

BLEE en animales y su importancia en la transmisión a humanos

Carmen Torres y Myriam Zarazaga

Área Bioquímica y Biología Molecular. Centro Científico Tecnológico. Universidad de La Rioja. Logroño. España.

En 1998 se aisló la primera bacteria de origen animal portadora de una betalactamasa de espectro extendido (BLEE) (*Escherichia coli* productora de SHV-12), y desde esa fecha estamos asistiendo a un alarmante incremento en la detección de BLEE, fundamentalmente del grupo CTX-M, en cepas de *E. coli* en animales sanos destinados al consumo humano, y en menor medida en animales de compañía, e incluso en salvajes. Según los datos publicados hasta la fecha, las BLEE detectadas en *E. coli* de animales fueron: el 79% del tipo CTX-M (variantes CTX-M-1, -9, -14, -15, y -32 en Europa, y CTX-M-2, -3, -13, -14, -24, y -27 en Asia), el 15% del tipo SHV (variantes SHV-12, -2 y -5 en Europa), y el 6% del tipo TEM (variante TEM-52 en Europa). Respecto a las BLEE descritas en *Salmonella* aisladas de animales/alimentos: el 55% fue de tipo CTX-M (variantes CTX-M-2, -9 y -32 en Europa), el 33% de tipo TEM (variante TEM-20, y -52 en Europa) y el 12% de tipo SHV (variantes SHV-2, -12 en Europa y Asia). Las BLEE mayoritarias en *E. coli* son CTX-M-14, CTX-M-1 y en menor medida SHV-12, y en *Salmonella* CTX-M-9, TEM-52 seguidas de CTX-M-2. Parece existir una cierta asociación entre la variante de CTX-M detectada en cepas de *E. coli* y la especie animal de origen: CTX-M-14 es mayoritaria en aves, CTX-M-1 en ganado porcino y CTX-M-2 en vacuno. El intestino de animales sanos es un reservorio de bacterias portadoras de CTX-M, fundamentalmente *E. coli*, y no se puede descartar la posible transferencia al hombre por la cadena alimentaria.

Palabras clave: Betalactamasas de espectro extendido. Animales. *Escherichia coli*. *Salmonella*.

ESBL in animals and their importance in transmission to humans

The first isolation of an extended-spectrum beta lactamase (ESBL)-producing microorganism (SHV-12 beta-lactamase-producing *Escherichia coli*) from an animal occurred in 1998. Since then there has been an alarming increase in

the detection of ESBLs, mainly of the CTX-M group, in *E. coli* strains in healthy animals destined for human consumption and, to a lesser extent, in pets and even in wild animals. According to currently published data, the ESBLs detected in *E. coli* from animals are as follows: 79% CTX-M (variants CTX-M-1, -9, -14, -15, y -32 in Europe and CTX-M-2, -3, -13, -14, -24, y -27 in Asia), 15% SHV (variants SHV-12, -2 y -5 in Europe), and 6% TEM (variant TEM-52 in Europe). The ESBLs described in *Salmonella* isolated from animals/foods are as follows: 55% CTX-M (variants CTX-M-2, -9 y -32 in Europe), 33% TEM (variant TEM-20, and -52 in Europe) and 12% SHV (variants SHV-2, -12 in Europe and Asia). The ESBLs detected mainly in *E. coli* are CTX-M-14, CTX-M-1 and to a lesser extent SHV-12, while those detected in *Salmonella* are CTX-M-9 and TEM-52 followed by CTX-M-2. There seems to be a certain association between the CTX-M variant detected in *E. coli* strains and the animal species of origin. CTX-M-14 is mainly found in birds, CTX-M-1 in pigs and CTX-M-2 in cattle. The intestines of healthy animals is a reservoir for bacteria carrying CTX-M, mainly *E. coli*, and transmission to humans through the food chain cannot be ruled out.

Key words: Extended-spectrum beta lactamases. Animals. *Escherichia coli*. *Salmonella*.

En la actualidad existe una gran preocupación por el incremento observado de cepas clínicas portadoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), fundamentalmente en aislados procedentes de pacientes de la comunidad¹⁻³ y por la importancia que están adquiriendo ciertos tipos de betalactamasas, especialmente las del grupo CTX-M⁴⁻⁶, que están desplazando a otras predominantes de los tipos TEM o SHV. Además, mientras que en un principio *Klebsiella* era el género que con mayor frecuencia se refería asociado a la presencia de BLEE, ahora está teniendo una especial relevancia la especie *Escherichia coli* en relación con este mecanismo de resistencia. Asimismo, se observa un aumento en la prevalencia de portadores fecales de bacterias productoras de BLEE, tanto en pacientes hospitalizados como en pacientes de la comunidad⁷⁻⁹, y se desconocen los factores que pueden estar involucrados en estos procesos.

En los últimos años, distintas publicaciones hacen referencia a la detección de bacterias (fundamentalmente *E. coli* y en menor medida *Salmonella*) portadoras de BLEE en muestras fecales de distintos tipos de animales

Correspondencia: Dra. C. Torres.
Área de Bioquímica y Biología Molecular. Centro Científico Tecnológico.
Universidad de La Rioja.
C/ Madre de Dios, 51. 26006 Logroño, España.
Correo electrónico: carmen.torres@unirioja.es

TABLA 1. Antibióticos betalactámicos usados en veterinaria en España

Grupo	Betalactámico	Indicaciones
Penicilinas	Ampicilina, amoxicilina, bencilpenicilina Cloxaciclina, dicloxaciclina, oxaciclina, naftilina, fenoximetilpenicilina	Todas las especies productoras de alimentos Todas las especies productoras de alimentos Todos los rumiantes. Uso intramamario Aves de corral (no ponedoras), porcino
Cefalosporinas de 1. ^a generación	Cefazolina Cefalexina, cefapirina, cefalonio	Bovino, caprino, ovino. Uso intramamario Bovino. Uso intramamario
Cefalosporinas de 3. ^a generación	Cefoperazona Ceftiofur*	Bovino. Uso intramamario Todas las especies de mamíferos productoras de alimentos
Cefalosporinas de 4. ^a generación	Cefquinoma*	Bovino, porcino, equino

*Uso exclusivo veterinario.

sanos, tanto animales destinados al consumo humano como animales de compañía y animales salvajes¹⁰. Por otro lado, también se está evidenciando un aumento en la detección de cepas clínicas de animales portadoras de BLEE, lo que puede representar asimismo un problema en el tratamiento de las enfermedades infecciosas en veterinaria. Este trabajo pretende ser una revisión de las publicaciones llevadas a cabo sobre la detección y caracterización de BLEE en bacterias de origen animal, comparando la evolución seguida en animales con la ocurrida en humanos, revisar los factores que pueden estar implicados en la diseminación de BLEE en la microbiota intestinal y su posible transferencia a humanos.

