



Concepto científico

**Uso de Colistina en
Sistemas de Producción Pecuarios
y su Posible Impacto en la Salud Pública**

 MINSALUD

 INSTITUTO
NACIONAL DE
SALUD

 **TODOS POR UN
NUEVO PAÍS**
PAZ EQUIDAD EDUCACIÓN

CONCEPTO CIENTÍFICO

*Uso de Colistina en Sistemas de Producción Pecuarios
y su Posible Impacto en la Salud Pública*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Bogotá, D.C. 2016

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social

CARMEN EUGENIA DÁVILA GUERRERO
Viceministro de Protección Social

LUIS FERNANDO CORREA
Viceministro de Salud Pública y Prestación de
Servicios (e)

ELKIN DE JESÚS OSORIO SALDARRIAGA
Dirección de Promoción y Prevención

SANDRA LORENA GIRÓN VARGAS
Dirección de Epidemiología y Demografía

MARTHA LUCIA OSPINA MARTINEZ
Directora General Instituto Nacional de Salud

HERNÁN QUIJADA BONILLA
Director de Vigilancia y Análisis del Riesgo en
Salud Pública (E)

OSCAR EDUARDO PACHECO
Subdirector de Prevención Vigilancia y Control
en Salud Pública

HERNÁN QUIJADA BONILLA
Subdirector de Análisis del Riesgo y Respuesta
Inmediata

IVAN CAMILO SANCHEZ BARRERA
Coordinador de Grupo de Evaluación de
Riesgos (ERIA) y Plaguicidas



Concepto Científico

**Uso de Colistina en Sistemas de Producción Pecuarios
y su Posible Impacto en la Salud Pública**

ISSN: 24220965

Para citar: Instituto Nacional de Salud, Grupo de Evaluación de Riesgos (ERIA) y Plaguicidas. Uso de colistina en sistemas de producción pecuarios y su posible impacto en la salud pública. Bogotá, D. C., Colombia. 2016

Todos los derechos reservados. El Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos, autoriza la reproducción y difusión del material contenido en esta publicación para fines educativos y otros fines NO comerciales, sin previa autorización escrita de los titulares de los derechos de autor, especificando claramente la fuente. El Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos, prohíbe la reproducción del material contenido en esta publicación para venta, reventa u otros fines comerciales, sin previa autorización escrita de los titulares de los derechos de autor. Estas solicitudes deben dirigirse al Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos (ERIA) y Plaguicidas

Avenida calle 26 No 51-20, Bloque B Of 250 o al correo electrónico eria@ins.gov.co; ERIA 2016

Todos los derechos reservados ©
Colombia noviembre de 2016

GRUPO DE REDACCIÓN

Marlib Paloma SÁNCHEZ TORRES
Médica Cirujana, MSc Toxicología

Jhon Alexander VAZQUEZ CASALLAS
Zootecista, MSc Ciencia y Tecnología de Alimentos

REVISORES CIENTÍFICOS

Carolina DUARTE VALDERRAMA
Bacterióloga, MSc en Ciencias Biológicas

Claudia Jimena ALVAREZ ALVAREZ
Ing. de Alimentos,
Esp. Epidemiología

Iván Camilo SANCHEZ BARRERA
Coordinador de Grupo de Evaluación
de Riesgos (ERIA) y Plaguicidas

Sandra Yamile SAAVEDRA
Bacterióloga,
MSc Ciencias en Microbiología

EDITOR

Clara Lucia DELGADO MURILLO
Profesional Especializado
Comunicaciones INS

DIAGRAMACIÓN

Giovanni SANABRIA MERCHAN
Grupo de Gestión del Riesgo Respuesta Inmediata
y Comunicación del Riesgo

CONTENIDO

| | |
|---|----|
| Antecedentes | 6 |
| Introducción | 8 |
| Metodología..... | 10 |
| 1. Uso de colistina en medicina humana y veterinaria..... | 11 |
| 1.2. Uso en medicina humana..... | 12 |
| 1.3. Uso en medicina veterinaria..... | 17 |
| 2. Mecanismos de resistencia..... | 22 |
| 3. Alternativas al uso de antimicrobianos como promotores de crecimiento..... | 25 |
| 4. Sistemas de vigilancia y monitoreo de resistencia antimicrobiana | 27 |
| 5. Recomendaciones..... | 32 |
| 5.2. Acciones Coordinadas | 32 |
| 5.3. Regulación | 33 |
| 5.5. En el ámbito hospitalario..... | 35 |
| 5.6. Laboratorios..... | 36 |
| 5.7. Sistemas de Vigilancia..... | 37 |
| 5.8. Necesidades de Investigación..... | 39 |
| 6. Referencias..... | 40 |

