



Red Internacional de Autoridades de Inocuidad de los Alimentos (INFOSAN)

13 de Abril 2005

Nota de Información INFOSAN 3/2005 - *Salmonella*

Resistencia Antimicrobiana a *Salmonella*

RESUMEN

- La salmonelosis se constituye como una carga importante en la salud pública y representa un alto costo a la sociedad en muchos países.
- La resistencia a los antimicrobianos es un problema emergente de salud pública. Los microorganismos resistentes de los animales destinados al consumo se transmiten principalmente por los alimentos a los seres humanos.
- Las cepas multiresistentes de *Salmonella* ahora se encuentran con frecuencia y limitan el tratamiento eficaz de las infecciones humanas.
- La OMS, la FAO y OIE han formulado las normas para uso prudente de los antimicrobianos en la medicina humana y en la producción pecuaria.
- La OMS y OIE están definiendo una lista de los Antimicrobianos Críticamente Importantes para la medicina humana y el uso animal respectivamente.
- El Codex discutirá en Julio de 2005 como debe ser abordado su trabajo sobre resistencia a los antimicrobianos.

ANTECEDENTES

El problema creciente de las infecciones humanas que son difíciles de tratar por la resistencia a los antimicrobianos tiene sus raíces en el uso de los antimicrobianos tanto en la medicina humana como en la producción pecuaria. La OMS en colaboración con FAO y OIE ha formulado las normas para el uso prudente de los antimicrobianos en ambas áreas (http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_CDS_CSRAPH_2000.4.pdf; http://www.oie.int/esp/normes/mcode/E_00163.htm). Sin embargo hay una necesidad reconocida de extender las actividades preventivas también al establecimiento de normas internacionales en el área alimentaria. Por consiguiente, el Codex en su próxima sesión en julio de 2005 tratará cómo este trabajo puede ser mejor promovido en el sistema del Codex. Los antecedentes para estas discusiones son el resultado de dos talleres de Expertos de OMS/FAO/OIE.

El primero de estos talleres proporcionó una evaluación científica del uso antimicrobiano no humano y la resistencia a los antimicrobianos, mientras que el segundo sugirió opciones de manejo en esta área, incluidas las recomendaciones enviadas al Codex (<http://www.who.int/foodsafety/micro/amr/en/>). En la reunión del próximo Codex, se tratará la creación de un mecanismo especial (por ejemplo, un Grupo de Estudio de Codex o un grupo Intercomité) para promover aún más este trabajo. La República de Corea ha expresado su voluntad de actuar como el anfitrión de potencial Grupo de Estudio.

El efecto adverso de la resistencia a los antimicrobianos se ha registrado de manera característica como un fracaso en el tratamiento, es decir esa enfermedad causada por una cepa resistente puede ser significativamente empeorado - o aun ser mortal - dado que el antimicrobiano usado no tiene ningún efecto. Sin embargo, nuevos datos indican que las enfermedades causadas por las cepas resistentes pueden ser significativamente más graves comparadas con las enfermedades causadas por las cepas sensibles. Tales datos están ahora disponibles para dos de las mas importantes

bacterias transmitidas, *Salmonella* spp. y *Campylobacter* spp. (Helms et al., 2005; Helms et al., 2004; Helms et al., 2003; Helms et al., 2002).

Además, los problemas relacionados con la aparición de resistencia a varios antimicrobianos dentro de una cepa (multiresistencia) parecen estar aumentando y parecen estar vinculado al uso de estos antimicrobianos en la producción pecuaria (WHO, 2004).

Esta nota de información se centra en *Salmonella multiresistente*, la cual es significativa - pero sin duda no la única - resistencia a los antimicrobianos relacionada con los agentes patógenos transmitidos por los alimentos. Este tema se describe más integralmente en una nueva hoja informativa de la OMS dada a conocer este mes: (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs139/en/>)

Salmonella en general

La salmonelosis, una de las más comunes y ampliamente distribuidas enfermedades transmitidas por los alimentos, constituye una principal carga de salud pública y representa un costo masivo a la sociedad en muchos países. Millones de casos se notifican en todo el mundo cada año dando lugar a miles de muertes. Los datos que se obtienen sobre el cálculo de costo de las enfermedades transmitidas por los alimentos son pocos y de sólo unos pocos estudios. En los Estados Unidos de América, los cálculos de costo por caso de salmonelosis humana varían de aproximadamente de USD 40 a USD 4,6 millones respectivamente para los casos sin asistencia médica y casos con recuperación total a los casos que concluyen con hospitalización y la muerte. El costo total de la salmonelosis humana se calcula en USD 3 mil millones anuales en los Estados Unidos (<http://www.ers.usda.gov/data/foodborneillness/>). En Dinamarca, el costo calculado anual de la salmonelosis humana es USD 15.5 millones (2001) representando aproximadamente. 0,009% de PIB. Un programa de control *Salmonella* en la producción de animales destinado al consumo se ha implementado por varios años en Dinamarca y el costo anual calculado de este programa de control es USD 14,1 millones. Se calcula que este programa ahorra anualmente USD 25,5 millones a la sociedad danesa. Los datos relacionados con el costo de las enfermedades transmitidas por los alimentos no se obtienen por lo general de los países en desarrollo.

En años recientes los problemas relacionados con *Salmonella* han aumentado significativamente, en lo relativo a la incidencia y la gravedad de los casos humanos.

Varios países han presenciado un aumento de 20 veces en los años noventa comparado con los años ochenta. Algunos países han logrado limitar y aun revertir estos aumentos pero la propagación de dos cepas de *Salmonella*, a saber *Salmonella enteritidis* y *Salmonella typhimurium* están causando una mayor inquietud (Comisión Europea, 2004).

La salmonelosis del aparato digestivo generalmente no requiere tratamiento. Si se necesitara el tratamiento las cepas de *Salmonella* pueden ser tratadas eficientemente con antimicrobianos existentes. Desde los principios de los años noventa, las cepas de *Salmonella* que son resistentes a una variedad de antimicrobianos, incluidos los Antimicrobianos Críticamente Importantes, han surgido y se han convertido en un grave problema de salud pública. Las *Salmonellas* son endémicas en muchas poblaciones animales y de aves. Por consiguiente, el riesgo de contraer la salmonelosis existe siempre independientemente del país, estación o manipulación de alimentos. Esto hace aún más serio el tema del multimedicamento resistente a las cepas de *Salmonella*.

La aparición de *Salmonella* fármaco-resistente

Hay dos categorías principales de resistencia a los antimicrobianos adquirida en la *Salmonella*: 1) la captación de nuevo material genético o 2) las mutaciones en el cromosoma bacteriano. La resistencia a los antimicrobianos, como el cloranfenicol, la ampicilina y trimetoprima-sulfametoxazol, surgió primeramente y se propagaron por la captación de nuevo material genético transferible. Por otro lado, la resistencia a las fluoroquinolonas surge generalmente como resultado de las mutaciones en el genoma bacteriano.

Las fluoroquinolonas se consideran ampliamente como el antimicrobiano de elección para el tratamiento de la salmonelosis en los adultos, cuando tal tratamiento está indicado. Son más rápidamente y confiablemente eficaces que los medicamentos más viejos, como el cloranfenicol, ampicilina, y trimetopim-sulfametoxazol. La tercera generación de cefalosporinas se utiliza ampliamente para tratar a los niños con graves infecciones de *Salmonella*.

Cuando las fluoroquinolonas se utilizaron por primera vez en terapia humana, sólo se observaron efectos muy pequeños en la ocurrencia de resistencia en las infecciones de *Salmonella* transmitida por alimentos. En los países donde las fluoroquinolonas posteriormente se autorizaron para uso en los animales destinados al consumo, aumentó rápidamente la ocurrencia de *Salmonella* resistente a la fluoroquinolona en los animales y los alimentos y luego posteriormente en las infecciones humanas. Esta tendencia también se ha informado para *Campylobacter* (WHO, 2004).

La aparición de *Salmonella* multiresistente, incluidas las cepas resistentes a las fluoroquinolonas y las cefalosporinas de tercera generación, es una evolución seria, que plantea limitaciones graves en las posibilidades del tratamiento eficaz de las infecciones humanas.

Las cepas multiresistentes de *Salmonella* ahora se encuentran con frecuencia. La ocurrencia de multiresistencia ha aumentado considerablemente en años recientes debido a la propagación mundial de la cepa multiresistente de *Salmonella* Typhimurium DT104. Mientras que quizás se haya facilitado la propagación de DT104 mediante el uso de los antimicrobianos, se piensa que el comercio internacional y nacional de los animales infectados desempeña una función importante en su difusión. Vale la pena señalar que el monitoreo reciente de DT104 muestra una disminución en su ocurrencia.

La evolución de las cepas resistentes a los antimicrobianos comúnmente usados es un problema de preocupación significativo en veterinaria y en salud pública. Aun peor, algunas variantes de *Salmonella* han desarrollado multiresistencia como una parte integrante de su material genético y son por consiguiente probables de retener sus genes de resistencia aun cuando los medicamentos antimicrobianos ya no se usen.

Consecuencias para salud humana de *Salmonella* resistentes a antimicrobianos seguido por el uso no humano de los antimicrobianos

Los estudios recientes aportan mayores pruebas de las consecuencias adversas para salud humana debidas a los organismos resistentes. Estas consecuencias pueden dividirse en dos categorías: (1) infecciones que de otro modo no habrían ocurrido; y (2) mayor frecuencia de fracasos de tratamiento y mayor gravedad de las infecciones.

(1) *Las infecciones que de otro modo no habrían ocurrido.* El uso de los antimicrobianos en los seres humanos y los animales afectan a la microflora del tracto intestinal, colocando aquellos tratados en mayor riesgo de ciertas infecciones. Los individuos que toman un antimicrobiano por cualquier motivo están por consiguiente en mayor riesgo de contraer *Salmonellas* que son resistentes al antimicrobiano en cuestión.

En un examen reciente de más de 1 millón de casos de infecciones por *Salmonella* que ocurren cada año en los Estados Unidos, se calculó que la resistencia a los antimicrobianos de la *Salmonella* puede dar lugar a cerca de 30 000 infecciones adicionales de *Salmonella* que conducen a cerca de 300 hospitalizaciones y 10 defunciones.

(2) *Mayor frecuencia de fracasos de tratamiento y mayor gravedad de la infección.* Una mayor frecuencia de fracasos en el tratamiento y mayor gravedad de la infección pueden manifestarse por una duración prolongada de la enfermedad, mayor frecuencia de infecciones de torrente sanguíneo (septicemia), mayor hospitalización y mayor mortalidad.

Un estudio de la mortalidad asociada con las infecciones de *S. Typhimurium* en Dinamarca encontró que aunque las personas con susceptibilidad a las infecciones de *Salmonella* tuvieron una mortalidad

mayor que la población en general, las personas con resistencia a las infecciones de *Salmonella* tuvieron una mortalidad aun mayor (Helms et al., 2004; Helms et al., 2003). De igual manera, en un estudio reciente en los Estados Unidos de América, los pacientes en los que se aisló *Salmonella* resistente fueron hospitalizados más a menudo que los pacientes con aislamientos sensibles incluso después de controlar diferentes parámetros en un análisis multivariado (Varma, 2005).

Acción necesaria

Mientras las actividades que abordan la ocurrencia y la repercusión del impacto en la salud pública de la resistencia a los antimicrobianos de los microorganismos transmitidos por los alimentos continúan en el Codex y en algunos Estados Miembros, la magnitud del problema es desconocido en muchos países. Los esfuerzos colaborativos internacionales interdisciplinarios e interinstitucionales, incluidos los esfuerzos para apoyar la capacitación, la vigilancia y evaluación de riesgos, necesitan aumentarse. Se estimula a los países para que se unan al programa Global de la OMS Salm-Surv para desarrollar sus capacidades para detectar agentes patógenos resistentes a los antibióticos en el ser humano, los animales y los alimentos. Debe seguirse la orientación actual sobre el uso prudente de los antimicrobianos en los seres humanos y los animales expedidos por la OMS y OIE. El concepto de los Antimicrobianos Críticamente Importantes tanto para los seres humanos como para los animales debe ser utilizado por los Estados Miembros para establecer la escala de prioridades para mejor manejo de los antimicrobianos en la producción pecuaria.

Referencias

- European Commission (2004): Trends and sources of zoonotic agents in animals, feeding stuffs, food and man in the European Union and Norway in 2002. European Commission, health and consumer protection directorate-general. Sanco/29/2004 http://europa.eu.int/comm/food/food/biosafety/salmonella/zoonoses_reps_2002_en.htm
- Helms, M., Simonsen, J., Olsen, K.E. and Molbak, K. (2005) Adverse health events associated with antimicrobial drug resistance in campylobacter species: a registry-based cohort study. J. Infect. Dis. 191(7):1050-5.
- Helms, M., Simonsen, J. and Molbak K. (2004) Quinolone resistance is associated with increased risk of invasive illness or death during infection with *Salmonella* serotype Typhimurium. J. Infect. Dis. 190(9):1652-4.
- Helms, M., Vastrup, P., Gerner-Smidt, P. and Molbak, K. (2003) Short and long term mortality associated with foodborne bacterial gastrointestinal infections: registry based study. BMJ. Feb 15;326(7385):357.
- Helms, M., Vastrup, P., Gerner-Smidt, P. and Molbak, K. (2002) Excess mortality associated with antimicrobial drug-resistant *Salmonella* typhimurium. Emerg Infect. Dis. (5):490-5.
- Varma, J.K., Molbak, K., Barret, T.J., Beebe, J.L., Jones, T.F., Rabatsky-Her, T., Smith, K.E., Vugia, D.J., Chang, H.G.H. and Angulo, F.J. (2005) Antimicrobial-Resistant Nontyphoidal *Salmonella* is Associated with Excess Bloodstream Infections and Hospitalizations. J. Infect. Dis. 191:554-561.
- WHO, 2004: 1st Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Scientific assessment, Geneva, 1-5 December 2003. <http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/nov2003/en/>

La red INFOSAN sirve de vehículo a estas instancias y otros organismos competentes para intercambiar información sobre inocuidad de los alimentos y mejorar la colaboración nacional e internacional entre ellos.

Emergencia de INFOSAN, integrada en la red INFOSAN, conecta los puntos de contacto nacionales en caso de alerta sobre brotes u otras emergencias de alcance internacional, y facilita el intercambio rápido de información.

Emergencia de INFOSAN tiene por objeto complementar y apoyar la labor de la Red Mundial de Alerta y Respuesta ante Brotes Epidémicos de la OMS (GOARN).

La red INFOSAN es mantenida por la OMS en Ginebra. Cuenta en la actualidad 136 Estados Miembros.

Para mayor información consulte: <http://www.who.int/foodsafety>