Uso de antibióticos betalactámicos en animales

Los antibióticos pueden ser utilizados en producción animal con fines terapéuticos, para el tratamiento de enfermedades, o con fines profilácticos, como control y prevención (esta práctica es especialmente importante cuando resulta imposible tratar por separado a cada individuo). Hasta hace pocos años, también se podían emplear los antibióticos como aditivos en el pienso como promotores del crecimiento de los animales destinados al consumo, aunque ya no está permitido en Europa. El empleo de antibióticos en veterinaria y su relación con el aumento de la resistencia en bacterias de importancia en clínica humana y animal, y sus consecuencias en salud humana, es un tema de amplio debate en los últimos años.

Las pautas de uso de antibióticos en veterinaria difieren mucho de los patrones de empleo en medicina humana. En producción animal se establecen los tiempos mínimos que deben transcurrir entre la última aplicación del antibiótico y el sacrificio de los animales o el consumo del producto, y se fijan unos límites máximos de residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal. Por otro lado, existen importantes diferencias entre el uso de antibióticos en animales de compañía y en los animales destinados al consumo humano, donde el factor económico adquiere una importancia notable.

En la tabla 1 se presentan los betalactámicos empleados en veterinaria en España, las especies animales y su principal indicación. Las penicilinas son antibióticos amplia-

mente utilizados en veterinaria, pero el uso de las cefalosporinas es menor y, en general, los tratamientos son de muy corta duración. El uso de cefalosporinas en animales de compañía está más generalizado que en producción animal y éstos se usan en el tratamiento de infecciones respiratorias, urinarias, etc.

En general, las cefalosporinas de primera generación se emplean para el tratamiento de mastitis en ganado lechero. El ceftiofur, una cefalosporina de tercera generación y de uso exclusivo veterinario, se emplea en todo el mundo (Europa, EE.UU., Asia) para el tratamiento de enfermedades respiratorias en ganado vacuno, ovino, caprino, equino y porcino. También se emplea en ciertos países de América, pero no en Europa, en pollitos de un día para prevenir la mortalidad temprana debida a procesos septicémicos¹¹. Por último, la cefquinoma, cefalosporina de cuarta generación y también de uso exclusivo veterinario, se autorizó en Europa en 1994 y sólo se emplea para tratamientos individualizados de ganado vacuno o porcino; no se usa por vía oral en agua de bebida o en el pienso. Actualmente en EE.UU. se plantea el debate sobre la posible autorización o no de la cefquinoma para su uso en ganado bovino, por su posible repercusión negativa en la medicina humana¹².

BLEE en *E. coli* de origen animal y alimentario

En la tabla 2 se presenta una relación de BLEE que se han detectado y publicado hasta la fecha en cepas de *E. coli* de origen animal en función de la especie animal en la que fueron detectadas y el carácter sano o enfermo de los animales. La primera publicación sobre la detección de BLEE en bacterias de origen animal tuvo lugar en 2000 y hacía referencia a una cepa de *E. coli* portadora de SHV-12, aislada en 1998 en España en un perro enfermo²⁸. A partir de esta fecha, el número de publicaciones que refieren la detección de cepas de *E. coli* productoras de BLEE ha sido creciente, e incluye animales destinados al consumo humano (España, Francia, Dinamarca, Reino Unido, Japón, y China), animales de compañía (España, Italia y Portugal) e incluso animales salvajes (Portugal). La mayor parte de las investigaciones se realizaron en Europa y 3 estudios, en países asiáticos, en concreto, en China y en Japón.

TABLA 2. BLEE descritas en cepas de *Escherichia coli* de origen animal

Tipo de animal	Año de aislamiento	País	BLEE descritas			Referencia
			Tipo CTX-M	Otras BLEE	Combinación de BLEE	
Especies destinadas al consumo humano. Animales sanos (muestras fecales)						
Aves	2000-2001	España	CTX-M-14	SHV-12		13
	1999-2002	Japón	CTX-M-2, -14			14
	2002	China	CTX-M-14			15
	2003	España	CTX-M-9, -14	SHV-12		16
	2003	España	CTX-M-1, -9, -14, -32	SHV-12, TEM-52	CTX-M-14 + CTX-M-1 CTX-M-1 + SHV-2 CTX-M-9 + SHV-5	17
	2004-2005	China	CTX-M-14, -27			18
Cerdos	2002	China	CTX-M-3, -14, -24			15
	2003	España	CTX-M-1	SHV-12, SHV-5		17
	2005	China	CTX-M-14			18
Conejos	2003	España	CTX-M-9, -14			17
Vacuno	2000-2001	Japón ^a	CTX-M-2			19
	2002	China	CTX-M-13			15
	2004	Dinamarca ^b		TEM-52		20
	2004-2005	Reino Unido	CTX-M ^c			21
Especies destinadas al consumo humano. Animales enfermos (muestras clínicas)						
Aves	2003	España	CTX-M-9, -14	SHV-12		16
	2003-2004	Francia	CTX-M-1			22
	2005	China	CTX-M-14			18
Cerdos	2003	España	CTX-M-14, -32	SHV-12		16
	2000-2004	Francia	CTX-M-1			22
	2005	Dinamarca	CTX-M-1			23
Conejos	2003	España		TEM-52		16
Vacuno	2003	España	CTX-M-1			16
	2004	Francia	CTX-M-1, -15			22
	2004	Reino Unido	CTX-M-14			24
	2004-2005	Reino Unido	CTX-M-14			25
Animales no destinados al consumo humano						
Animales de compañía sanos	2001-2003	Italia	CTX-M-1			26
	2003	Portugal	CTX-M-1	TEM-52		27
Animales de compañía enfermos	1998	España		SHV-12		28
	2001-2003	Italia	CTX-M-1	SHV-12	CTX-M-1 + SHV-12	26
Animales salvajes	2003-2004	Portugal	CTX-M-1, -14	SHV-12, TEM-52	CTX-M-14 + TEM-52	29

BLEE: betalactamasas de espectro extendido.