Antecedentes

El Grupo de Evaluación de Riesgos en Inocuidad de Alimentos (ERIA) y Plaguicidas, ha recibido de la Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública, la solicitud para realizar un documento sobre los efectos y el impacto del uso de la colistina en la cadena alimentaria. La colistina es un antibiótico tipo polimixina de última línea para tratar infecciones por agentes *Gram* negativos, esto sigue al reciente descubrimiento del gen móvil *mcr-1*, que causa resistencia a la colistina. La resistencia a colistina, hasta ahora identificada era de tipo cromosomal asociada a mutaciones que no podían transferirse horizontalmente entre diferentes tipos de bacterias, es decir no que eran móviles.

El gen fue detectado inicialmente en bacterias del género *Enterobacteriaceae* que fueron aisladas de cerdos, carne de cerdo, productos de pollo y de un reducido número de seres humanos en el Sur de China. Desde que el gen fue detectado por primera vez, ha sido subsecuentemente encontrado en otros países asiáticos como también en países de Europa, América y África, resaltando la importancia de estos determinantes de resistencia antimicrobiana a nivel mundial y causando la emisión de alertas por parte de organizaciones intergubernamentales como la Comisión de la Unión Europea, que considera la resistencia a los antimicrobianos como una amenaza para la salud pública de particular importancia y a la cual concede una alta prioridad, por lo que invita a los países a desarrollar un plan de acción para el fortalecimiento de la prevención y el control de la resistencia a los antimicrobianos que incluya a todos los sectores y mediante el que se asegure la disponibilidad de nuevos antibióticos (EMA, 2016).

En enero de 2016, el Punto de Contacto Regional de la Organización Mundial de la Salud (OMS), comparte con el Centro Nacional de Enlace (CNE) del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia una publicación en la que Arcilla M., y colaboradores (Arcilla *et al.*, 2016) informan sobre la detección de cepas de *E. coli* portadoras del gen *mcr-1*, en viajeros procedentes de Bolivia, Perú y Colombia. Dicha publicación fue enviada al Instituto Nacional de Salud (INS) a las direcciones de Redes en Salud Pública y Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública.

La información fue difundida por el Grupo de Microbiología del INS a los laboratorios de Salud Pública Departamentales (LSPD) y a las Secretarías Distritales de Salud (SDS). Simultáneamente se inició un estudio retrospectivo con aislamientos

de *Salmonella* spp., (n=113) recibidos por el programa de Enfermedad Diarreica Aguda de agosto de 2015 a marzo de 2016; y aislamientos del programa de vigilancia por laboratorio de Resistencia Antimicrobiana en Infecciones Asociadas a la Atención en SaludHAAS (n=44), remitidos desde el año 2014, hasta la fecha. Todos los aislamientos fueron resistentes a colistina según parámetros EUCAST-2016 (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). La confirmación del gen *mcr-1* se realizó por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando los iniciadores descritos por Liu Y., y colaboradores (Liu *et al.*, 2016), los aislamientos positivos se confirmaron por secuenciación obteniendo un 100% de similitud con la secuencia reportada por el mismo grupo de investigadores. El gen *mcr-1*, fue detectado en tres aislamientos de *Salmonella entérica* serovar *Typhimurium* de pacientes procedentes de Antioquia, Bogotá y Boyacá; y un aislamiento de *E. coli* en una paciente de Santander.

En el presente documento se revisa el conocimiento actual con respecto al impacto y la necesidad de uso de colistina para la salud humana y animal y se realiza una búsqueda bibliográfica sobre el uso de colistina en sistemas de producción pecuarios y su posible impacto en la salud pública.

Introducción

La disponibilidad de antibióticos efectivos es importante para tratar enfermedades infecciosas tanto en humanos como en animales y la resistencia generada por el uso de antibióticos es por tanto una preocupación en medicina humana y en

medicina veterinaria, haciendo necesaria la implementación de un plan global de acción en resistencia antimicrobiana. Lo anterior llevó a que en el año 2008 se estableciera el Grupo Consultivo Estratégico y Técnico sobre la resistencia a los antimicrobianos (AGISAR por sus siglas en inglés), para apoyar los esfuerzos de la OMS en cuanto a minimizar el impacto en salud pública de la resistencia antimicrobiana asociada con el uso de antibióticos en animales.

También se ha publicado información científica que enfatiza la necesidad de establecer un mayor control sobre el uso de antibióticos en animales, debido al potencial impacto que se puede generar sobre la salud pública, porque aunque anteriormente no existía evidencia científica suficiente para establecer una asociación entre el uso de antibióticos en animales y la ocurrencia de resistencia bacteriana en humanos, actualmente se está publicando una cantidad creciente de información, que indica que el uso de antimicrobianos en animales contribuye con el desarrollo de resistencia en algunos microorganismos específicos.

