resistência e de virulência. Associada a MDR (STR, SPEC, SULF, CMP, FLOR, TET, AMP).
- A RAM varia segundo a região, a sorovariedade, e o uso dos antimicrobianos em animais de consumo e medicina humana.
- MDR é mais frequente em *S. Typhimurium* (28.9%), *ST* monofásica (28%) e Heidelberg (8%).
- A RAM é maior em animais de consumo e alimentos que em humanos (R > 1ATM 60-80% em perus, 30-60% em frangos, 30-40% em bovinos, 16% em humanos).

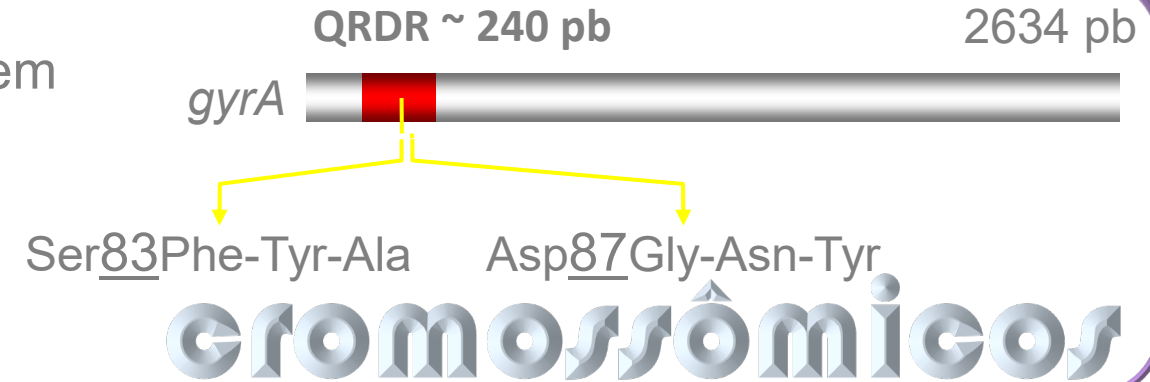


MECANISMO DE RESISTÊNCIA:

QUINOLONAS

1. **Alteração de locais alvo das drogas:** mutações em regiões QRDR de genes *gyrA*, *gyrB*, *parC*, *parE*

2. **Diminuição de concentração citoplasmática das drogas:** Impermeabilidade- Efluxo



plasmídicos

3. **Proteção de locais alvo de ATB:** proteína Qnr protege DNA-girase e Topo IV dificultando a união com as quinolonas (*qnrA*, *B*, *S*, *C* y *D*).

4. **Modificação enzimática de ATB:** AAC(6')-1b-cr, acetila NOR, CIP, lomefloxacina e enoxacina, mantendo atividade sobre aminoglicosídeos (KAN, TOB, AMK).

5. **Efluxo:** -QepA _específico para FQ: NOR, CIP e ENRO
-OqxAB (família RND) inespecífico.

QUINOLONAS

Perfis de resistência

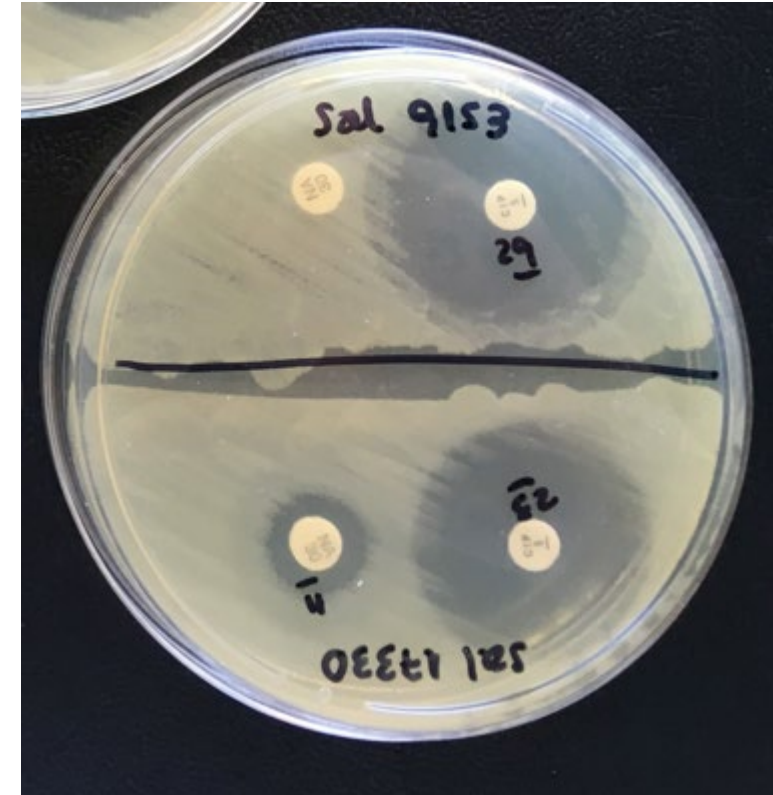
| Mecanismo de R | CIM ($\mu\text{g/ml}$) | | |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------|-------------------|
| | NAL | CIP | LVX |
| Ninguno (WT) | 4 – 8 | 0,01 – 0,03 | 0,01 – 0,03 |
| QRDR (1° mut. <i>gyrA</i>) | 64 – 256 | 0,25 – 1 | --- |
| <i>qnr</i> | 8 – 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 |

Pontos 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 $\mu\text{g/ml}$



RESISTÊNCIA A QUINOLONAS

Caracterização molecular dos mecanismos circulantes de resistência à quinolonas (QR) em Salmonella entérica isolada no Continente Americano. Rede latino-americana de Vigilância da Resistência aos Antimicrobianos (RELAVRA).

46,3% 1ra mutação em gyrA
1,2% duplo mutantes gyrA e 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

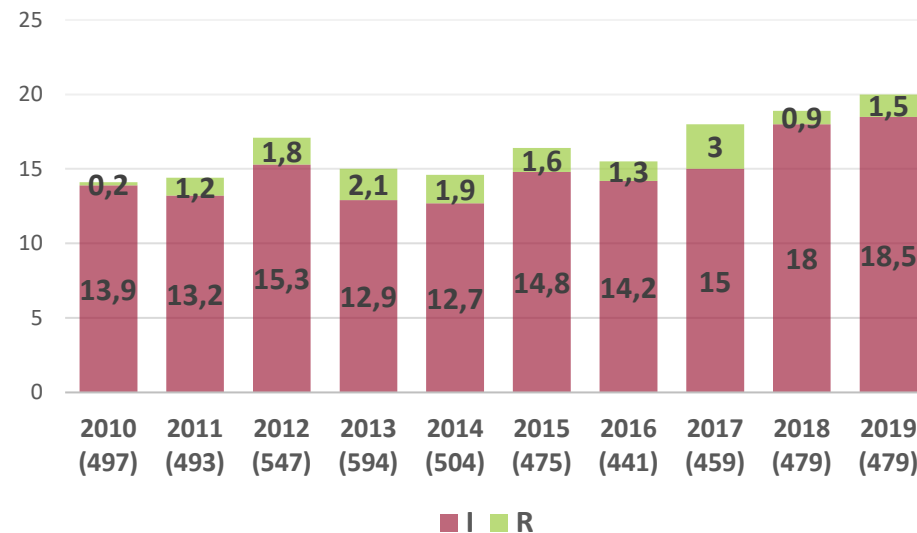
CIMs CIP: 0,12-2µg/ml
sem mutações cromossômicas

5% 1ra mutação em gyrA + PMQR

CIMs CIP: 0,12-4 µg/ml

O alto nível de QR é um fenômeno raro na região.
Mecanismos que reduzem a sensibilidade a CIP (primeira mutação em gyrA e PMQR) põem em risco o uso de CIP para o tratamento de infecções extraintestinais por S. entérica.

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



**1ra Mutação em gyrA e
qnrB1 e qnrB2**

RESISTÊNCIA EMERGENTE:

MECANISMOS DE RESISTÊNCIA:

- MODIFICAÇÃO DO LOCAL ALVO:
 - MUTAÇÕES EM RNAr 23S
 - MUTAÇÕES EM PROTEÍNAS RIBOSSOMAIS
- ENZIMAS INATIVADORAS DE MACROLÍDEOS:
 - *mphA*: fosfotransferase.

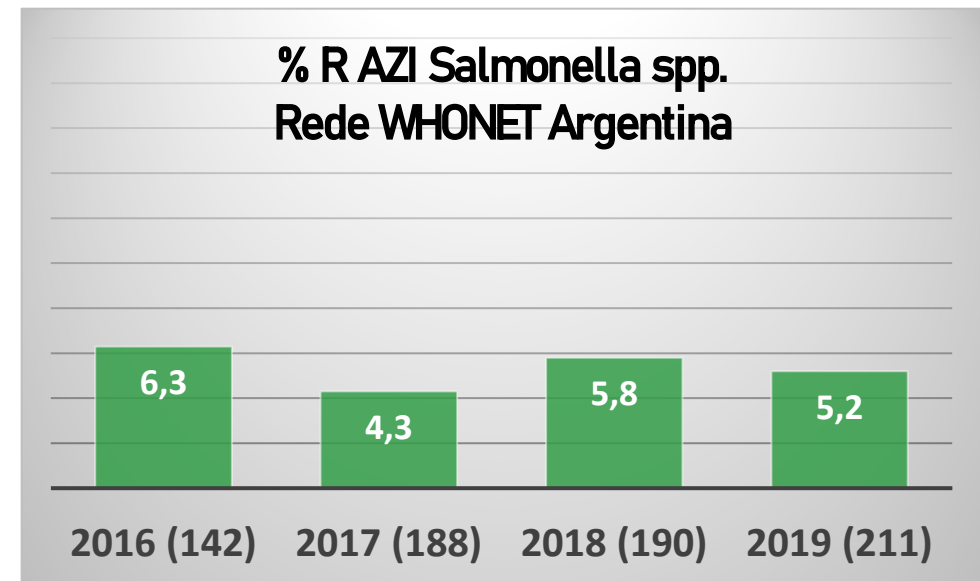
Derivações a LNR R AZI

n=34

79% portam gene *mphA*

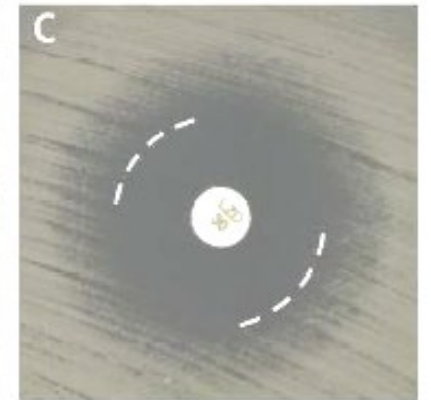
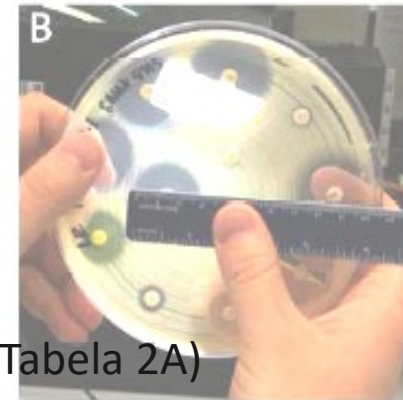
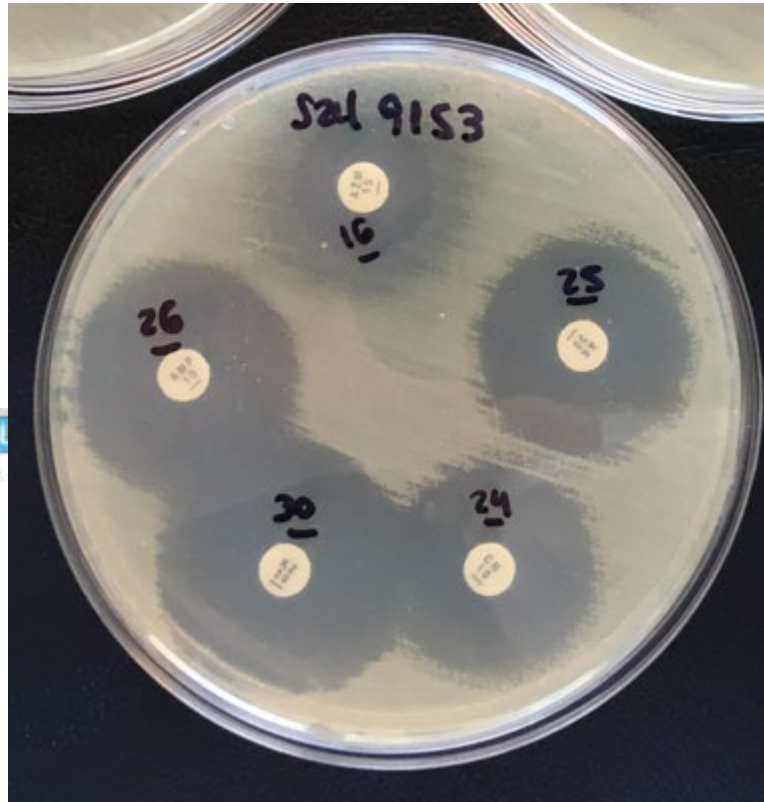
MACROLÍDEOS

2016-2019:
46/842 (5.5%)
SAL R AZI
(2015 inclusão AZI no protocolo WHONET)



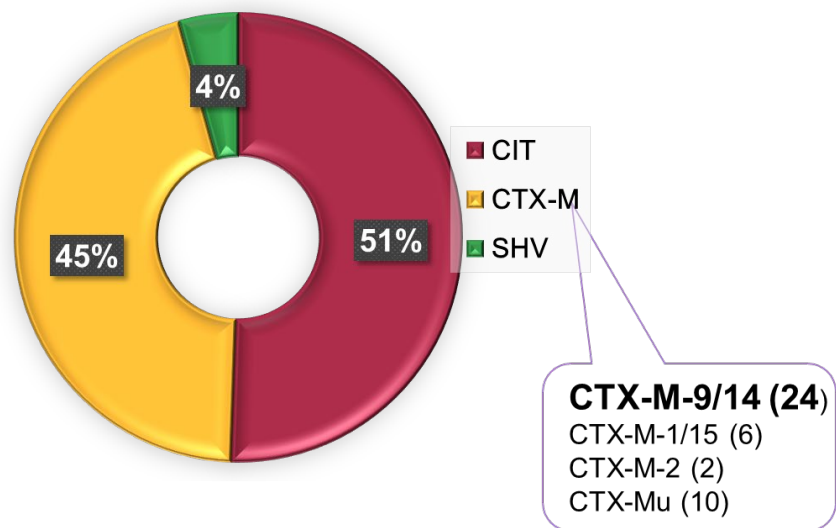
AZITROMICINA

MEDIDA DA ÁREA DE INIBIÇÃO COM LUZ TRANSMITIDA

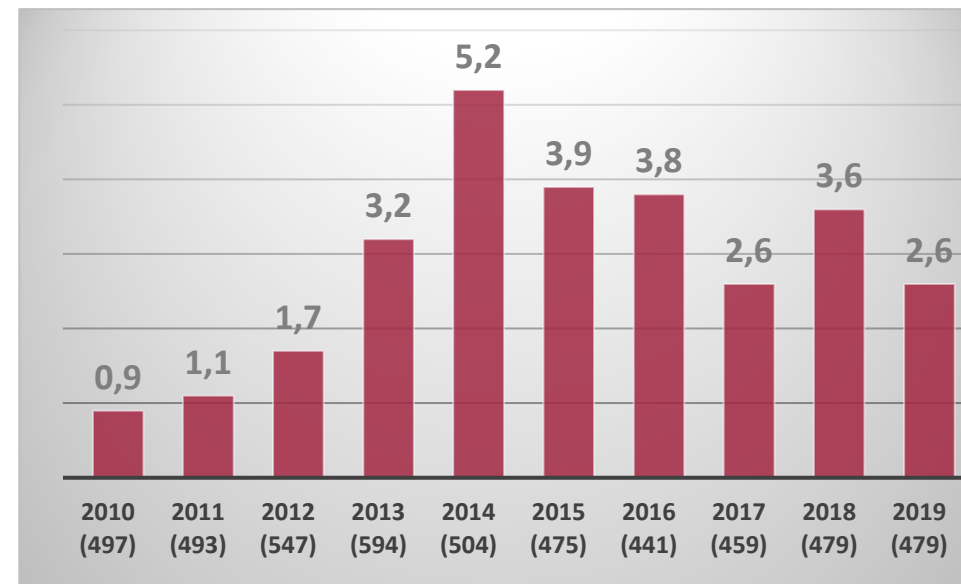


| MACRO | B | | | | | | | |
|-------|---|---|-------|------|------|---|------|---|
| | | - | - | ≤ 12 | ≤ 16 | - | ≥ 32 | (54) <i>S. enterica</i> ser. Typhi only: breakpoints are based on MIC distribution data and limited clinical data. |
| | | | | | | | | (55) Breakpoints are based on a dosage regimen 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). |

RESISTÊNCIA EMERGENTE: β-lactamases de espectro estendido



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



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

Emergência S. Infantis MDR-RC3G nos Estados Unidos e na Itália (CTX-M65)

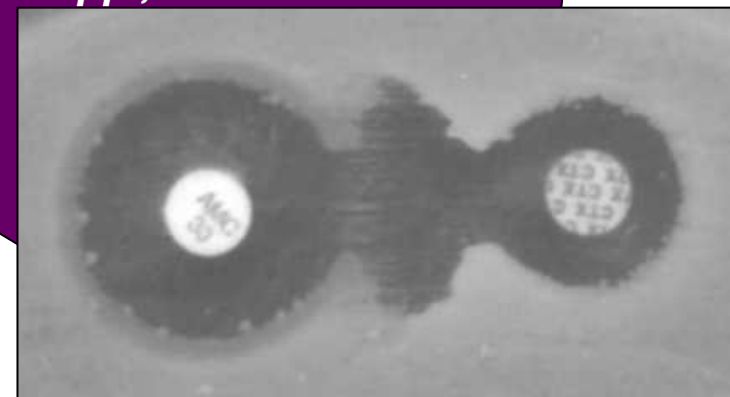
GEFPODXIMA R

E. coli, *Klebsiella spp.*,
Proteus mirabilis,
Salmonella e *Shigella*
CTX \leq 27mm
CRO \leq 25mm
CAZ \leq 22mm

Pontos de corte para suspeita de BLEE

Enterobacter spp.,
C. freundii, *M. morganii*,
Serratia spp., *Providencia*

Provável produtor de BLEE
Confirmar BLEE por qualquer método



Aumento do halo de inibição de C3G para o disco de AMC independentemente do tamanho das áreas de inibição das C3G

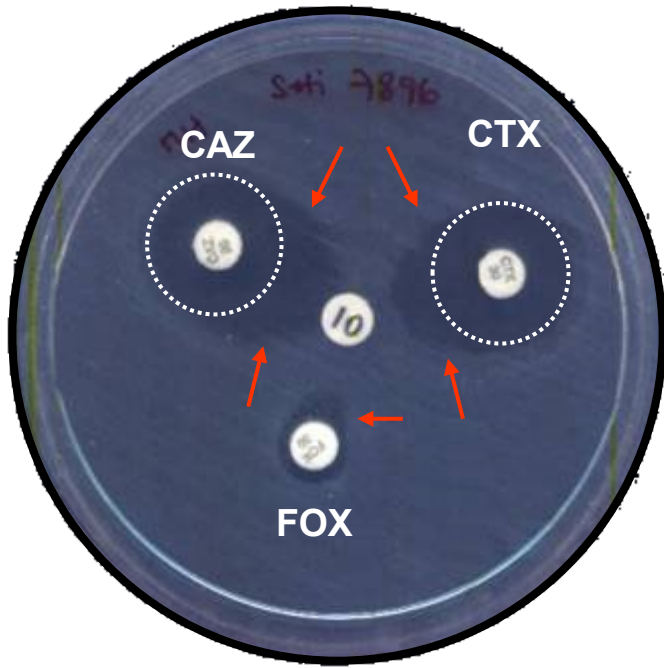
$\Delta \geq 5\text{mm}$ com algum dos discos combinados de C3G+clavulânico (CTC, CAC, POC) e/ou C4G+clavulânico (FEC)

Negativa

Interpretação

Positiva

Suspeita de AmpC plasmídico



Klebsiella spp., *P. mirabilis*

Salmonella, Shigella

↑ R CTN (06mm)

R POD

Procura de BLEE

BLEE NEG

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

Ensaia FOX - APB - C3G

| | | | |
|-----------------|-----|---------|-----|
| Ovo FOX-APB-C3G | POS | POS | NEG |
| FOX | R/I | S | R/I |
| Masuda FOX | POS | POS/NEG | NEG |

AmpC plasmídico

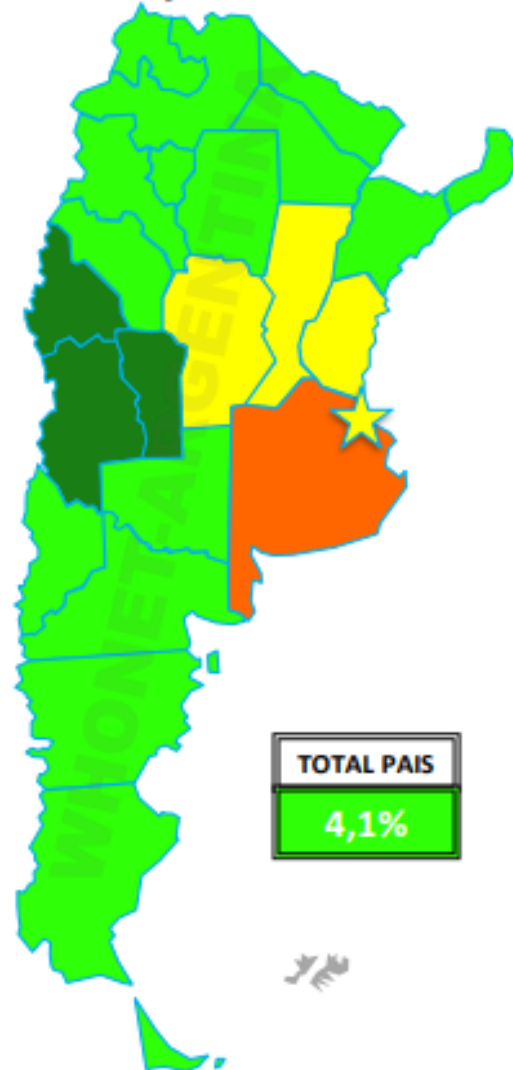
Impermeabilidade

Em *E. coli* não há forma de diferenciar fenotipicamente entre AmpC plasmídico e Hiperprodução de AmpC cromossômico

Salmonella spp. de diarrea

Rede WHONET-ARGENTINA 2020

FLUORQUINOLONAS R



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

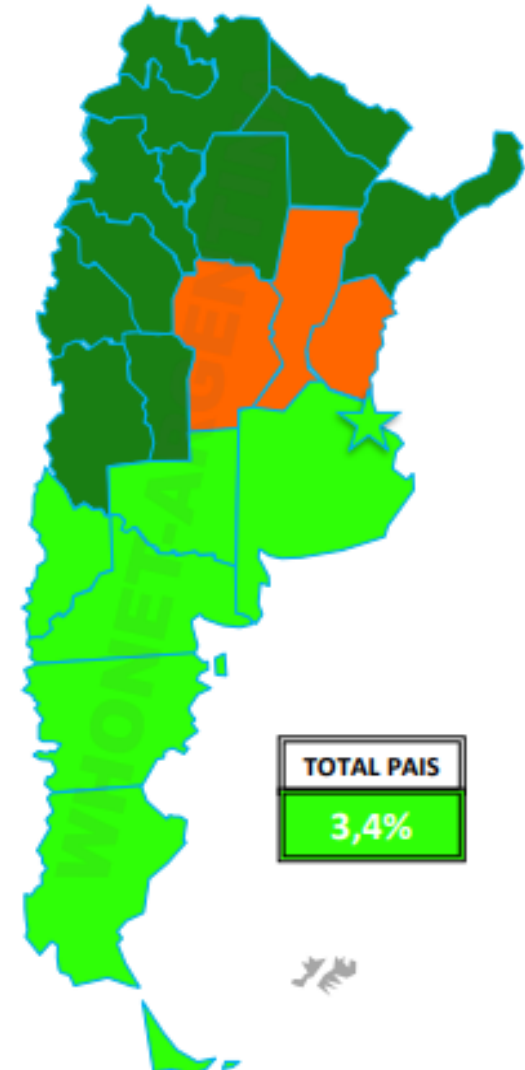
% de *Salmonella* spp de diarrea R+I a C3G/ Total *Salmonella* spp de diarrea

- < 1%
- 1 - < 5%
- 5 - < 10%
- 10 - < 25%
- 25 - < 50%
- >= 50%

TOTAL PAIS
4,1%

TOTAL PAIS
IPM R 0,6%

CEFALOSP. 3ª GEN. R



TOTAL PAIS
3,4%

RESISTÊNCIA EMERGENTE: CARBAPENEMASES

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.

Tucumán 2013
Salmonella Schwarzengrund

KPC-2

Cateter urinário
Paciente com múltiplas internações por traumatismo grave.
Tratamentos prévios com CAZ, CRO e carbapenemas

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

CABA. 2018
Salmonella Edinburg

OXA-163

Coprocultura
Paciente com síndrome genético
10 dias de internação na UTI por causa respiratória
começa com diarreia.
HR *E. coli* OXA-163 e *K. oxytoca* OXA-163

SI CEFPODXIMAR

PROVAR C3G, AMC, FOX, C4G, CARBAPENEMAS
(pelo menos ERTA)

INSTITUTO MALBRAN

**KPC
MBL
>>>
OXA**

- 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

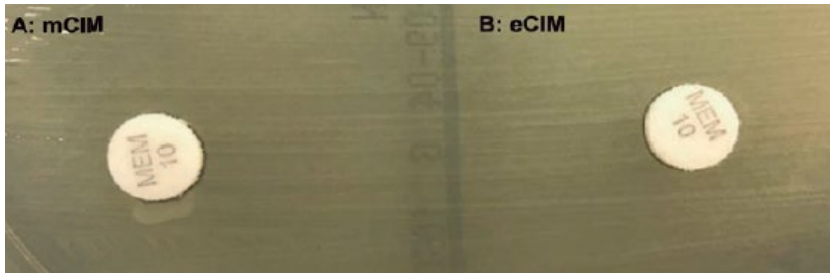
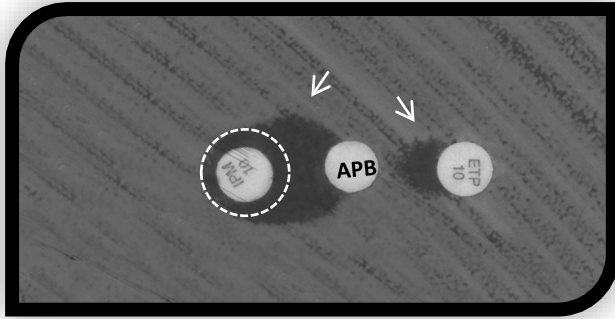
OXA >>> KPC MBL

- 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

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

DETECCIÓN: CARBAPENEMASES

KPC



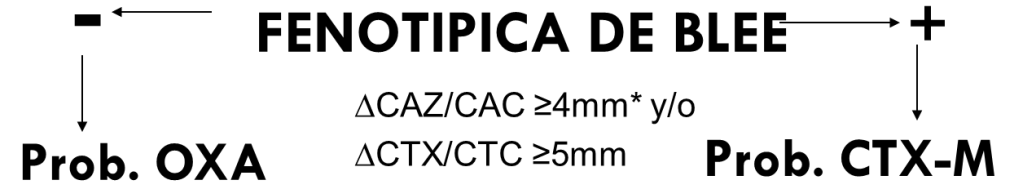
mCIM 6mm positivo, eCIM 6mm $\rightarrow \Delta=0\text{mm}$ = MBL negativo, serin-carbapenemase positivo.

OXA-163

| | |
|-------|---|
| APB | - |
| EDTA | - |
| CLOXA | - |

DETECCION

FENOTIPICA DE BLEE



Conclusões

- Salmonella é um dos primeiros agentes causantes de gastroenterite no mundo inteiro.
- A RAM é especialmente problemática em infecções sistémicas onde o tratamento antibiótico pode salvar a vida do paciente.
- Os esforços para diminuir a carga da doença de Salmonella devem estar dirigidos para a implementação de boas práticas na produção de animais de consumo, para otimizar os processos de abate, e para educar ao consumidor sobre uma correta manipulação dos alimentos.
- Todos os sectores devem estar envolvidos na contenção da disseminação da RAM sob o conceito de “saúde única”, que reúne com um único olhar, a integração da informação desde a saúde animal, o manejo do meio ambiente, segurança alimentar, saúde pública e até o público em geral.

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