^aCepas aisladas de muestras fecales y de canales de vacuno. ^bCepa aislada de alimento importado de Alemania. ^cLos autores no indican el tipo de gen *bla*_{CTX-M} detectado.

Animales destinados al consumo humano

En España se han llevado a cabo varios estudios en este tipo de animales. En primer lugar, y a través de una colaboración realizada entre la Universidad de La Rioja y la Red de Vigilancia Veterinaria de la Resistencia a Antimicrobianos (Universidad Complutense de Madrid), se realizó un muestreo para la detección de BLEE en cepas de *E. coli* procedentes de muestras fecales de pollos recogidas en matadero; se realizó el aislamiento de las cepas en medios de cultivo no suplementados con antibióticos, y se analizó una cepa por muestra (un lote de animales supone una muestra). En un primer muestreo, realizado en 2000-2001, se detectaron cepas de *E. coli* portadoras de SHV-12 o CTX-M-14 en el 1,6% de los aislados analizados¹³. En un segundo muestreo, realizado en 2003, con la misma metodología, se evidenció un incremento en el porcentaje de cepas de *E. coli* portadoras de BLEE (5%) y en su di-

versidad (CTX-M-14, CTX-M-9 y SHV-12)¹⁶. En Cataluña se ha llevado a cabo asimismo un amplio estudio de detección y caracterización de BLEE en cepas de *E. coli* obtenidas en granjas de pollos, cerdos y conejos^{17,30}, utilizando para el aislamiento placas suplementadas con cefotaxima; se detectó un mayor número y variedad de BLEE entre las cepas de *E. coli* de pollos (CTX-M-1, CTX-M-14, CTX-M-9, CTX-M-32, SHV-12, SHV-2, SHV-5 y TEM-52), y un menor número y variedad entre las cepas de cerdos (CTX-M-1, SHV-12 y SHV-5) o de conejos (CTX-M-14 y CTX-M-9)¹⁷.

Se han realizado estudios de caracterización de BLEE en heces de animales sanos destinados al consumo humano en otros países, como Japón, donde se detectó la presencia de CTX-M-2 y CTX-M-14 en pollos¹⁴, y CTX-M-2 en ternera¹⁹. Distintos tipos de BLEE, como CTX-M-3, CTX-M-13, CTX-M-14, CTX-M-24 y CTX-M-27, se han detecta-

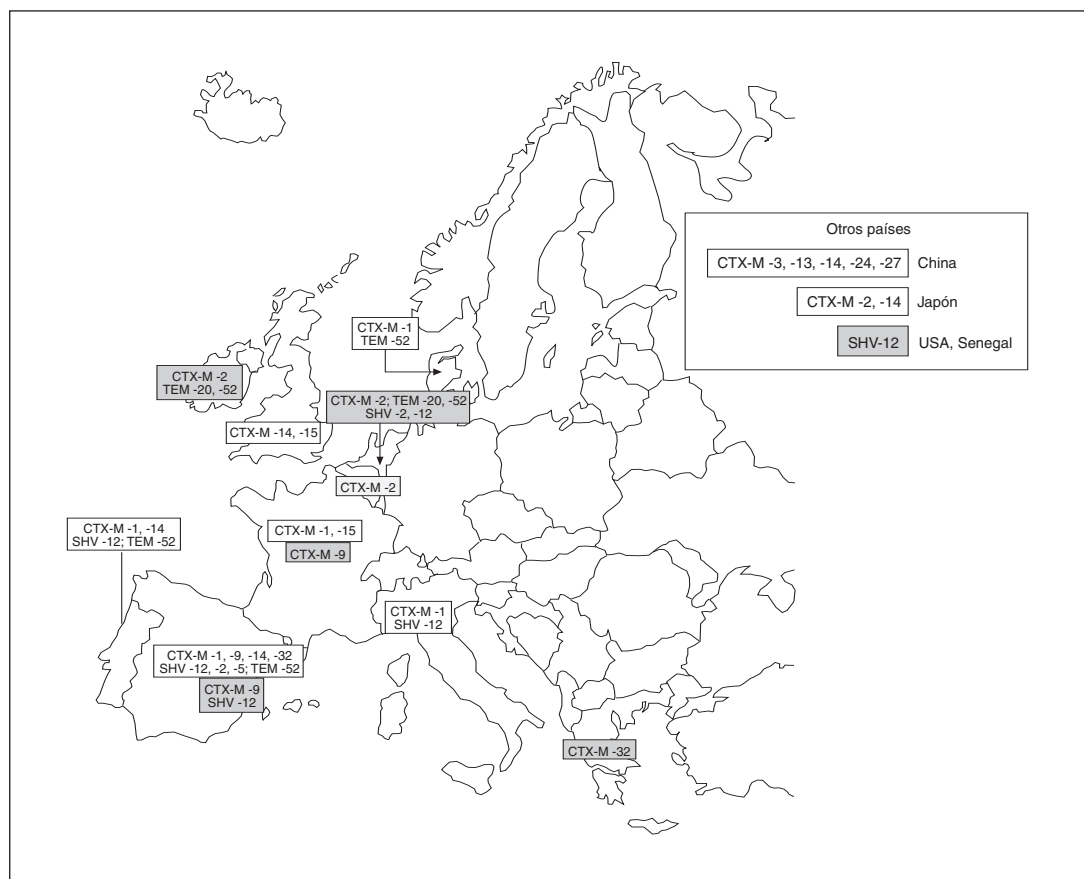


Figura 1. Países en los que se ha detectado cepas de *Escherichia coli* (recuadro blanco) o de *Salmonella enterica* (recuadro gris) de origen animal, portadoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Se indican los tipos específicos de BLEE detectados en cada caso.

do en aves, vacas y cerdos en China^{15,18}. Por otro lado, también se ha observado TEM-52 en una cepa de *E. coli* de una muestra alimentaria de ternera en Dinamarca²⁰.

En los últimos años varias publicaciones ponen de manifiesto la implicación de cepas de *E. coli* portadoras de BLEE en procesos infecciosos en distintos animales destinados al consumo humano (aves, cerdos, vacas y conejos). Estos trabajos se han realizado en España, Francia, Dinamarca, Reino Unido y China, y en ellos se ha identificado la presencia de CTX-M-1, CTX-M-9, CTX-M-14, CTX-M-15, SHV-12 y TEM-52 (tabla 2).

Animales no destinados al consumo humano

Escasísimas publicaciones realizadas hasta la fecha hacen referencia a la detección de BLEE en cepas de *E. coli* de perros y gatos sanos^{26,27} o enfermos^{26,28} y se ha identificado CTX-M-1 y TEM-52 en animales sanos y CTX-M-1 y SHV-12 en animales enfermos.

Muy recientemente se ha publicado el único trabajo que existe por el momento acerca de la detección de BLEE en cepas de *E. coli* de animales salvajes. Se analizaron 72 muestras fecales de animales salvajes de parques naturales de Portugal recogidas en 2003-2004 (se usaron placas suplementadas con cefotaxima) y en 9 de ellas (obtenidas de 5 aves de rapiña, 1 lechuza, 2 ciervos y 1 zorro) se detectaron cepas de *E. coli* portadoras de

BLEE, en concreto TEM-52, SHV-12, CTX-M-14 y CTX-M-1²⁹; una de las cepas de *E. coli* portaba 2 BLEE, CTX-M-14 y TEM-52. Podría pensarse que las aves de rapiña pudiesen haber adquirido las cepas de *E. coli* con BLEE por la ingesta de cadáveres de animales domésticos. En cualquier caso, este hallazgo implica que la diseminación de bacterias con BLEE se ha producido en muy diversos ecosistemas y que en este proceso de diseminación probablemente estén implicados muchos factores que deberían evaluarse.

En la figura 1 se presentan las BLEE detectadas en animales en función del país de aislamiento de las cepas. Es destacable la mayor diversidad de BLEE detectadas en animales en la península Ibérica (España y Portugal) en relación con otros países europeos, hecho que puede estar relacionado con el mayor número de animales y especies estudiadas en estos países. Se debe señalar, asimismo, la detección en países asiáticos^{14,15,18,19} de algunas variantes (CTX-M-2, -3, -13, -24, y -27) que no se han encontrado, por el momento, en *E. coli* de origen animal en Europa. Además, CTX-M-15 se ha detectado sólo en Francia y Reino Unido.

En la figura 2 se incluye la distribución y frecuencia de BLEE detectadas en cepas de *E. coli*, según la especie animal (datos obtenidos del análisis de la literatura científica). Es de destacar la alta frecuencia de detección de la enzima

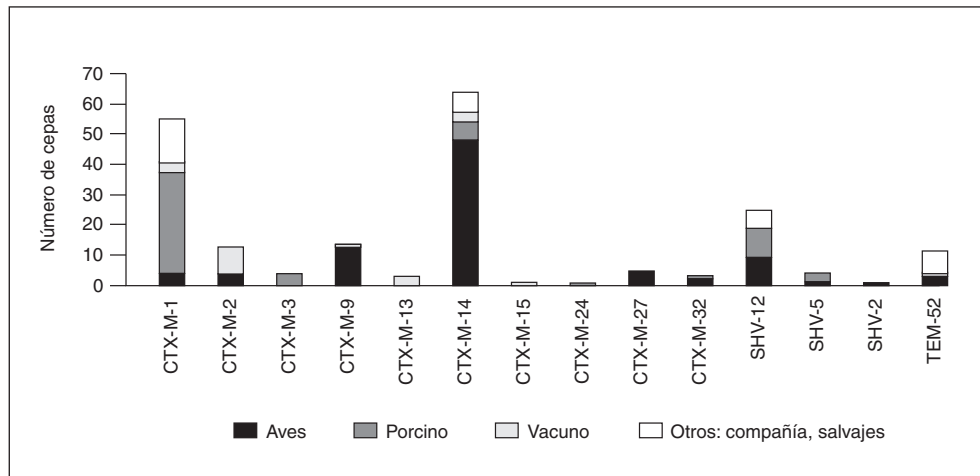


Figura 2. Distribución de cepas de *Escherichia coli* de origen animal en función de las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que albergan y de la especie animal de origen (datos obtenidos de la bibliografía presentada en la tabla 2; las cepas con BLEE combinadas se han considerado de forma independiente).

CTX-M-14 en cepas de aves; esta enzima es muy poco frecuente en cepas de cerdos; por el contrario, en el ganado porcino hay predominio de bacterias portadoras de CTX-M-1, y esta BLEE es menos frecuente en las aves. La mayor parte de las cepas de *E. coli* productoras de BLEE de origen vacuno albergan la betalactamasa CTX-M-2 (todos los aislados con esta enzima son de Japón) (fig. 1); este tipo de BLEE es poco frecuente en otras especies animales. En definitiva, parece existir una cierta asociación entre determinados tipos de BLEE y la especie animal.

La siguiente pregunta que nos podemos plantear es: ¿qué tipo de BLEE se detecta más frecuentemente en las cepas de *E. coli* implicadas en procesos infecciosos en los animales? En la figura 3 se presenta la distribución de cepas de *E. coli* portadoras de BLEE descritas en la literatura científica en función del carácter sano o enfermo de

los animales. En ambos casos, las BLEE mayoritarias son CTX-M-14, CTX-M-1 y, en menor medida, SHV-12. En este sentido, parece existir relación entre el tipo de BLEE predominante en las cepas de *E. coli* que colonizan el intestino animal y las cepas que posteriormente están implicadas en procesos infecciosos en animales. Si consideramos todas las cepas de *E. coli* portadoras de BLEE en conjunto referidas en la literatura científica consultada, el 79% porta una BLEE del tipo CTX-M; el 15%, de tipo SHV y el 6%, de tipo TEM.