En la batalla contra la rápida aparición de resistencia bacteriana no se puede confiar enteramente en el descubrimiento de nuevos antibióticos; también hay que aplicar criterios racionales para el uso de los mismo, es por eso que en la actualidad antibióticos que salieron al mercado hace varias décadas o nuevos antibióticos pertenecientes a clases ya conocidas han sido reintroducidos o tienen un nuevo uso para tratar infecciones por bacterias multirresistentes en humanos.

Algunos de estos antibióticos como por ejemplo colistina, fosfomicina y tigeciclina, se han convertido en tratamientos salvavidas para pacientes humanos con enfermedades infecciosas por microorganismos resistentes. Sin embargo, como algunos de estos antibióticos también están siendo usados en animales, se puede ver afectada la eficacia en el tratamiento. Cuando a estos antibióticos se les autorizó como medicamentos veterinarios, la importancia de los mismos en salud humana no se conocía y por lo tanto no se había generado preocupación o implementado medidas de control.

En el presente documento se quiere señalar si hay o no hay evidencia *directa o indirecta*, sobre la transferencia de resistencia a colistina de los animales a bacterias, se hablará sobre el impacto que tiene en la salud humana el uso de antimicrobianos en animales y se evaluará si las restricciones al uso de medicamentos veterinarios, como por ejemplo, la autorización o no de

comercialización, tendrían efecto sobre el desarrollo de resistencia en bacterias que causan infecciones en humanos.

Metodología

Para la elaboración del concepto científico se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el fin de obtener evidencia científica disponible, a través de la que se recolectaron y sintetizaron documentos y artículos científicos relacionados con el uso de colistina en medicina veterinaria y en medicina humana, los

mecanismos de resistencia, las medidas de control y los sistemas de vigilancia, teniendo en cuenta los siguientes criterios para la búsqueda:

- Bases de datos: *Medline, Pubmed, Science direct, Hinari y Springer*
- Idiomas: Inglés
- Restricciones: no hubo restricciones respecto al país o zona geográfica
- Criterios de inclusión: documentos con la combinación cadena pecuaria y uso de colistina o documentos sobre mecanismos de resistencia a colistina y la importancia de este antibiótico en medicina humana y veterinaria.
- Criterios de exclusión: documentos que trataran sobre otros antimicrobianos diferentes a colistina.

Para la búsqueda de artículos se utilizó una combinación de palabras claves. Una vez recuperados los documentos proporcionados por la búsqueda, se revisaron los títulos y los resúmenes. Luego se seleccionaron los estudios que parecían cumplir con los criterios de inclusión.

Palabras clave usadas en la búsqueda en las bases de datos seleccionadas:

- *Colistin resistance*
- *Colistin uses*
- *Colistin therapeutic use*
- *Colistin mechanism of action*
- *Colistin mechanism of resistance*
- *Colistin chemistry*
- *Colistin pharmacology*

Adicionalmente se realizó búsqueda de información en páginas de agencias intergubernamentales como la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA), la OMS y la OPS, sobre directrices internacionales para los países en cuanto a la vigilancia de la resistencia antimicrobiana. Finalmente, se solicitó al grupo de Microbiología del INS que realizara una revisión del documento; los aportes y observaciones se incluyeron en el documento final.

1. Uso de colistina en medicina humana y veterinaria

La colistina o polimixina E es un agente lipopéptido, catiónico con actividad antibacteriana descubierta poco después de la segunda guerra mundial, al final de los años cuarenta. La colistina ha sido utilizada por décadas en medicina veterinaria, principalmente para tratar infecciones del tracto gastrointestinal

causadas por bacterias *Gram* negativas. Sin embargo, para el tratamiento de enfermedades en humanos la colistina se restringió poco después de su introducción a uso tópico y oftalmológico debido a la toxicidad sistémica, por la preocupación sobre la posible nefrotoxicidad, neurotoxicidad e hipersensibilidad (Catry *et al.*, 2015), siendo remplazada por aminoglucósidos en 1970 (Nation y Li, 2009).

Adicionalmente, habiendo una vez iniciado su uso clínico en 1959, la colistina nunca fue sometida a procedimientos de desarrollo de fármacos, que son mandatorios en la actualidad por las agencias internacionales reguladoras de medicamentos tales como la FDA. Como resultado, hay escasez de información farmacológica, haciendo que sea difícil establecer la utilización y dosificación racional, que tiene como objetivo maximizar la actividad antibacteriana, mientras que se minimiza la toxicidad y el desarrollo de la resistencia (Li *et al.*, 2006).

Recientemente, debido a un incremento en la ocurrencia de bacterias *Gram* negativas multidrogoresistentes (MDR) o extremadamente drogorresistente (XDR) y a la alta mortalidad y severidad de las enfermedades causadas por estos agentes etiológicos, se ha visto forzada la introducción del tratamiento sistémico con colistina en la forma de su profármaco inactivo, colistina metanosulfonato (CMS), como un antibiótico de último recurso para las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* MDR, *Acinetobacter baumannii* y *Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), en las que la mortalidad puede ser extremadamente alta. Adicionalmente, CMS es utilizado por inhalación para el tratamiento de infecciones pulmonares por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (EMA, 2013).

Por lo anterior, se empezó a cuestionar el uso de colistina como medicamento veterinario, dada la necesidad creciente de antimicrobianos para el tratamiento de infecciones resistentes a múltiples fármacos en seres humanos. La colistina tiene hoy en día un papel clave para la salud pública, a pesar de todas las limitaciones derivadas de su perfil de seguridad y de la incertidumbre sobre la mejor manera de utilizarla. (Nation y Li, 2009).

1.2. Uso en medicina humana

Uno de los grandes logros de la medicina moderna ha sido el desarrollo de los antibióticos para el tratamiento de infecciones potencialmente mortales. Sin embargo, esto ha llevado inevitablemente a la adquisición de resistencia en la actividad antimicrobiana, adicionalmente, en las últimas dos décadas se ha

producido un marcado descenso en el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos, con un notable aumento de la resistencia a los actualmente disponibles. En particular, existe una preocupación sustancial alrededor del mundo por el aumento en la prevalencia de infecciones causadas por bacterias *Gram*-negativas resistentes a múltiples fármacos como, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, y *Klebsiella pneumoniae* (Li et al., 2006).

En el caso de la *Pseudomonas aeruginosa*, este es uno de los agentes más difíciles de tratar y es el segundo patógeno *Gram* negativo aislado con mayor frecuencia en casos de neumonía asociada a ventilador (Sievert et al, 2013). Las infecciones pulmonares crónicas por *Pseudomonas aeruginosa* son un problema clínico importante para pacientes con fibrosis quística y una amenaza para la salud pública (Lyczak et al., 2002). Más importante aún, las cepas de *P. aeruginosa* multiresistentes, aisladas de los pulmones infectados de estos pacientes tienen una tasa de mutación significativamente más alta que las provenientes de otras fuentes clínicas (Oliver, 2000). Numerosos antibióticos son utilizados para tratar infecciones bronquiales por *Pseudomonas*, entre los que se incluyen ticarcilina, carbenicilina, piperacilina tazobactam, tobramicina, gentamicina, amikacina, ciprofloxacina, ceftazidima, imipenem, cilastatina y aztreonam. Sin embargo, la resistencia a estos agentes es cada vez más frecuente (Waterer y Wunderink, 2001).

Multiresistencia en otras bacterias *Gram*-negativas, incluyendo cepas resistentes a carbapenémicos, también está emergiendo como un problema de salud mundial, para estas especies, las polimixinas son a veces el único antibiótico activo disponible. Por lo anterior se está evaluando el valor clínico de la colistina o polimixina E. Cuando el uso de un β -lactámico, aminoglucósido o de una quinolona es ineficaz, las polimixinas y en particular la colistina, son los fármacos de último recurso (Li et al., 2005).

La colistina es uno de los antibióticos polimixina producidos por el *Bacillus colistinus*, al tener una estructura molecular similar a la polimixina B, se considera que tiene el mismo mecanismo de acción, la colistina difiere de la polimixina B por un solo aminoácido en la posición 6 (d-leucina en colistina, fenilalanina en polimixina B). La polimixina B interactúa electrostáticamente con la membrana externa de las bacterias *Gram* negativas, desplazando competitivamente los cationes divalentes (calcio y magnesio) de los grupos fosfato que son los que tienen carga negativa y se encuentran en el lípido A del lipopolisacárido de membrana, provocando alteración de la estructura celular con salida del contenido a través de la membrana y la consecuente lisis celular. Adicionalmente, la colistina tiene una

capacidad antitoxina única, siendo capaz de neutralizar lipopolisacáridos bacterianos (Li *et al.*, 2005).

Existen dos formas de colistina disponibles comercialmente, que no son intercambiables, el sulfato de colistina de sodio para uso oral o tópico, y el colistimetato sódico (colistin metanosulfonato sódico, colistin sulfometato sódico) para uso parenteral debido a su menor toxicidad, ambas pueden ser administradas por vía inhalatoria. La colistina (generalmente utilizada como sal de sulfato) es un polication, mientras que el colistimetato (utilizado como sal de sodio) es un polianión a pH fisiológico. Las diferencias químicas entre colistimetato y colistina, se traducen en diferencias en la farmacocinética y farmacodinamia, siendo la colistina más estable en plasma humano y en soluciones acuosas. Por su parte el colistimetato no es estable *in vitro* o *in vivo* y se hidroliza a una serie de derivados metanosulfonados y colistina, que posee actividad antimicrobiana. (Li *et al.*, 2003).

La colistina y colistina metanosulfonato, no se absorben adecuadamente por el tracto gastrointestinal, mucosas o tejidos inflamados o quemados, se absorben rápidamente tras administración intramuscular. La colistina metanosulfonato, se hidroliza en el plasma, lo que hace que sea casi imposible determinar su unión a proteínas con precisión, no tiene un amplio volumen de distribución y no penetra con facilidad en los tejidos debido a su relativamente alto peso molecular y a su polaridad y se une en menor grado a componentes tisulares en comparación con la colistina. Sin embargo, se han encontrado altas concentraciones del fármaco unido en SNC (Sistema Nervioso Central), lo que puede explicar su neurotoxicidad (Li *et al.*, 2005).

El colistimetato se elimina principalmente por vía renal y la excreción urinaria implica secreción tubular renal, la colistina es eliminada predominantemente por vía no renal, debido en parte a que el compuesto sufre una extensa reabsorción tubular renal (Li *et al.*, 2004). Después de la administración IV la vida media en plasma del colistimetato es aproximadamente la mitad de la vida media de la colistina (23,6 min Vs 55,7 min) (Bergen *et al.*, 2006). El colistimetato es producido por una reacción de sulfometilación, en la que los grupos primarios (α - γ) del ácido diaminobutírico reaccionan con formaldehído y bisulfito de sodio. Aunque se ha observado que la potencia antibacteriana disminuye *in vitro* por la sulfometilación, se evitan efectos adversos como irritación en el sitio de la inyección subcutánea o intramuscular y también disminuye la toxicidad significativamente (Li *et al.*, 2013).

Aunque estudios *in vitro* han demostrado que la toxicidad de la colistina en células de mamíferos es dependiente de la concentración y del tiempo de administración, los mecanismos de toxicidad a nivel molecular siguen siendo desconocidos. La nefrotoxicidad y neurotoxicidad, son los efectos adversos mayormente identificados secundarios a la administración intravenosa de CMS. La neurotoxicidad es rara, la nefrotoxicidad es más común y es la que genera mayor preocupación para los médicos que prescriben el medicamento (Lewis y Lewis, 2004). Los pacientes que reciben CMS por más de 14 días, tiene 7,3 veces más riesgo de nefrotoxicidad, este riesgo parece estar relacionado no con la dosis diaria, sino con la dosis acumulativa, por esta razón es recomendable monitorear la función renal en los pacientes que requieran terapia prolongada y cuando sea posible evitar este tipo de tratamiento, aunque un mes después de suspender CMS los niveles de creatinina regresaron a sus valores de base (Hartzell *et al.*, 2009).

De la literatura disponible se puede concluir que la afectación renal secundaria al uso de CMS/colistina, es moderada y en la mayoría de los casos reversible con el tiempo (semanas o meses) y que no es el único antibiótico con potencial nefrotóxico, están también los animoglucosidos. (Nation y Li, 2009). En cuanto a la neurotoxicidad se han reportado parestesias, mareo, vértigo, debilidad, alteraciones visuales, confusión, ataxia y bloqueo neuromuscular, que pueden conducir a insuficiencia respiratoria o apnea (Falagas *et al.*, 2005). Por lo tanto, al igual que con otras áreas de manejo del paciente, se debe considerar el riesgo: beneficio a la hora de iniciar el tratamiento.

Debido a la creciente resistencia a colistina, se ha considerado evaluar la sinergia entre colistina y otros antibióticos como tigeciclina, carbapenems, rifampicina, ciproflozacin, gentamicina y ceftacídima, con el objetivo de utilizar terapias combinadas. Hasta el momento la mayoría de los estudios han evaluado la sinergia *in vitro* (DuranteMangoni *et al.*, 2013).

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) ha otorgado registro sanitario a seis medicamentos que contienen colistina como principio activo y hay un registro que se encuentra en proceso de renovación:

| MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN COLISTINA | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|----------------------------|---|---------------------|
| Principio Activo | Grupo Farmacológico | Nombre del Producto | Presentación Comercial | Indicaciones | Estado del Registro |
| Colistimetato de sodio | Antibacteriano para uso sistémico | Colis-tek | Vial con polvo liofilizado | Tratamiento de infección pulmonar causada por <i>Pseudomonas</i> en | Vigente |

| | | | | | |
|---|---|--|---|---|--------------------------|
| equivalente a colistina | | | | pacientes con fibrosis quística. Otras infecciones causadas por bacterias <i>Gram</i> negativas cuando la terapia antibiótica de elección este contraindicada o sea inefectiva. | |
| Colistimetato sódico equivalente a colistina base | Antibacteriano para uso sistémico | Colistimetato 150 mg/vial | Vial de vidrio incoloro tipo i, tapón gris de caucho clorobutileno siliconado para liofilización, sello de aluminio con tapa de polipropileno roja con 150 mg de colistimetato. | Tratamiento de infección pulmonar causada por <i>Pseudomonas</i> en pacientes con fibrosis quística. Otras infecciones causadas por bacterias <i>Gram</i> negativas cuando la terapia antibiótica de elección este contraindicada o sea inefectiva. | Vigente |
| Colistimetato sódico equivalente a colistina | Antibacteriano para uso sistémico | NOLISIM® | Ampolla de vidrio tipo I, incoloro de 10ml con tapón de bromobutilo gris y sello de aluminio más una ampolla de disolvente (agua para inyección). | Tratamiento de infección pulmonar causada por <i>Pseudomonas</i> en pacientes con fibrosis quística. Otras infecciones causadas por bacterias <i>Gram</i> negativas cuando la terapia antibiótica de elección este contraindicada o sea inefectiva. | Vigente |
| Colistina sulfato | Oftalmológicos | Fixamicin gotas óticas | Un frasco por 15ml | Afecciones inflamatorias óticas producidas por gérmenes sensibles a la neomicina y colistina. | Vigente |
| Colistina sulfato | Agentes anti-inflamatorios y antiinfecciosos en combinación | Oidolyt gotas óticas | Frasco gotero plástico pebd por 15ml | Afecciones inflamatorias óticas producidas por gérmenes sensibles a la neomicina y colistina. | En trámite de renovación |
| Colistina sulfato | Agentes anti-inflamatorios y antiinfecciosos en combinación | Colistina sulfato hidrocortisona acetato neomicina sulfato | Estuche por un frasco gotero en pebd por 15 ml | Afecciones inflamatorias óticas producidas por gérmenes sensibles a la neomicina y colistina. | Vigente |
| Colistina sulfato | Agentes anti-inflamatorios y antiinfecciosos en combinación | Otimil suspensión ótica | Frasco gotero plástico pebd por 15ml | Afecciones inflamatorias o óticas producidas por gérmenes sensibles a la neomicina y colistina. | Vigente |

Fuente: análisis equipo de trabajo ERIA y plaguicidas

Teniendo en cuenta que la colistina, es uno de los pocos y más importantes antibióticos contra bacterias *Gram*-negativas multiresistentes, es crucial utilizar regímenes de dosis óptimas para maximizar la eficacia y disminuir el desarrollo de resistencia. Sin embargo, no existen regímenes de dosificación con base científica para varias categorías de pacientes, en particular aquellos con fibrosis quística (FQ) y pacientes críticamente enfermos, como por ejemplo pacientes con alteración severa de la función renal. Dado que no habrá disponibilidad de antibióticos

nuevos con actividad contra bacterias Gramnegativas dentro de los próximos 9 u 11 años (Payne *et al.*, 2007), existe una urgente necesidad de optimizar el uso de CMS / colistina.

Todavía hay mucho por hacer, sin embargo, para que el actual uso de colistina pueda ser optimizado, uno de los aspectos más importantes que se debe abordar es la elucidación de la farmacocinética poblacional, farmacodinamia y las relaciones toxicodinámicas, lo que constituirá la base para las recomendaciones en cuanto a regímenes de dosificación. Finalmente, se requiere una investigación sistemática sobre terapias combinadas que incluyan colistina, ya que esta alternativa llama la atención como un medio adicional para aumentar la eficacia y reducir al mínimo el potencial para la aparición de resistencia antimicrobiana.

1.3 Uso en medicina veterinaria

Los antimicrobianos se utilizan en animales destinados a la producción de alimento no sólo de forma terapéutica (tratamiento y control), sino también para evitar que desarrollen enfermedades (prevención) y para promover su crecimiento (producción), llegando al punto en el que en muchos países, el uso de antimicrobianos en animales es mayor que en los seres humanos, este abuso de antimicrobianos en los sistemas de producción pecuarios tiene consecuencias importantes para la salud pública, ya que promueve el desarrollo de bacterias resistentes a los antimicrobianos y de la expresión de genes de resistencia que pueden ser transmitidos a los humanos.

La transmisión usualmente sucede a través del consumo de alimentos, así como a través del contacto directo con los animales o por mecanismos ambientales, dando lugar a infecciones en humanos con bacterias resistentes que son difíciles o imposibles de tratar. Adicionalmente, debido a que los alimentos de origen animal se comercializan en todo el mundo, esto contribuye a la globalización de la resistencia a los antibióticos, es decir, que se identifiquen cepas resistentes en países diferentes al país en el cual se originó el problema (OMS, 2011).

En cuanto a la colistina, este antimicrobiano es ampliamente utilizada en medicina veterinaria. El uso de polimixinas en animales para producción de alimentos, está dado en su mayoría por colistina administrada por vía oral en diferentes formulaciones (solución, premezcla, polvo soluble), en una pequeña proporción se administra por vía IM (suspensión inyectable), se han demostrado efectos adversos tras la administración parenteral (Catry *et al.*, 2015).

La colistina está indicada para tratar infecciones por *Enterobacteriaceae* en conejos, cerdos, pollos de engorde, ganado vacuno para producción de carne, ovinos y caprinos; por otra parte, el antibiótico se utiliza también en gallinas ponedoras, ganado lechero y en ovejas y cabras para producción de leche. Por lo general, los productos de colistina se administran por vía oral en el alimento, en el agua, en suspensión a través de dosificador o por medio de dietas sucedáneas de la leche. La colistina en tabletas se usa en los terneros para la prevención y el tratamiento de la colibacilosis neonatal, las presentaciones para administración parenteral e intramamaria están indicadas en el tratamiento de infecciones por Gram negativos y endotoxemia en rumiantes, también se encuentran disponibles medicamentos para uso tópico y gotas oftálmicas. La mayoría de los productos en la Unión Europea están autorizados para uso en animales para producción de alimentos (*The European Commission*, 2013).

En la Unión Europea (UE) la colistina se emplea desde 1950, principalmente en cerdos para la prevención de la diarrea causada por *Escherichia coli* y *Salmonella* spp. (Callens *et al.*, 2012), también como tratamiento de primera elección para la diarrea neonatal causada por *E. coli* en lechones y terneros, así como en el tratamiento de la colibacilosis en aves de corral (Pardon *et al.*, 2012). Las dosis administradas varían entre las diferentes especies de animales, el tipo de medicamento y la indicación clínica, en algunos casos se puede presentar infradosificación por dilución del medicamento en el agua o en la comida (Timmerman *et al.*, 2006).

En cerdos la colistina se emplea en su mayoría por vía oral, debido a la practicidad en la administración masiva y a la baja toxicidad comparada con la administración IM, sin embargo, existen grandes diferencias en los regímenes de dosificación, en algunos casos se emplean unidades internacionales y en otros mg/kg de peso corporal. La colistina no se absorbe por vía gastrointestinal, por lo tanto las heces son la mayor vía de excreción, exponiendo la microflora digestiva del cerdo a grandes concentraciones de colistina tras la administración oral, dicha exposición podría estar asociada con la amplificación y persistencia de genes de resistencia a colistina *mcr-1*. De hecho, se ha reportado relación entre la exposición a colistina en cerdos 6 meses previos al muestreo y el aumento de la resistencia de *E. coli* a este antimicrobiano (Rhouma *et al.*, 2016).

En Bélgica, la incidencia del tratamiento en bovinos con colistina es de 60 por 1000 animales día, el segundo sistema de producción de carne en el que más se utilizan antimicrobianos es en los cerdos con un promedio de 200 a 250 por 1000 animales, y de estos más del 30% de los tratamientos orales profilácticos y

metafilácticos constan de colistina (Callens *et al.*, 2012). En un estudio realizado en España en granjas de cerdos, el antimicrobiano administrado con mayor frecuencia fue la colistina (Moreno, 2012). Las formulaciones que contienen colistina a 2.000.000 UI/ml y que se administran en el agua de animales destinados a producción de alimentos, generan preocupación por el riesgo potencial para la salud pública y animal, debido a las diferencias en los tiempos de retiro y posología empleadas en los diferentes países, por lo anterior la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) estableció que en la etiqueta del producto el fabricante debe especificar el tiempo de retiro y la dosis (EMA, 2010).

El Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP), determinó como positiva la relación riesgo beneficio para el uso de colistina en el tratamiento de infecciones gastrointestinales causadas por *E. coli* no invasiva susceptible a la colistina, a una dosis de 100.000 UI de colistina por kg de peso corporal al día para terneros, corderos y cerdos, y a una dosis de 75.000 UI de colistina por kg de peso corporal al día en aves de corral durante 3-5 días consecutivos. La relación riesgo-beneficio con respecto al uso de colistina para el tratamiento de infecciones gastrointestinales causadas por *Salmonella* spp., en terneros, corderos, cerdos y aves de corral se consideró negativa (Gales *et al.*, 2011).

En Estados Unidos, los antimicrobianos son comúnmente empleados en animales destinados a la producción de alimento para la prevención de enfermedades, tratamiento de infecciones y como promotores de crecimiento, la FDA estima que 14,6 millones de kg de antimicrobianos fueron comercializados para uso veterinario en el 2012 (FDA, 2014), superando en más de cuatro veces la cantidad de antibióticos vendidos para uso en humanos en el 2011. Los antimicrobianos se utilizan principalmente en la producción intensiva de cerdos, aves de corral, y en los sistemas de carne de bovinos, con un uso limitado en las vacas lecheras y ovejas (Teillant y Laxminarayan, 2015). La FDA en su reporte del año 2010-2011 sobre ventas de antimicrobianos no registra ventas de polimixinas, sin embargo existen informes acerca del uso no aprobado de polimixina B en equinos en casos de endotoxemia (Moore y Barton, 2003).

En Asia, China es el mayor productor mundial de aves de corral y cerdos, en 2014 produjo 17,5 millones de toneladas de aves y 56,7 millones de toneladas de cerdos, la mayor parte de la producción es para el consumo interno y alrededor del 10% se exporta. China es también uno de los mayores usuarios de colistina del mundo en producción pecuaria. Liderado en gran medida por China, la demanda mundial de colistina para uso veterinario alcanzó 11.942 toneladas a

finales de 2015 (con unos ingresos asociados de \$ 229,5 millones), y se espera que alcanzará las 16.500 toneladas para el año 2021, a una tasa de crecimiento promedio anual de 4,75%. En 2015 la UE y los Estados Unidos importaron de China 480 y 700 toneladas de colistina respectivamente (Liu *et al.*, 2016).

El incremento en el uso de colistina en animales en los últimos años, pudo haber generado presión selectiva en la cadena de producción pecuaria, que finalmente llevó a la adquisición de *mcr-1* por la bacteria *E coli*, y se pronostica que la cantidad de colistina que sigue siendo utilizada en la alimentación animal, podría proporcionar ventaja en la supervivencia de bacterias productoras de *mcr-1*, en comparación con las bacterias sensibles a la colistina (Liu *et al.*, 2015).

En Colombia, el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA), es la institución que ejerce el control técnico científico de la producción, comercialización y uso de biológicos y medicamentos veterinarios para mejorar la condición sanitaria de los animales. A la fecha, según el listado de medicamentos veterinarios que se encuentran dentro del régimen de libertad vigilada de insumos veterinarios del ICA, hay 11 productos que contienen colistina (ICA, 2016):

| MEDICAMENTOS VETERINARIOS QUE CONTIENEN COLISTINA | | | | |
|---|--|----------------------|--|---|
| Producto | Empresa | Clase de Medicamento | Ingrediente Activo | Especie |
| Multibio | Virbac S.A. (virbac Colombia Ltda.) | Antimicrobiano | Ampicilina base, sulfato de colistina, acetato de dexametasona | Bovinos, caninos, caprinos, equinos, felinos y ovinos |
| Coldistina | Coldiagro S.A. | Antimicrobiano | Colistina sulfato | Aves |
| Colival premix | Vallecilla B y vallecilla M y CIA S.C.A. Carval de Colombia | Antimicrobiano | Colistina sulfato | Aves, porcinos |
| Colisint 100 | Sintofarm S.P.A. Biotecno LTDA Cresta Roja S.A Itacol de Occidente LTDA, Biomix S.A, Pharmavicola S.A, | Antimicrobiano | Colistina sulfato | Aves |

| | | | | |
|--------------------------|---|----------------|---|--------------|
| | Premex S.A, Solla S.A, Fadvivet LTDA, Luciano Martínez, Vicar Farmacéutica S.A, Insuma Business Group Farmavícola S.A., Distrago Química S.A. | | | |
| Colystin 400 | Distrago Química S.A. | Antimicrobiano | Colistina sulfato (colistina 485 g) | Aves |
| Zemamix | Ascor Chimichi SRL | Antimicrobiano | Amoxicilina, colistina sulfato granular | Aves |
| Colistina sulfato premix | Pharmaprim S.A.S. | Antimicrobiano | Colistina sulfato | Aves |
| Colimix | Virbac Colombia LTDA | