



Plan Nacional Resistencia Antibióticos

**Antibióticos críticos sometidos a una especial
Vigilancia**

Antibióticos críticos

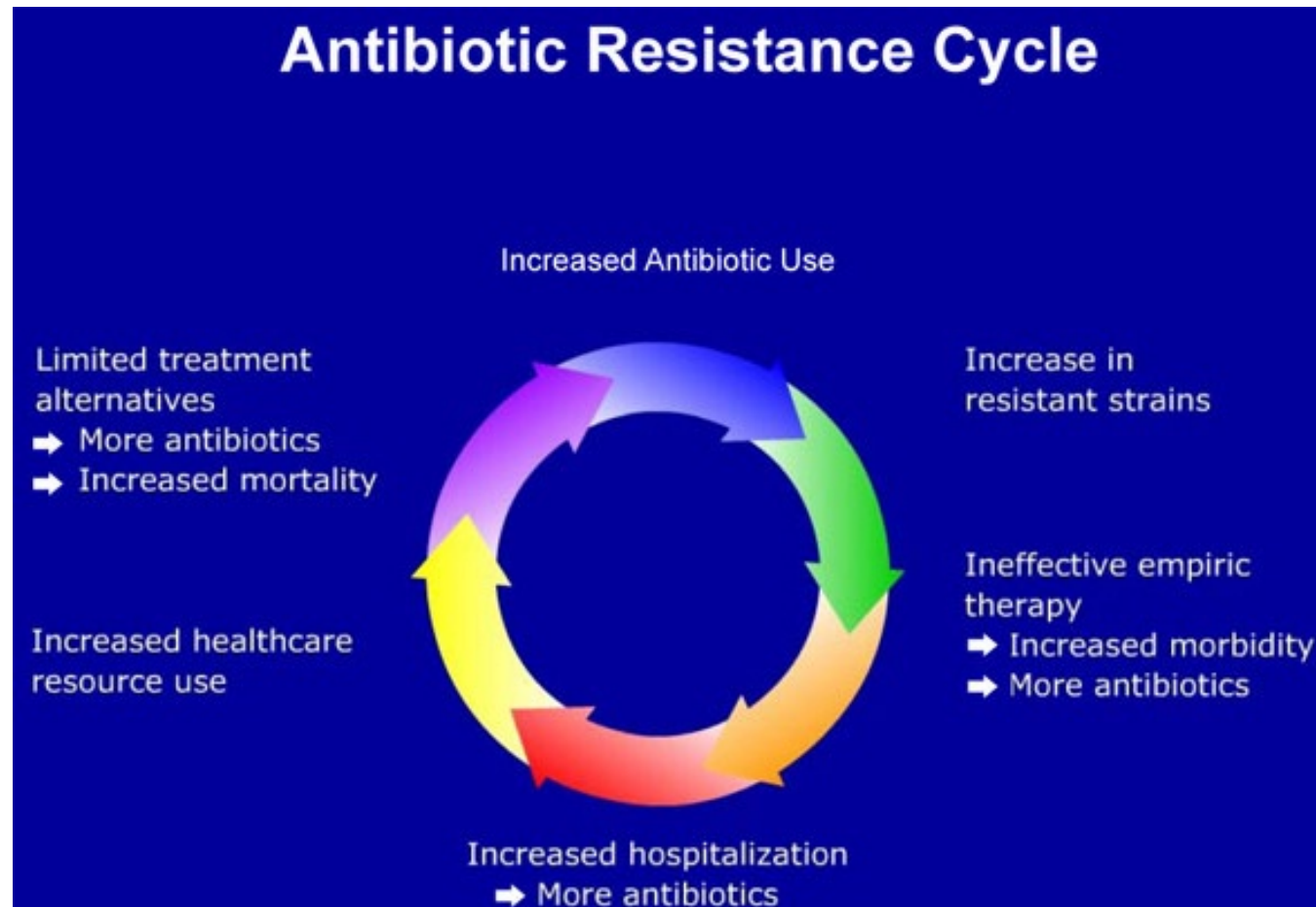
¿Porqué?:

1. Aumento de resistencia a antibióticos
2. Diseminación mundial de la resistencia
3. Falta de alternativas terapéuticas
4. Mejor conocimiento de los mecanismos de transmisión
5. Necesidad de sistemas de vigilancia integrados



Antibióticos críticos

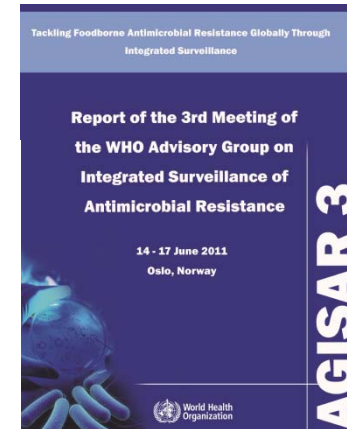
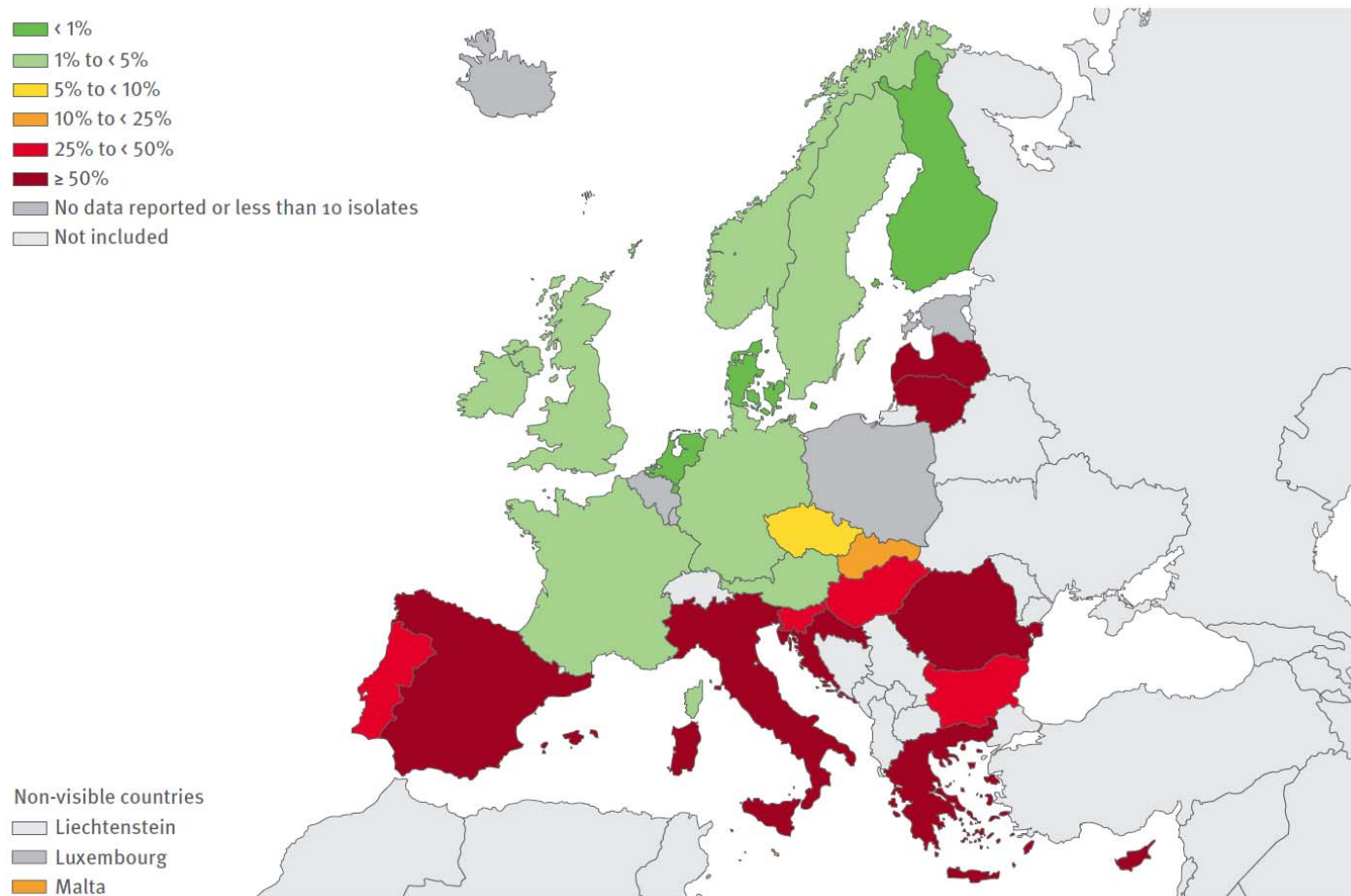
1. Aumento de resistencia a antibióticos



Antibióticos críticos

1. Aumento de resistencia a antibióticos

Figure 3.20. *Acinetobacter* spp. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance to fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2014

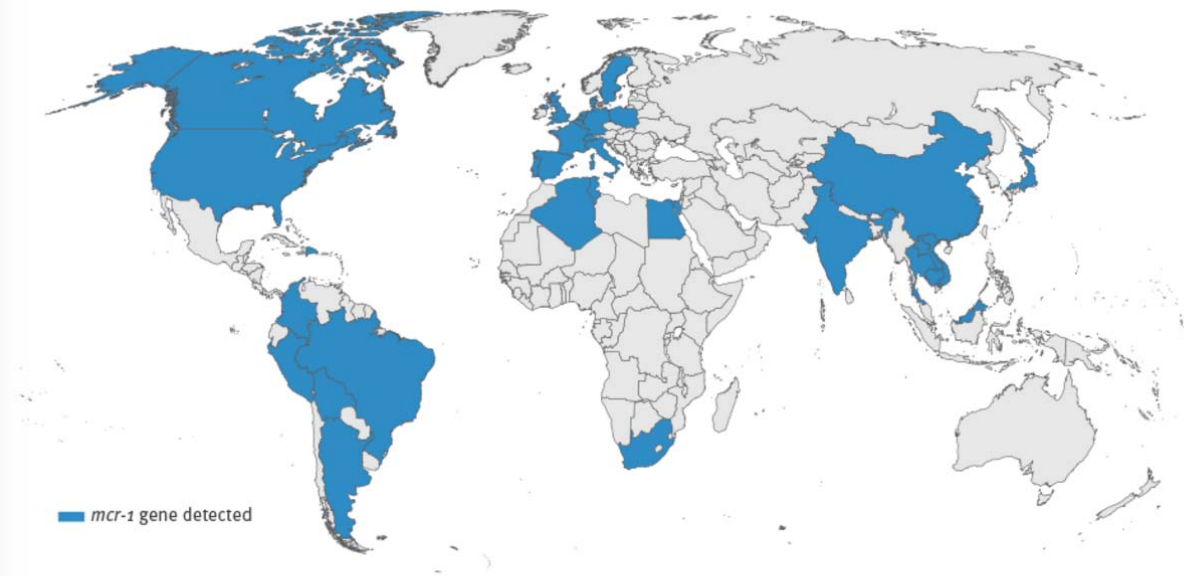


2. Diseminación mundial de la resistencia

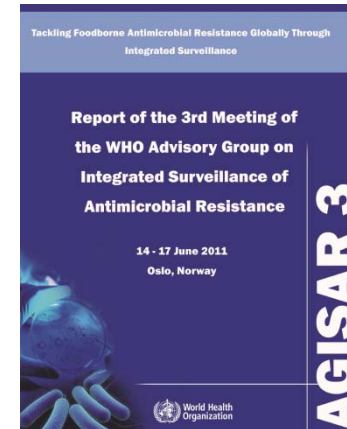
MCR-1 gen: resistencia colistina (nov 2015 China)

Figure 4

Countries (n = 32)* reporting presence of *mcr-1* in samples of animal, environmental or human origin (data collected till 27 June 2016)



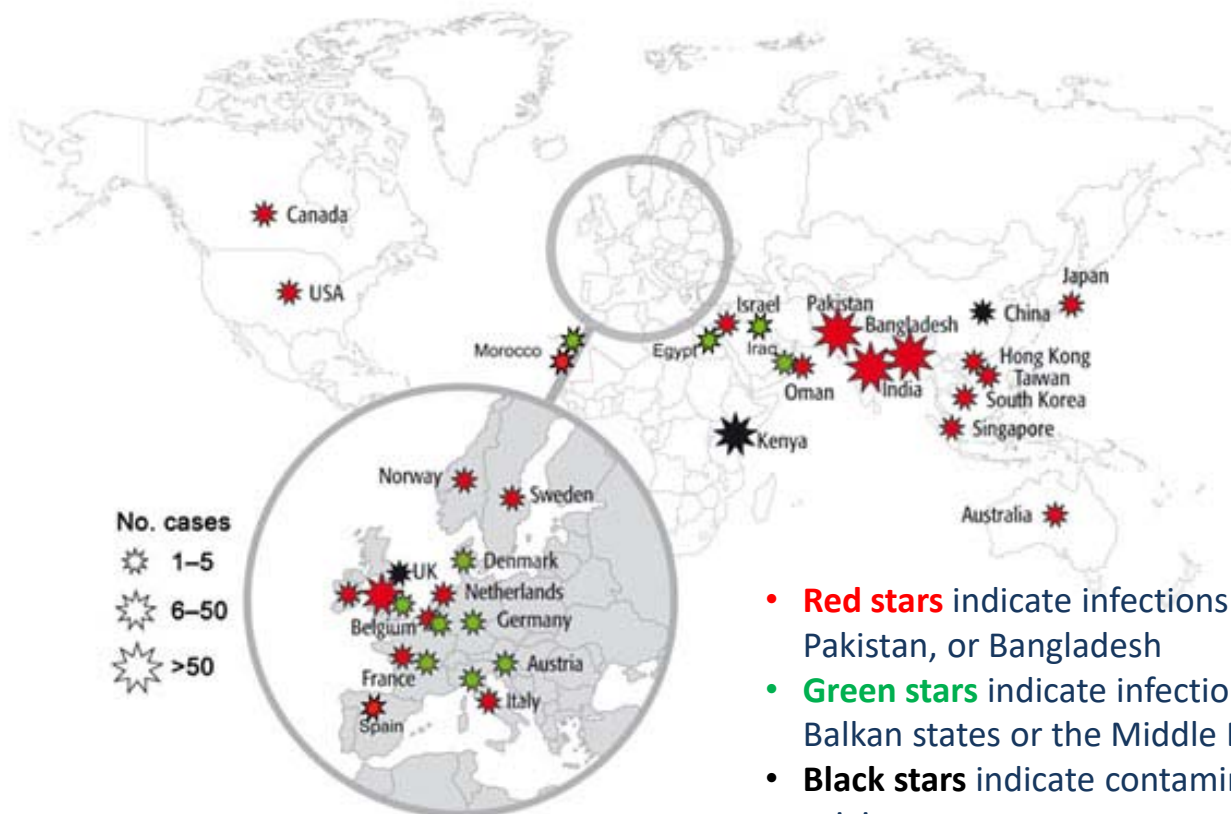
Adapted from [15]; updated using data from [14,16-22]*.



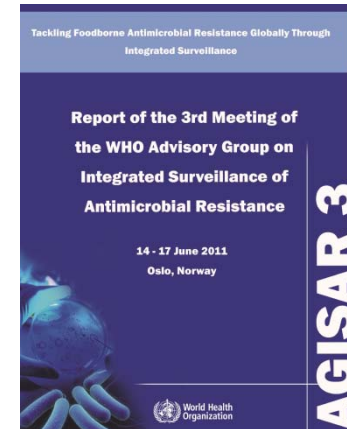
III. Antibióticos críticos

2. Diseminación mundial de la resistencia

NDM-1 gen: resistencia carbapenems



- **Red stars** indicate infections traced back to India, Pakistan, or Bangladesh
- **Green stars** indicate infections traced back to the Balkan states or the Middle East
- **Black stars** indicate contaminations of unknown origin.



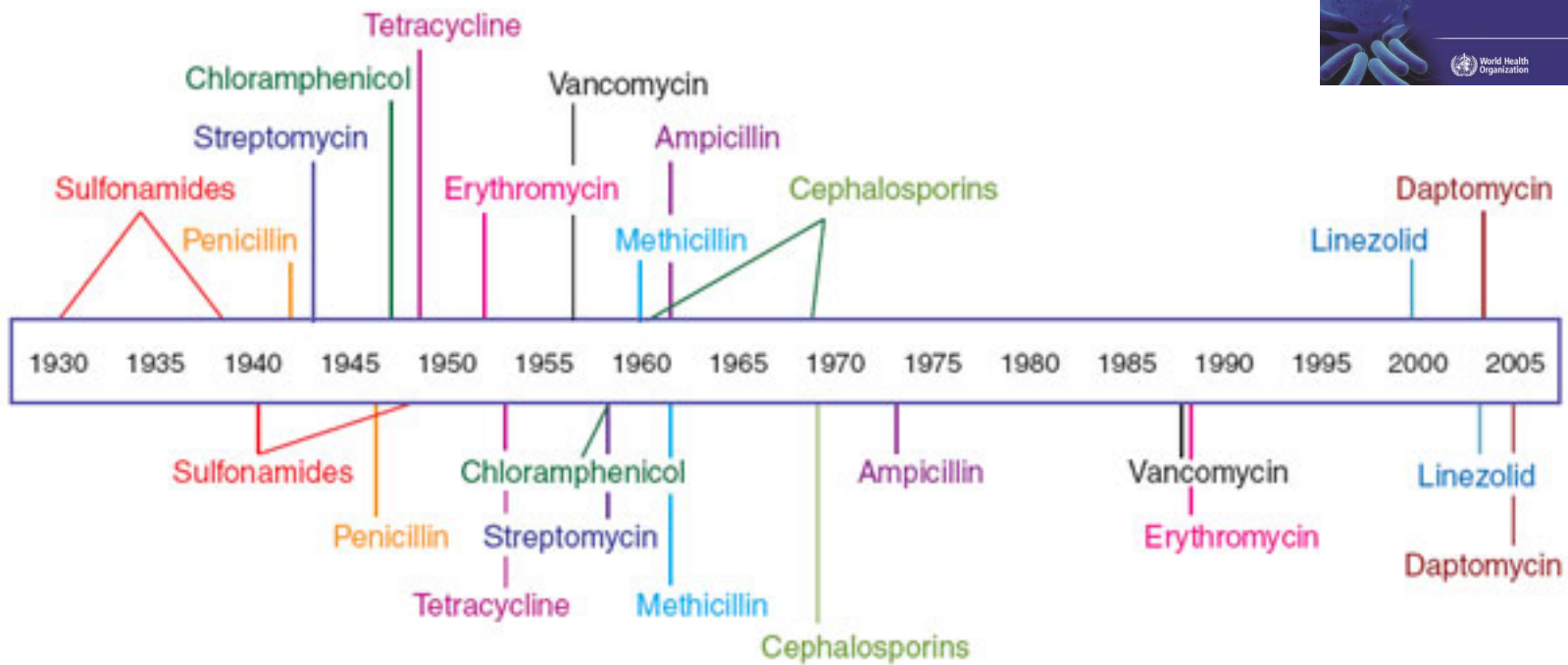


Antibióticos críticos

3. Falta de alternativas terapéuticas



Antibiotic deployment



Antibiotic resistance observed

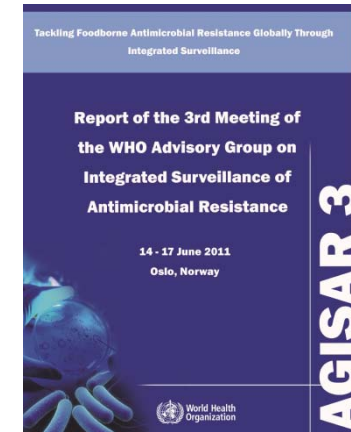
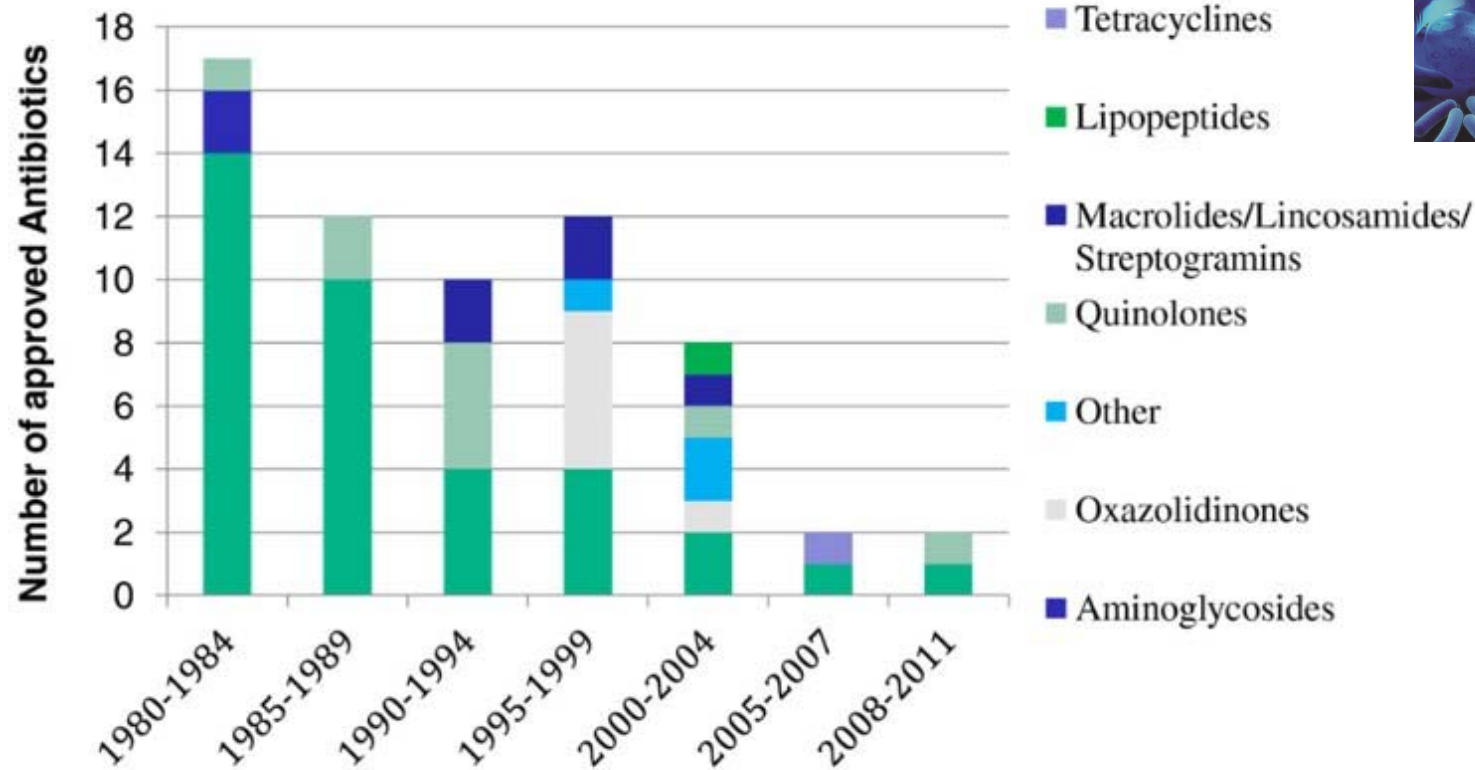


1.

Vigilancia del consumo
de antibióticos y las
resistencias microbianas

Antibióticos críticos

3. Falta de alternativas terapéuticas





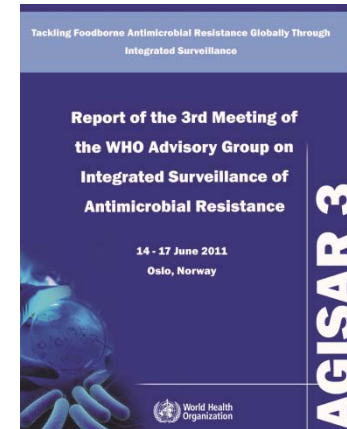
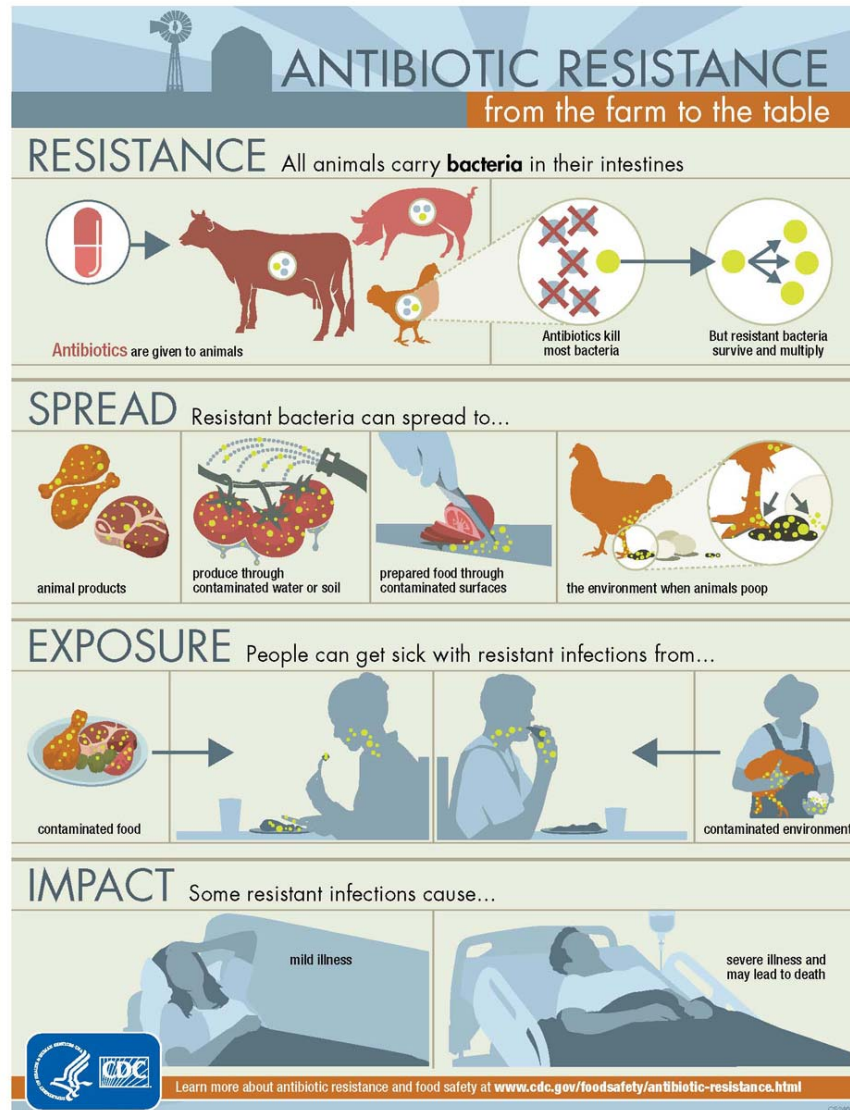
Plan Nacional
Resistencia
Antibióticos

1.

Vigilancia del consumo
de antibióticos y las
resistencias microbianas

Antibióticos críticos

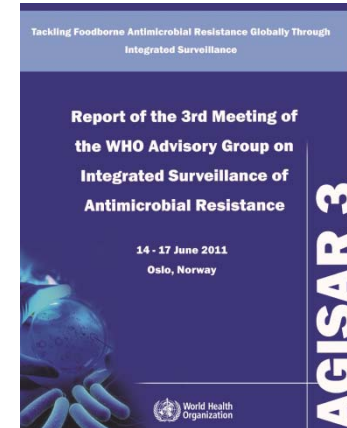
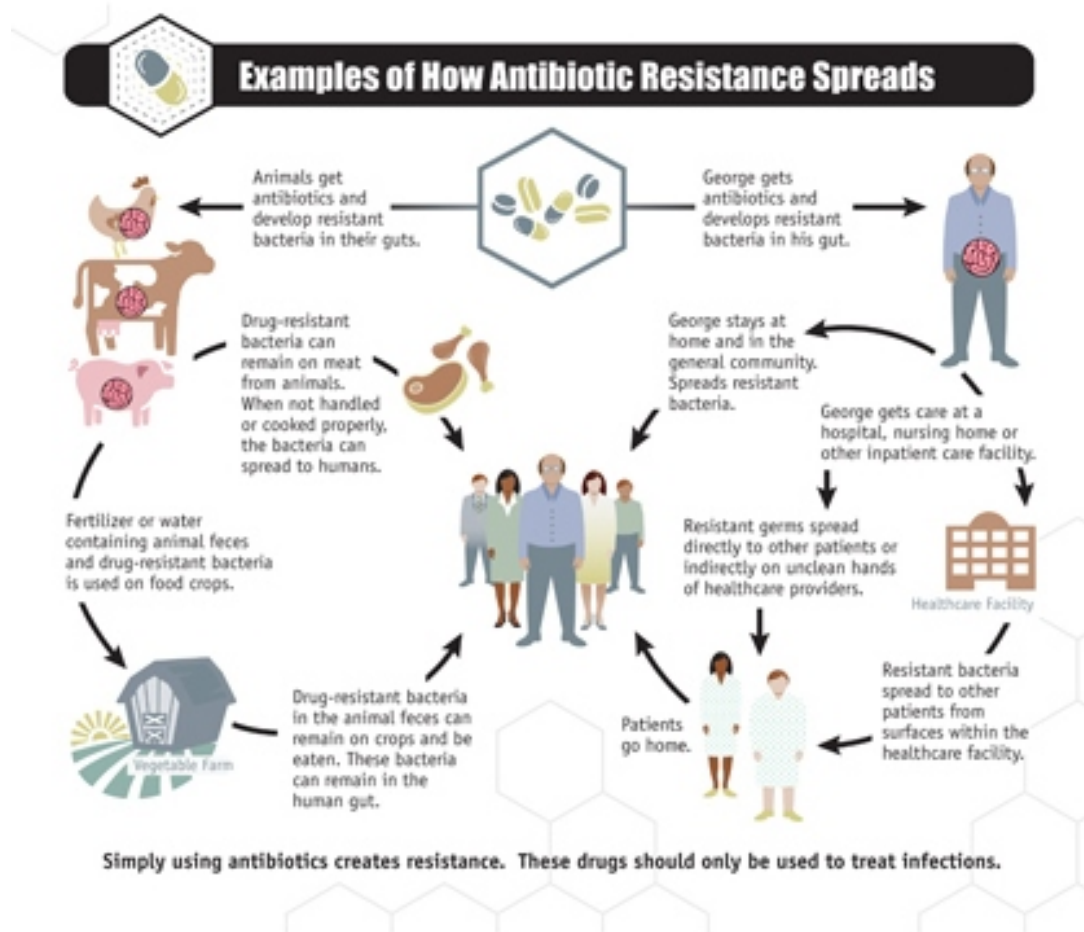
4. Mejor conocimiento de los mecanismos de transmisión





Antibióticos críticos

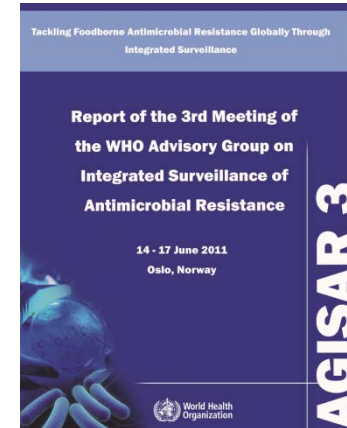
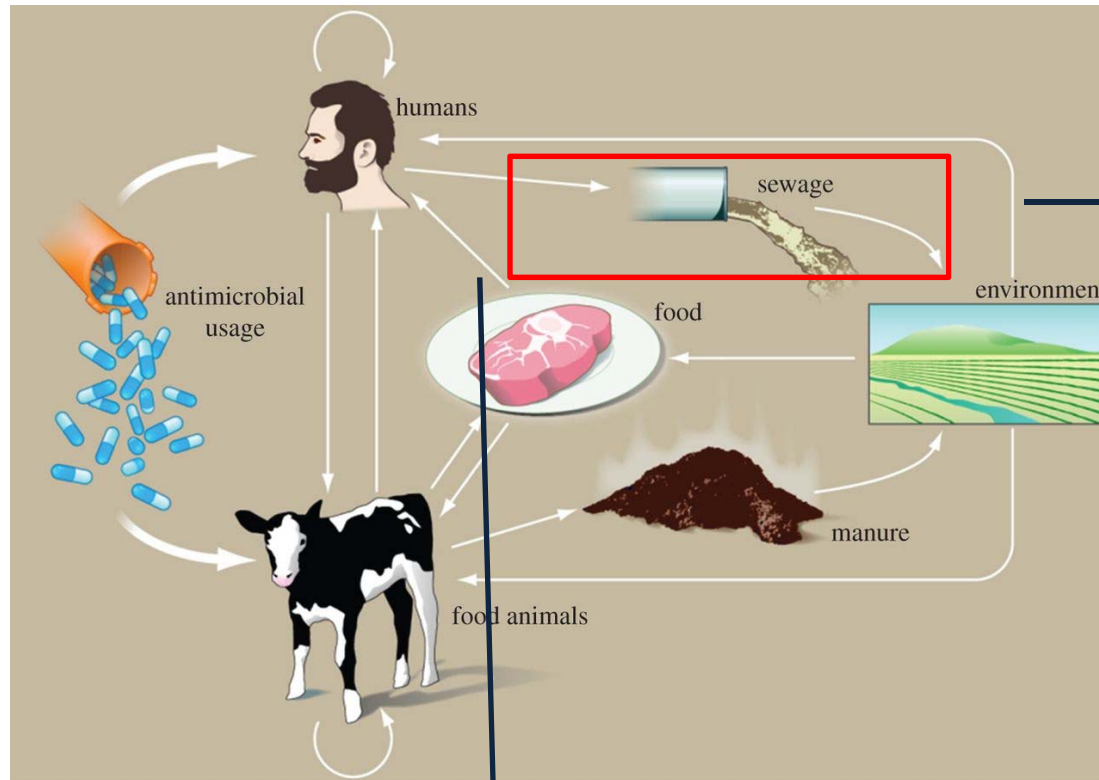
4. Mejor conocimiento de los mecanismos de transmisión





III. Antibióticos críticos

4. Mejor conocimiento de los mecanismos de transmisión



*Salmonella spp.,
Campylobacter spp.,
Escherichia coli
Enterococcus spp.
Staphylococcus aureus
(including MRSA)
Clostridium difficile*



1.

Vigilancia del consumo
de antibióticos y las
resistencias microbianas

III. Antibióticos críticos

Documento de referencia



Antibióticos críticos

OBJETIVOS:

- Priorizar el **desarrollo de estrategias de gestión de riesgo** para aquellos antimicrobianos caracterizados como “**críticamente importantes (CI)**” para preservar su efectividad en el ámbito de salud humana.
- Asegurar que los antibióticos citados como **CI** son incluidos en **programas de vigilancia específicos**.
- Desarrollar opciones estratégicas de gestión del riesgo como el **uso restrictivo de los antibióticos listados**.
- Desarrollo de **guías de uso prudente** de antibióticos en salud humana.

Antibióticos críticos

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN

CRITERIO 1: Antimicrobiano como **única terapia** o una de **pocas alternativas** disponibles para tratar enfermedades humanas graves.

- ✓ **Criterio 1.1: Alto número absoluto de personas afectadas** por enfermedades para las que el antimicrobiano es el único o uno de pocas alternativas para el tratamiento de enfermedades humanas graves.
- ✓ **Criterio 1.2: Alta frecuencia de uso del antimicrobiano** para cualquier indicación en la medicina humana, debido a que el uso puede favorecer la selección de la resistencia.

CRITERIO 2: El antimicrobiano se usa para tratar enfermedades causadas por **microorganismos que se podrían transmitir a humanos por fuentes de origen no humanas** o enfermedades humanas causadas por microorganismos que podrían adquirir genes de resistencia de fuentes no humanas.

- ✓ **Criterio 2.1: Elevado grado de evidencia** de que hay fuentes no humanas implicadas en la transmisión de bacterias resistentes (*Campylobacter* spp.), o sus genes de resistencia, a los seres humanos (alto para *Salmonella* spp., *Escherichia coli* y *Enterococcus* spp.).

Antibióticos críticos

CLASIFICACIÓN DE ANTIBIÓTICOS CRÍTICOS

I. CRÍTICAMENTE IMPORTANTES

CRITERIO 1: Antimicrobiano como **única terapia** o una de pocas alternativas disponibles para tratar enfermedades humanas graves.

Y

CRITERIO 2: El antimicrobiano se usa para tratar enfermedades causadas por **microorganismos que se podrían transmitir a humanos por fuentes de origen no humanas** o enfermedades humanas causadas por microorganismos que podrían adquirir genes de resistencia de fuentes no humanas.

II. ALTAMENTE IMPORTANTES

CRITERIO 1 o CRITERIO 2.

III. IMPORTANTES

Ningún CRITERIO.

Antibióticos críticos

CATEGORIZACIÓN DE ANTIBIÓTICOS CRÍTICOS

I. CRÍTICAMENTE IMPORTANTES – PRIORIDAD I

CRITERIO 1 y CRITERIO 2

- ✓ **Criterio 1.1:** Alto número absoluto de personas afectadas por enfermedades para las que el antimicrobiano es el único o uno de pocas alternativas para el tratamiento de enfermedades humanas graves.
- ✓ **Criterio 1.2:** Alta frecuencia de uso del antimicrobiano para cualquier indicación en la medicina humana, debido a que el uso puede favorecer la selección de la resistencia.
- ✓ **Criterio 2.1:** Elevado grado de evidencia de que hay fuentes no humanas implicadas en la transmisión de bacterias resistentes (*Campylobacter* spp.), o sus genes de resistencia, a los seres humanos (alto para *Salmonella* spp., *Escherichia coli* y *Enterococcus* spp.).

Resumen Listado de Antibióticos Críticos:

“Report of the 3rd Meeting of the WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance, 14-17 June 2011, Oslo, Norway”

	CRÍTICAMENTE IMPORTANTES (CI)-PRIORIDAD 1				
	CRITERIO 1	SUB-CRITERIO 1.1	SUB-CRITERIO 1.2	CRITERIO 2	SUB-CRITERIO 2.1
CEFALOSPORINAS DE 3º y 4º	SI	SI	SI	SI	SI
QUINOLONAS y FLUORQUINOLONAS	SI	SI	SI	SI	SI
GLICOPÉPTIDOS	SI	SI	SI	SI	SI
MACRÓLIDOS y KETÓLIDOS	SI	SI	SI	SI	SI

	CRÍTICAMENTE IMPORTANTES (CI)-PRIORIDAD 2				
	CRITERIO 1	SUB-CRITERIO 1.1	SUB-CRITERIO 1.2	CRITERIO 2	SUB-CRITERIO 2.1
AMINOGLICÓSIDOS	SI			SI	SI
CARBAPENEMS*	SI	SI	SI	SI	
PENICILINAS/AMINOPENICILINAS/PENICILINAS ANTIPSEUDOMONAS	SI		SI	SI	SI
ÉSTERES CÍCLICOS	SI	SI		SI	
GLICILGLICINAS	SI	SI		SI	
LIPOPÉPTIDOS	SI	SI		SI	
MONOBACTAMS	SI	SI		SI	
OXAZOLIDINONAS	SI	SI		SI	
POLIMIXINAS	SI	SI		SI	
RIFAMICINAS	SI	SI	SI	SI	

* Aunque en el documento de referencia, los carbapenems son considerados como Críticamente Importantes prioridad 2, y debido al elevado grado de evidencia de que hay fuentes no humanas implicadas en la transmisión de bacterias resistentes o sus genes de resistencia a los seres humanos (por lo que cumpliría con el subcriterio 2.1.), en este documento los carbapenems son reclasificados como Críticamente Importantes prioridad 1.

	ALTAMENTE IMPORTANTES (AI)	
	CRITERIO 1	CRITERIO 2
ANFENICOLES		SI
CEFALOSPORINAS 1º y 2ª / CEFAMICINAS		SI
LINCOSAMIDAS		SI
PENICILINAS (ANTIESTAFILOCÓCICAS)		SI
ESTREPTOGRAMINAS		SI
SULFONAMIDAS /INH DIHIDROFOLATO REDDUCTASA / COMBINACIONES		SI
TETRACICLINAS	SI	
SULFONAS	SI	

CONSECUENCIAS EN VETERINARIA : CLASIFICACIÓN DE ANTIBIOTICOS EN CATEGORIAS





Plan Nacional
Resistencia
Antibióticos

Request for scientific advice from the EC on issues related to the impact on public and animal health of the use of antibiotics in animals

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142070.pdf

Request for scientific advice from the EC

Question 2:

“Advice on classes or groups of antibiotics ranked according to their relative importance for their use in human medicine, in particular considering whether these antibiotics are essential to treat multidrug resistant infections in humans in the EU.”



Antimicrobial class	Mobile genetic element-mediated transfer of resistance ^a	Vertical transmission of resistance gene(s) ^b	Co-selection of resistance ^c	Potential for transmission of resistance through zoonotic and commensal food-borne bacteria ^d	Evidence of resistance: genes / mobile genetic elements / resistant bacteria ^e	Overall probability of resistance transfer	References
---------------------	---	--	---	--	---	--	------------

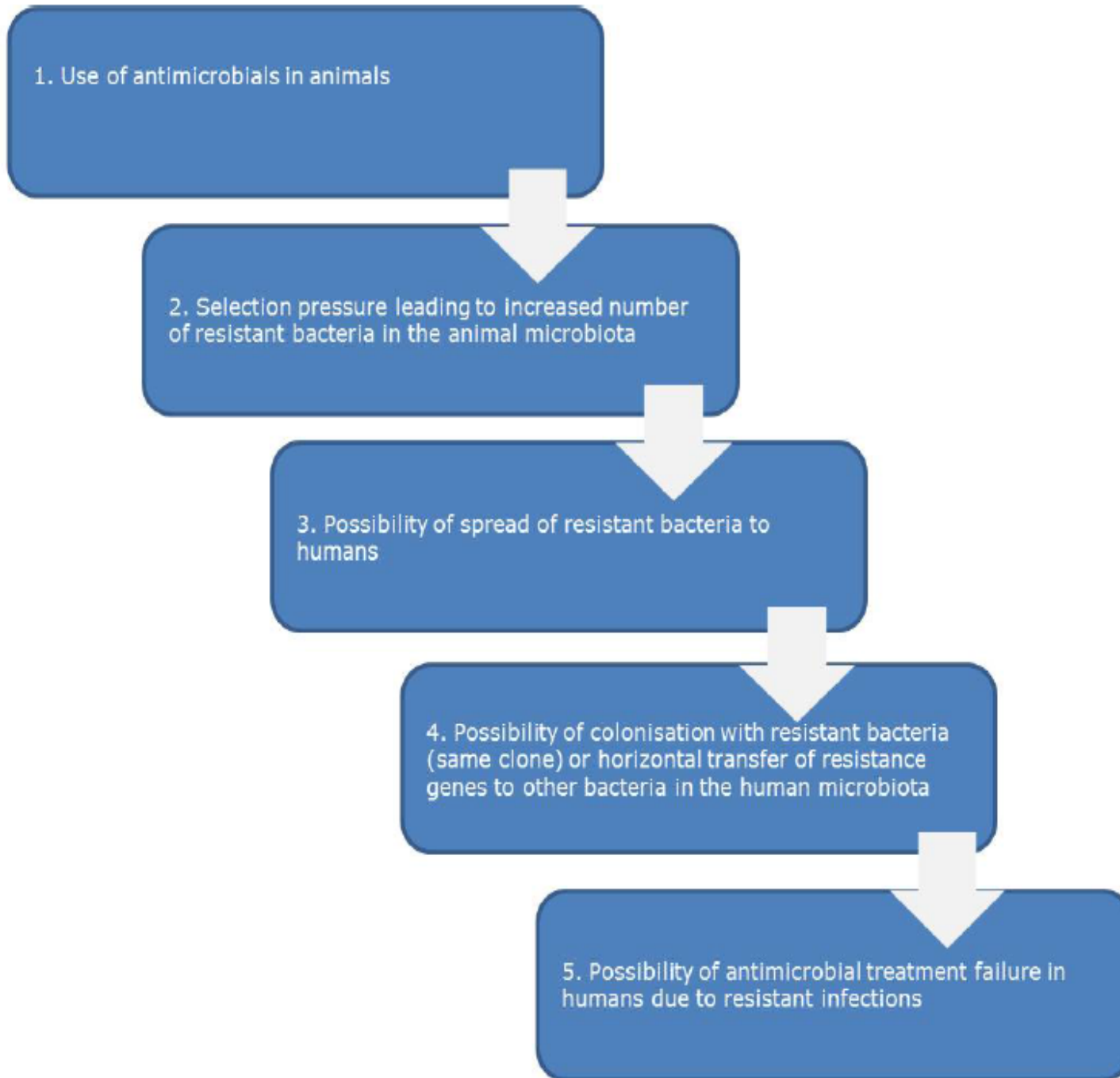
1. Use of antimicrobials in animals

2. Selection pressure leading to increased number of resistant bacteria in the animal microbiota

3. Possibility of spread of resistant bacteria to humans

4. Possibility of colonisation with resistant bacteria (same clone) or horizontal transfer of resistance genes to other bacteria in the human microbiota

5. Possibility of antimicrobial treatment failure in humans due to resistant infections



Veterinaria: CATEGORIA 1

- AB usados en veterinaria de forma habitual y como **1º elección** con recomendaciones de uso, por ser AB de única terapia o una de pocas alternativas disponibles para tratar enfermedades humanas graves y para los que se supone que la aparición y diseminación de resistencias es un riesgo en medicina humana y un riesgo para la salud pública.
- RECOMENDACIONES
 - No como profiláctico en los alimentos o el agua
 - Confirmar la presencia de la enfermedad
 - No deben usarse bajo indicación general o de amplio espectro.
 - Tratamiento limitado al tiempo mínimo necesario.

Veterinaria :CATEGORIA 2

- CATEGORIA 2: AB que deben ser usados en veterinaria como **2ª elección y/o último recurso** por ser AB de única terapia o una de pocas alternativas disponibles para tratar enfermedades humanas graves y para los que se supone que la aparición y diseminación de resistencias es un riesgo en medicina humana y un riesgo para la salud pública.
- RECOMENDACIONES
 - No como profiláctico en los alimentos o el agua
 - Confirmar la presencia de la enfermedad
 - No como primera elección a menos que esté justificado
 - Basado en resultados de pruebas bacteriológicas.
 - Su uso fuera de lo indicado deberá limitarse a los casos en los que no existan otras opciones de sustitución.
 - Tratamiento limitado al tiempo mínimo necesario.

Veterinaria: CATEGORIA 3

- CATEGORIA 3: Antibióticos **no aprobados** para su uso en medicina veterinaria.
- Estos antimicrobianos solo pueden ser utilizados en pequeños animales y en caballos cuyo destino no es la producción de alimentos



Veterinaria

- **CATEGORIA 1:** Macrólidos, **polimixinas**, rifamicinas, pleuromutilinas, penicilinas de amplio espectro y resistentes a betalactamasas y tetraciclinas
- **CATEGORIA 2:** Cefalosporinas de tercera y cuarta generación, fluoroquinolonas y otras quinolonas, aminopenicilinas, aminoglucósidos
- **CATEGORIA 3:** Carbapenemes, fosfomicina, cefalosporinas de última generación, glicopéptidos, glicilciclinas, lipopéptidos, monobactams, oxazolidinonas, riminofenazinas, sulfonas, tratamientos para tuberculosis y otras micobacterias



Veterinaria: CATEGORIA 0

- CATEGORIA 0: Antibióticos que **no están incluidos en ninguna de las categorías anteriores.**
- Estos antimicrobianos no han sido valorados ya que existen alternativas disponibles para tratar enfermedades humanas graves, y no suponen un riesgo para la aparición y diseminación de resistencias.



1. ANTECEDENTES

Caso de la COLISTINA

En el año 2013 la Agencia Europea del Medicamento (EMA), a través de su grupo de trabajo AMEG estableció varias recomendaciones en relación con el uso de la colistina.

Caso de la COLISTINA

1. ANTECEDENTES

- Se ha **eliminado la especie de destino “caballos”** y toda indicación en esta especie.
- Se ha excluido toda indicación de **uso profiláctico o mejora de la producción.**
- En los medicamentos de administración en el alimento o en el agua de bebida (para el tratamiento de un grupo/rebaño) se ha especificado «tratamiento y metafilaxis» e incluido la siguiente recomendación: **Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el rebaño antes del tratamiento metafiláctico.**
- Se ha restringido la indicación a las infecciones entéricas causadas por **E. coli no invasiva sensible a la colistina.**
- Se ha **eliminado toda indicación general** o indicación para cualquier otro patógeno, incluida la salmonelosis.
- Se ha limitado la duración del tratamiento al tiempo mínimo necesario para el tratamiento de la enfermedad, **que no podrá exceder los 7 días.**

1. ANTECEDENTES

Además remarcó la importancia de establecer un adecuado sistema de **vigilancia de resistencia a este antibiótico y controlar su uso en animales en función de la situación.**

Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study

Yi-Yun Liu*, Yang Wang*, Timothy R Walsh, Ling-Xian Yi, Rong Zhang, James Spencer, Yohei Doi, Guobao Tian, Baolei Dong, Xianhui Huang, Lin-Feng Yu, Danxia Gu, Hongwei Ren, Xiaojie Chen, Luchao Lv, Dandan He, Hongwei Zhou, Zisen Liang, Jian-Hua Liu, Jianzhong Shen

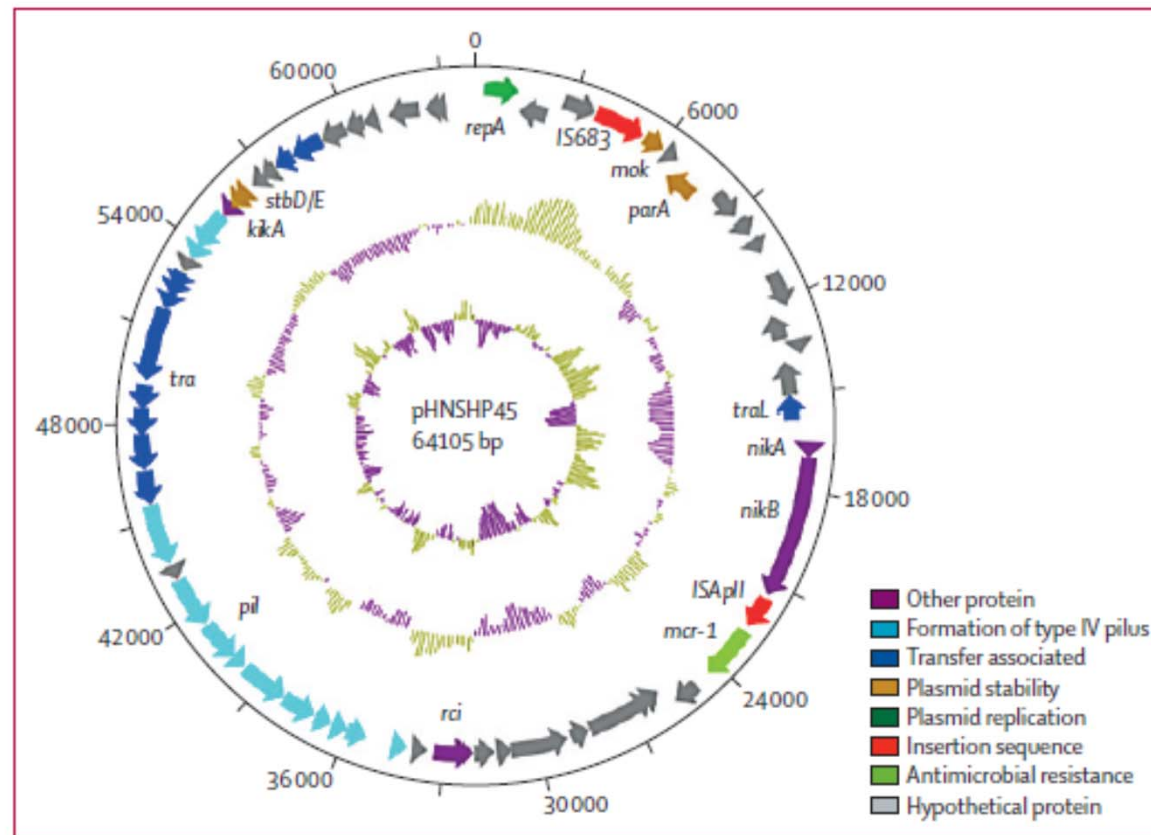


Figure 2: Structure of plasmid pHNSHP45 carrying *mcr-1* from *Escherichia coli* strain SHP45

Caso de la COLISTINA

- Hasta el momento, no existían elementos transmisibles horizontales de la resistencia y sólo presentaban una pequeña zona del cromosoma para mutaciones que conferían resistencias de las bacterias a colistina.
- gen *mcr-1*, que confiere R de las enterobacterias a la colistina.
- Este gen *mcr-1* también se ha aislado en más países en Europa (Holanda, Francia, Reino Unido, Dinamarca, España y Portugal) y también en EE.UU, lo que va demostrando su distribución a nivel mundial.
- En España, se ha detectado la presencia de este gen (*mcr-1*) en bacterias de la Familia *Enterobacteriaceae*, en concreto en *Salmonella* y *E. coli*, procedentes de aves y cerdos, en cepas aisladas desde 2010-2014. (Quesada et al, 2016)

27 July 2016

EMA/CVMP/CHMP/231573/2016

Committee for Medicinal Products for Veterinary use (CVMP)

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Updated advice on the use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health

9.1.5. Summary of the risk mitigation recommendations

Colistin should be added to category 2 of the AMEG's classification; the risk to public health from veterinary use is considered only acceptable provided that specific restrictions are placed on its use. Colistin, fluoroquinolones and 3rd- and 4th-generation cephalosporins should be reserved for those occasions when there are no effective alternative antimicrobials authorised for the respective target species and indication.

There are wide variations in the use of colistin between countries which are largely unexplained. Countries with intensive livestock production can have a level of usage below 1 mg/PCU (e.g. Denmark and the UK) and much higher, up to 20-25 mg/PCU (Italy and Spain). Considering the rapidly increasing importance of colistin for treatment of critically ill human patients, all countries should strive to reduce the use of polymyxins as much as possible.

For the current "high and moderate consumers" the target and desirable levels are set at 5 and 1 or below 1, mg/PCU, respectively, based on the observations on the level of use in other countries. Meanwhile more information should be gathered to determine the minimum level of colistin use that can be achieved while maintaining animal welfare and preventing the increased use of other critically important antimicrobials.

If the situation regarding colistin resistance in animals or humans deteriorates further it may be necessary to lower the level proposed targets.

Reduction in use of colistin should be achieved without an increase in the use (in mg/PCU) of fluoroquinolones, 3rd- and 4th-generation cephalosporins or overall consumption of antimicrobials.

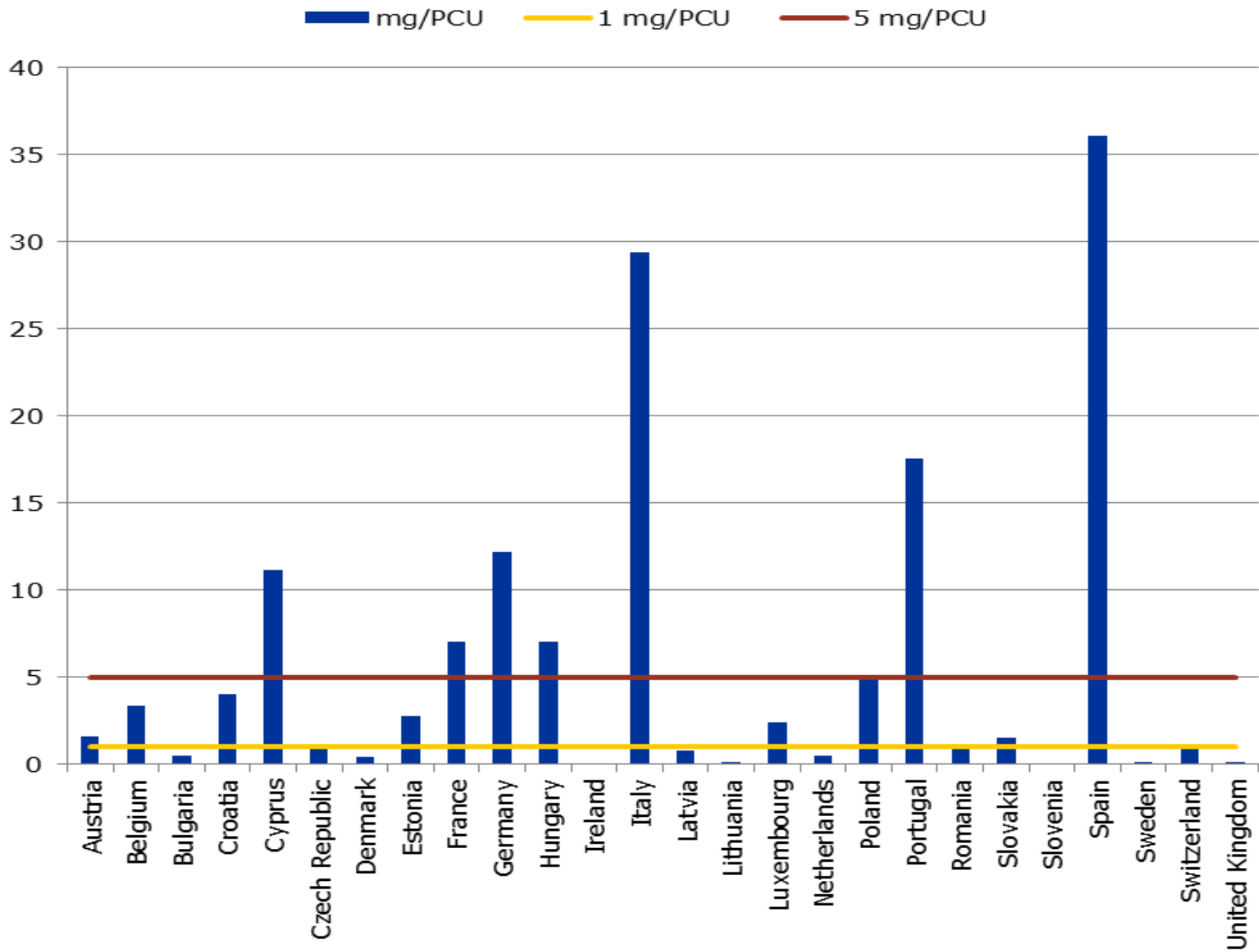


Plan Nacional
Resistencia
Antibióticos

Caso de la COLISTINA: consecuencias

Antibióticos críticos

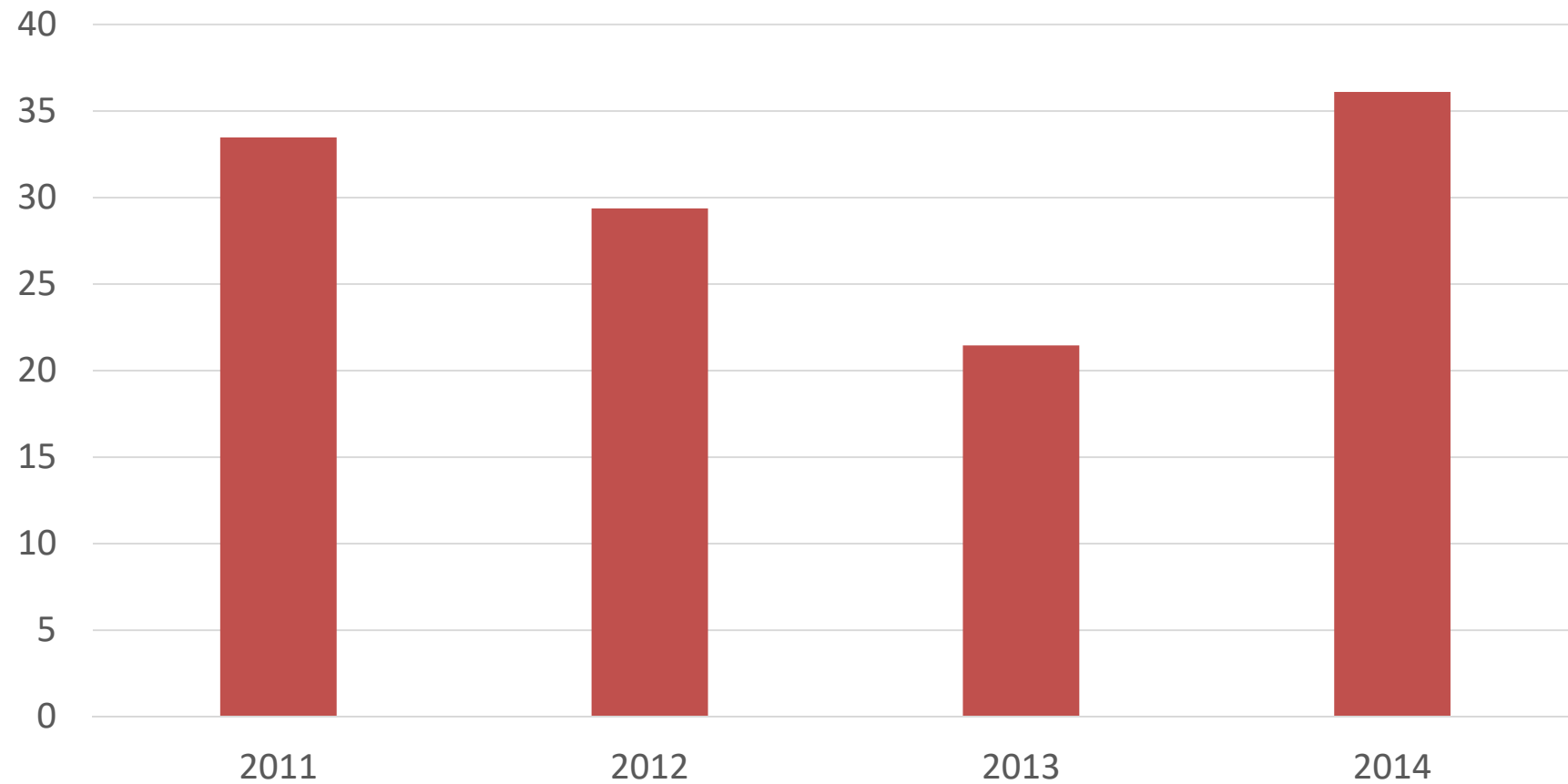
- **CATEGORIA 1: PRIMERA ELECCIÓN O USO HABITUAL.**
Macrólidos, rifamicinas, pleuromutilinas, penicilinas de amplio espectro y resistentes a betalactamasas y tetraciclinas
- **CATEGORIA 2: ULTIMO RECURSO.**
Cefalosporinas de tercera y cuarta generación, fluoroquinolonas y otras quinolonas, aminopenicilinas, aminoglucósidos, **polimixinas.**
- **CATEGORIA 3: PROHIBIDOS EN MEDICINA VETERINARIA.**
Carbapenemes, fosfomicina, cefalosporinas de última generación, glicopéptidos, glicilciclinas, lipopéptidos, monobactams, oxazolidinonas, riminofenazinas, sulfonas, tratamientos para tuberculosis y otras micobacterias



- España : >20 mg/PCU en 2013



Polymyxins (mg/PCU)





Plan Nacional
Resistencia
Antibióticos

- Dinamarca: 0,5 mg/PCU
- Holanda : 0,9 mg/PCU
- Francia : 6 mg/PCU
- Alemania: 13 mg/PCU





Plan Nacional
Resistencia
Antibióticos

Desde el PRAN

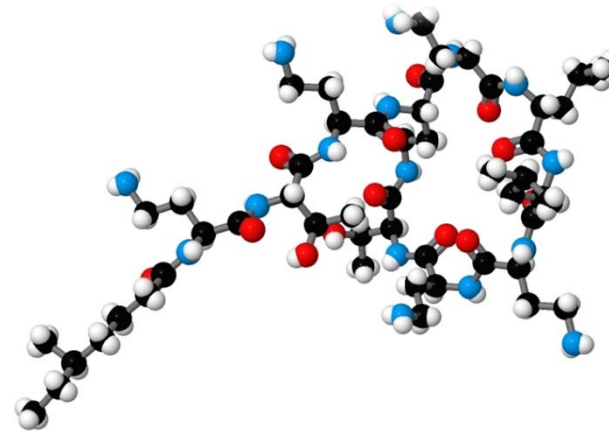
Se ha puesto en marcha con el sector más afectado un:

Auerdo voluntario de
Reducción de uso de
Colistina en el sector
Porcino



Acuerdo de reducción de colistina en porcino

- Adhesión voluntaria al proyecto
- Definición de la población diana: lechones
- Conocer el consumo de antibióticos en granjas y el consumo de colistina por granjas para identificar los valores iniciales.
- Establecer el objetivo de reducción en granja (tramos anuales).
- Establecer el objetivo general (tramos anuales)
- Fijar plazos de ejecución



Colistin



Plan Nacional
Resistencia
Antibióticos



Cristina Muñoz Madero
cmunoz@aemps.es
pram@emps.es



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

Plan estratégico
y de acción para reducir
el riesgo de selección
y diseminación
de resistencias
a los antibióticos

AEMPS

AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS
Y PRODUCTOS SANITARIOS