¿Qué porcentaje de animales están colonizados por cepas de *E. coli* portadoras de BLEE y cuánto representa la población resistente respecto al total de la población de *E. coli* del animal? En un estudio reciente realizado en España³¹ se ha demostrado que un elevado porcentaje de pollos está colonizado por cepas de *E. coli* que crecen en pre-

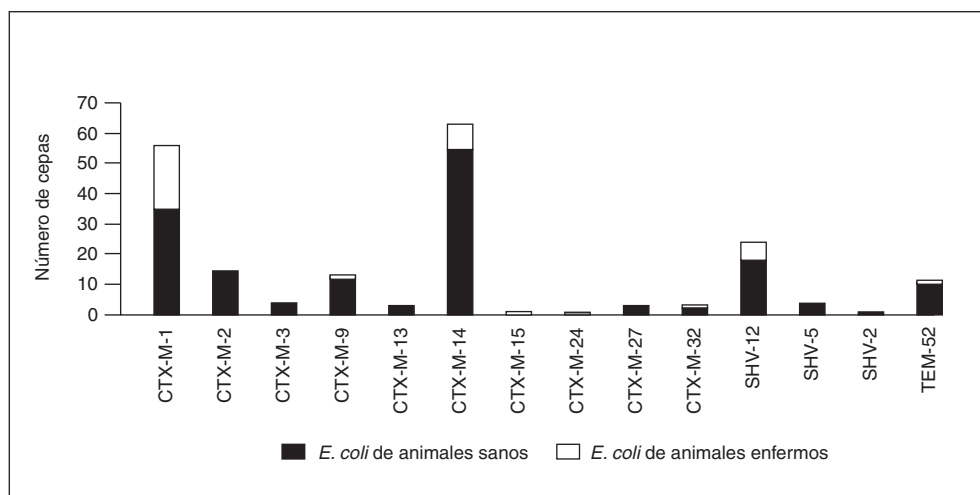


Figura 3. Tipos de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) descritas en cepas de *Escherichia coli* de origen animal clasificadas en función del carácter sano/enfermo de los animales (datos obtenidos de la bibliografía presentada en la tabla 2; las cepas con BLEE combinadas se han considerado de forma independiente).

TABLA 3. BLEE descritas en cepas de *Salmonella enterica* de origen animal y alimentario

Origen de la cepa	Año de aislamiento	País	BLEE descritas		Referencia
			Grupo CTX-M	Otras BLEE	
Animales sanos					
Aves	2000-2003	Bélgica	CTX-M-2		33
	2003	Francia	CTX-M-9		34
	2003-2004	España	CTX-M-9		35
	2001-2002	Holanda	CTX-M-2	TEM-52, TEM-20, SHV-2	36
Cerdos	2003	España		SHV-12	35
Animales enfermos					
Vacuno	2001	Irlanda		TEM-20	37
Aves	2003	Irlanda		TEM-52	37
	ND	Irlanda	CTX-M-2		25
Caballo	2003	EE.UU.		SHV-12	38
Alimentos de origen aviario					
Pollo	2000	Senegal		SHV-12	32
	2001	Grecia	CTX-M-32		39
	2001-2002	Holanda		TEM-52, TEM-20, SHV-12	36
	2003	Bélgica	CTX-M-2		33
	2003	Francia	CTX-M-9		34
Codorniz	2003	Dinamarca	CTX-M-9		40

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; ND: los autores no indican la fecha exacta de aislamiento de las cepas.

sencia de 1 µg/ml de cefotaxima (93%) o de 8 µg/ml de cefotaxima (67%), y porcentajes inferiores fueron detectados en el caso de los cerdos (el 36 y el 13%, respectivamente); en este mismo estudio, se determinó que la población resistente puede representar un 0,59% del total de *E. coli* de la microbiota intestinal en el caso de los pollos y un 0,02% en el caso de los cerdos. Aunque en este estudio no se ha determinado los mecanismos de resistencia implicados, es probable que un alto porcentaje de las bacterias resistentes a cefotaxima sean portadoras de BLEE. Otros autores, también en España, analizaron granjas de pollos, cerdos y conejos (10 de cada tipo) y detectaron que el 100% de las granjas de pollos albergaba cepas de *E. coli* portadoras de BLEE; este porcentaje era algo menor en el caso de las granjas de cerdos (80%) y bastante menor en granjas de conejos (20%)³⁰. En un estudio longitudinal realizado en una granja de vacas en Reino Unido durante 2004-2005, se demostró que más del 60% de las terneras portaba cepas de *E. coli* resistentes a cefotaxima, e incluso en algunos de los muestreos realizados el porcentaje fue del 93%; sin embargo, en el caso de las vacas lecheras estos porcentajes fueron menores (prevalencia estimada del 3,3 al 24%, según los muestreos realizados)²¹.

BLEE en *Salmonella enterica* de origen animal y alimentario

La primera referencia sobre detección de BLEE en cepas de *S. enterica* de animales fue en 2000, en concreto en una muestra alimentaria de pollo³²; se detectó la enzima SHV-12. A partir de esta fecha, se han descrito otros aislamientos de *S. enterica* portadoras de BLEE (tabla 3), casi todos ellos en países europeos (Bélgica, Francia, España, Holanda, Irlanda, Grecia y Dinamarca)^{25,33-37,39,40}, con la excepción de una referencia en EE.UU. (*S. enterica* portadora

de SHV-12 en un caballo enfermo)³⁸. El origen de las cepas ha sido animales sanos (aves o cerdos), alimentos de origen aviar o muestras clínicas de animales enfermos (aves, ganado vacuno y un caballo).

En la figura 4 se presenta la distribución de cepas de *S. enterica* descritas en la literatura científica en función del tipo de BLEE y de su origen animal o alimentario. Los tipos de BLEE más frecuentemente detectados fueron CTX-M-9, seguido de TEM-52 y, en tercer lugar, CTX-M-2. Considerando todas las cepas de *S. enterica* portadoras de BLEE referidas en la literatura científica, el 55% porta una BLEE de tipo CTX-M (variantes CTX-M-9, -2 y -32), el 33% de tipo TEM (variantes TEM-52 y -20) y el 12% de tipo SHV (variantes SHV-12 y -2). Dos de las cepas descritas portaban 2 BLEE de forma combinada. Es de destacar que las variantes de BLEE más frecuentes en las cepas de *E. coli* (CTX-M-14 y CTX-M-1) no se han detectado en cepas de *Salmonella* de origen animal, y por otro lado, las BLEE de tipo TEM son muy frecuentes en *Salmonella* y muy poco encontradas en *E. coli* de origen animal.

BLEE de tipo CTX-M en humanos y animales. Aspectos comparativos

Cuando se comparan los tipos de CTX-M predominantes en bacterias de origen humano en distintos países⁴⁻⁶ con los tipos de CTX-M detectados en cepas de origen animal (fig. 1), se evidencia una cierta relación entre la distribución geográfica de cada tipo de CTX-M en las cepas de origen humano y las de origen animal. En este sentido, se puede realizar las siguientes observaciones: 1) las cepas portadoras de CTX-M son muy infrecuentes en humanos

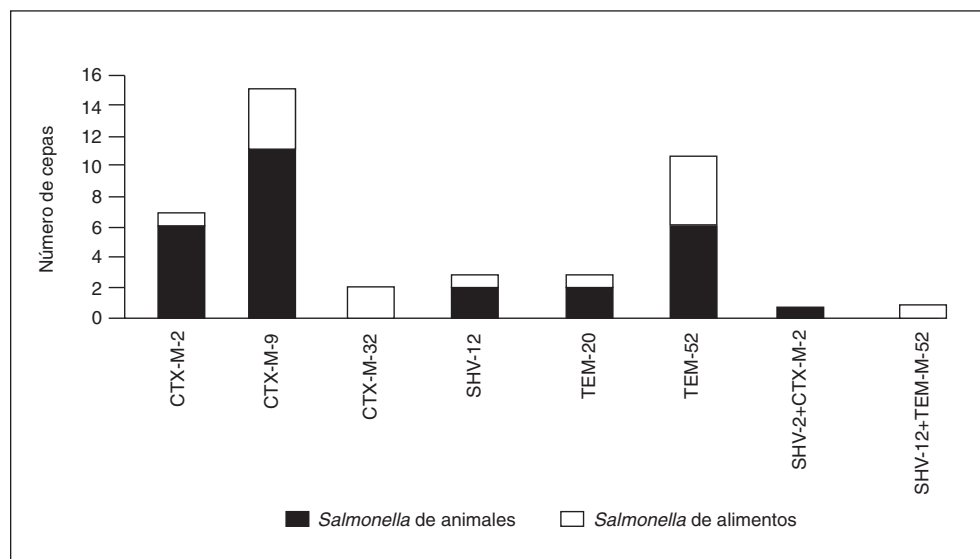


Figura 4. Distribución de cepas de *Salmonella enterica* de origen animal o alimentario que se han descrito en la literatura científica en función de las betalactamasas de espectro extendido que albergan (datos obtenidos a partir del análisis de la bibliografía presentada en la tabla 3).

en EE.UU, y tampoco se han detectado en animales en este país; 2) en España, las CTX-M predominantes en bacterias clínicas o comensales de origen humano son las del grupo 9 (CTX-M-9 y CTX-M-14) y estas BLEE también son predominantes en animales sanos de consumo humano en este país; 3) el gen *bla*_{CTX-M-15} es mayoritario en cepas de humanos en Francia y Reino Unido, y precisamente este gen se ha detectado en cepas de origen animal sólo en estos dos países; 4) la betalactamasa CTX-M-2 predomina en bacterias de origen humano en Bélgica, y se ha detectado esta enzima en cepas de *Salmonella* aisladas de animales en ese país y en el país vecino Holanda (también en Irlanda); 5) la enzima CTX-M-3 es predominante en humanos en países de Europa del Este, y en el caso de animales, sólo se ha detectado en cepas de *E. coli* aisladas en China.

Los estudios realizados hasta la fecha acerca de los entornos genéticos de distintos genes *bla*_{CTX-M} en bacterias de origen animal^{22,29,35,41} han demostrado, con algunas excepciones, una gran similitud con los entornos genéticos detectados en bacterias de origen humano.

¿Por qué se produce esta gran diseminación de bacterias portadoras de BLEE en la microbiota intestinal de animales sanos?

La enorme diseminación de cepas de *E. coli* portadoras de BLEE, fundamentalmente de la clase CTX-M, en la microbiota intestinal de animales sanos es realmente preocupante, y su evolución parece haber ido de manera paralela, aunque en una escala muy superior en animales, al aumento en la detección de este tipo de bacterias resistentes en el ecosistema intestinal de humanos. Aunque las primeras descripciones de estas enzimas en cepas clínicas de humanos datan de finales de los años ochenta, no ha sido hasta la actual década cuando se está produciendo un importante y “explosivo” aumento.

El empleo de cefalosporinas de amplio espectro en animales podría ser un factor de selección de bacterias portadoras de BLEE. En aves, el uso de estos antibióticos está más restringido que en otras especies animales y, sin embargo, se detectan con mayor frecuencia bacterias portadoras de CTX-M en su microbiota intestinal. Esto nos hace pensar que el uso de cefalosporinas de amplio espectro no es el único factor implicado en este proceso. Generalmente, los genes *bla*_{CTX-M} se localizan en plásmidos que confieren multirresistencia y además, en ocasiones, están incluidos en estructuras de tipo integrón⁵ asociadas a genes de resistencia a antibióticos como sulfamidas, trimetoprim o estreptomycin, entre otros. Se podría pensar en procesos de coselección por el uso de antibióticos no betalactámicos como sulfamidas, trimetoprim, aminoglucósidos o quinolonas, muy empleadas en avicultura, ya que en muchas ocasiones, los genes de resistencia a dichos antibióticos se encuentran en los mismos elementos genéticos (plásmidos o integrones) que los genes *bla*_{CTX-M}. Por otro lado, el sistema de cría intensiva y el hacinamiento al que se ven sometidos con frecuencia los animales facilitan enormemente tanto el intercambio de bacterias entre individuos como el intercambio de genes de resistencia entre bacterias. Lo que está claro es que el sistema de producción de ciertos tipos de animales destinados al consumo humano es idóneo para la diseminación de bacterias y de genes de resistencia entre los animales. Este hecho justifica que en los estudios que se realizan sobre microbiota intestinal de animales de cría intensiva, como es el caso de los pollos, el concepto de animal individual no existe, sino el de lote, por la gran facilidad de diseminación microbiana entre todos los individuos dentro del mismo lote.

Todos los factores anteriormente indicados, así como otros que puedan estar también involucrados en la selección y diseminación de BLEE en animales, deben analizarse para controlar la diseminación de bacterias productoras de BLEE en animales, por el problema que pueden suponer en clínica humana y veterinaria.

El origen de los genes *bla*_{CTX-M} parece encontrarse en genes cromosómicos de distintas especies de la bacteria ambiental *Kluyvera* que lograron ser movilizadas y, posteriormente, incorporados en distintos elementos genéticos, lo que permite su diseminación en bacterias de distintos ecosistemas. Probablemente, la aparición de los genes *bla*_{CTX-M} en *E. coli* o *Salmonella* es el fruto de diferentes eventos individuales y desconocemos en qué ecosistemas se produjo inicialmente, o si existieron bacterias intermedias en este proceso de diseminación.

¿Es posible la transferencia de bacterias portadoras de BLEE de animales al hombre?

E. coli es una bacteria que forma parte de la microbiota intestinal normal de humanos y de animales, y al mismo tiempo es un patógeno importante en clínica humana y veterinaria. Es difícil saber el grado de implicación que ha podido tener la amplia detección de BLEE en animales en la evolución creciente en humanos en los últimos años, aunque los datos de que disponemos en la actualidad parecen indicar una relación en este sentido. La posibilidad de que la cadena alimentaria sea un vehículo importante de transferencia de genes de resistencia al hombre ha sido planteada por distintos autores⁴², y se ha sugerido un origen alimentario a la presencia de cepas de *E. coli* portadoras de BLEE en la microbiota intestinal de humanos⁴³. En la misma línea, también se ha planteado el posible origen animal de cepas multirresistentes de *E. coli* implicadas en infecciones urinarias en clínica humana⁴⁴.

Salmonella es un microorganismo que no forma parte de la microbiota intestinal de humanos y cuando se detecta esta bacteria en el hombre, está claro su origen animal. No obstante, se desconoce si la adquisición de genes codificantes de BLEE por *Salmonella* se ha producido en el entorno humano, animal o, posiblemente, en ambos.

A partir de la revisión de la literatura científica, hemos podido comprobar que la microbiota intestinal de animales sanos destinados al consumo humano supone un reservorio de genes codificantes de betalactamasas del tipo CTX-M (al menos, en Europa y en Asia). Estos genes, al estar localizados en estructuras genéticas con una alta capacidad de movilización, pueden ser fácilmente diseminados entre bacterias de diferentes ecosistemas, incluso en el entorno humano. Es probable que el uso de antibióticos en medicina humana esté contribuyendo a seleccionar bacterias portadoras de BLEE en la microbiota intestinal humana, pero también es muy posible que el importante reservorio de este tipo genes en la microbiota intestinal de los animales esté también favoreciendo la evolución creciente de *bla*_{CTX-M} en el entorno humano. Nuevos estudios deberían realizarse en un futuro para analizar todos los factores que pueden estar contribuyendo a este aumento alarmante de bacterias portadoras de genes *bla*_{CTX-M} en los diferentes ecosistemas con el objetivo de controlar, si es posible, la selección y diseminación de esta resistencia. Esto exigirá el trabajo conjunto y coordinado de profesionales implicados tanto en la sanidad humana como en veterinaria, para intentar abordar el problema desde una perspectiva integral.

Bibliografía

- Paterson DL, Bonono RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. Clin Microbiol Rev. 2005;18:657-86.
- Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases. J Antimicrob Chemother. 2005;56:52-9.
- Romero L, López L, Rodríguez-Baño J, Ramón Hernández J, Martínez-Martínez L, Pascual A. Long-term study of the frequency of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates producing extended-spectrum beta-lactamases. Clin Microbiol Infect. 2005;11:625-31.
- Bonnet, R. Growing group of extended-spectrum beta-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:1-14.
- Cantón R, Coque TM. The CTX-M β -Lactamase pandemic. Current Opinion Microbiol. 2006;9:466-75.
- Livermore DM, Cantón R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. J Antimicrob Chemother. 2007;59:165-74.
- Mirelis B, Navarro F, Miró E, Mesa RJ, Coll P, Prats G. Community transmission of extended-spectrum β -lactamase. Emerg Infect Dis. 2003;9:1024-5.
- Miró E, Mirelis B, Navarro F, Rivera A, Mesa RJ, Roig MC, et al. Surveillance of extended-spectrum β -Lactamases from clinical samples and faecal carries in Barcelona, Spain. J Antimicrob Chemother. 2005;56:1152-5.
- Valverde A, Coque TM, Sánchez-Moreno MP, Rollán A, Baquero F, Cantón R. Dramatic increase in prevalence of fecal carriage of extended-spectrum β -Lactamase-producing *Enterobacteriaceae* during nonoutbreak situations in Spain. J Clin Microb. 2004;42:4769-75.
- Li XZ, Mehrotra M, Ghimire S, Adewoye L. β -Lactam resistance and β -lactamases in bacteria of animal origin. Vet Microbiol. 2007;121:197-214.
- Hornish RE, Kotarski SF. Cephalosporins in veterinary medicine. Ceftiofur use in food animals. Current Topics in Medicinal Chemistry. 2002;2:717-31.
- World Health Organization. Critically important antibacterial agents for human medicine for risk management strategies of non-human use: report of WHO working group consultation, 15-18, February 2005, Canberra. Disponible en: www.who.int/foodborne_disease/resistance/amr_feb2005.pdf
- Brías L, Moreno MA, Zarazaga M, Porrero C, Sáenz Y, García M, et al. Detection of CMY-2, CTX-M-14, and SHV-12 β -lactamases in *Escherichia coli* fecal-sample isolates from healthy chickens. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:2056-8.
- Kojima A, Ishii Y, Ishihara K, Esaki H, Asai T, Oda C, et al. Extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from farm animals from 1999 to 2002: report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:3533-7.
- Duan RS, Sit THC, Wong SSY, Wong RCW, Chow KH, Mak GC et al. *Escherichia coli* producing CTX-M beta-lactamases in food animals in Hong Kong. Microb Drug Res. 2006;12:145-8.
- Brías L, Moreno MA, Teshager T, Sáenz Y, Porrero MC, Domínguez L, et al. Monitoring and characterization of extended-spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* strains from healthy and sick animals in Spain in 2003. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:1262-4.
- Blanc V, Mesa R, Saco M, Lavilla S, Prats G, Miró E, et al. ESBL- and plasmidic class C β -Lactamase-producing *E. coli* strains isolated from poultry, pig and rabbit farms. Vet Microbiol. 2006;118:299-304.
- Liu J-H, Wei S-Y, Ma J-Y, Zeng Z-L, Lu D-H, Yang G-X, et al. Detection and characterization of CTX-M and CMY-2 β -lactamases among *Escherichia coli* isolates from farm animals in Guangdong province of China. Intern J Antimicrob Agents. 2007;29:576-81.
- Shiraki Y, Shibata N, Doi Y, Arakawa Y. *Escherichia coli* producing CTX-M-2 β -lactamase in Cattle, Japan. Emerg Infect Dis. 2004;10:69-75.
- Jensen LB, Hasman H, Agerso Y, Emborg HD, Aarestrup FM. First description of an oxyimino-cephalosporin-resistant, ESBL-carrying *Escherichia coli* isolated from meat sold in Denmark. J Antimicrob Chemother. 2006;57:793-4.
- Liébana E, Batchelor M, Hopkins KL, Clifton-Hadley FA, Teale CJ, Foster A, et al. Longitudinal farm study of extended-spectrum β -Lactamase-mediated resistance. J Clin Microb. 2006;44:1630-4.
- Meunier D, Jouy E, Lazizzera C, Kobisch M, Madec JY. CTX-M-1 and CTX-M-15-type β -Lactamases in clinical *Escherichia coli* isolates recovered from food-producing animals in France. J Antimicrob Agents. 2006;28:402-7.
- Aarestrup FM, Hasman H, Agerso Y, Jensen LB, Harkens S, Svensmark B. First description of *bla*_{CTX-M-1}-carrying *Escherichia coli* isolates in Danish primary food production. J Antimicrob Chemother. 2006;57:1258-9.
- Teale CJ, Barker L, Foster AP, Liébana E, Batchelor M, Livermore DM, et al. Extended-spectrum β -lactamase detected in *E. coli* recovered from calves in Wales. Veterinary Record. 2005;156:186-7.
- Hopkins K, Liébana E, Villa L, Batchelor M, Threlfall EJ, Carattoli A. Replicon typing of plasmids carrying CTX-M or CMY β -lactamases circulating among *Salmonella* and *Escherichia coli* isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:3203-6.

26. Carattoli A, Lovari S, Franco A, Cordaro G, Matteo PD, Battisti A. Extended-spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* isolated from dogs and cats in Rome, Italy, from 2001 to 2003. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:833-5.
27. Costa D, Poeta P, Briñas L, Sáenz Y, Rodríguez J, Torres C. Detection of CTX-M-1 and TEM-52 β -Lactamases in *Escherichia coli* strains from healthy pets in Portugal. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:418-31.
28. Teshager T, Domínguez L, Moreno MA, Sáenz Y, Zarazaga M, Torres C, et al. Isolation of an SHV-12 beta-lactamase-producing *Escherichia coli* strain from a dog with recurrent urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:3483-4.
29. Costa D, Poeta P, Sáenz Y, Vinué L, Rojo-Bezares B, Jouini A, et al. Detection of *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum β -lactamases of the CTX-M, TEM and SHV classes in faecal samples of wild animals in Portugal. *J Antimicrob Chemother*. 2006;59:1311-2.
30. Mesa RJ, Blanc V, Blanch A, Cortés P, González JJ, Lavilla S, et al. Extended-spectrum β -Lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in different environments (humans, food, animal farms and sewage). *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:211-5.
31. Moreno MA, Teshager T, Porrero MC, García M, Escudero E, Torres C, et al. Abundance and phenotypic diversity of *Escherichia coli* isolates with diminished susceptibility to expanded-spectrum cephalosporins in faeces from healthy food animals after slaughter. *Vet Microbiol*. 2007;120:363-9.
32. Cardinale E, Colbachini P, Perrier-Gros-Claude JD, Gassama A, Aidara-Kane A. Dual Emergence in food and humans of a novel multiresistant serotype of *Salmonella* in Senegal: *Salmonella enterica* subsp. *enterica* Serotype 35:c:1,2. *J Clin Microbiol*. 2001;39:2373-4.
33. Bertrand S, Weill FX, Cloeckert A, Vrints M, Mairiaux E, Praud K, et al. Clonal emergence of extended-spectrum β -lactamase (CTX-M-2)-producing *Salmonella enterica* serovar Virchow isolates with reduced susceptibilities to ciprofloxacin among poultry and humans in Belgium and France (2000 to 2003). *J Clin Microbiol*. 2006;44:2897-903.
34. Weill FX, Lailler R, Praud K, Kérouanton A, Fabre L, Brisabois A, et al. Emergence of extended-spectrum- β -lactamases (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of *Salmonella enterica* serotype Virchow in poultry and humans in France. *J Clin Microbiol*. 2004;42:5767-73.
35. Riaño I, Moreno MA, Teshager T, Sáenz Y, Domínguez L, Torres C. Detection and characterization of extended-spectrum β -lactamases in *Salmonella enterica* strains of healthy food animals in Spain. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:844-7.
36. Hasman H, Mevius D, Veldman K, Olesen I, Aarestrup FM. β -Lactamases among extended-spectrum β -Lactamase (ESBL)-resistant *Salmonella* from poultry, poultry products and human patients in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:115-21.
37. Morris D, Whelan M, Corbett-Feeney G, Cormican M, Hawkey P, Li X, et al. First report of extended-spectrum- β -Lactamase-producing *Salmonella enterica* isolates in Ireland. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:1608-9.
38. Rankin SC, Whichard JM, Yoyce K, Stephens L, O'Shea K, Aceto H, et al. Detection of *bla*_{SHV} extended-spectrum β -Lactamase in *Salmonella enterica* serovar Newport MDR-AmpC. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5792-3.
39. Politi L, Tassios PT, Lambiri M, Kansouzidou A, Pasiotou M, Vatopoulos AC, et al. Repeated occurrence of diverse extended-spectrum β -lactamases in minor serotypes of food-borne *Salmonella enterica* subsp. *enterica*. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3453-6.
40. Aarestrup FM, Hasman H, Jensen LB. Resistant *Salmonella* Virchow in Quail Products. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1984-5.
41. Briñas L. Caracterización genética de beta-lactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* de origen animal, humano y alimentario. Tesis Doctoral, Universidad de La Rioja, 2005.
42. Wang HH, Manuzon M, Lehman, Wan K, Luo H, Wittum TE, et al. Food commensal microbes as a potentially important avenue in transmitting antibiotic resistance genes. *FEMS Microbiol Lett*. 2006;254:226-31.
43. Prats G, Mirelis B, Miró E, Navarro F, Llovet T, Johnson JR, et al. Cephalosporin-resistant *Escherichia coli* among summer camp attendees with salmonellosis. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:1273-80.
44. Ramchandani M, Manges AR, DebRoy C, Smith SP, Johnson JR, Riley LW. Possible animal origin of human-associated, multidrug-resistant, uropathogenic *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis*. 2005;40:251-7.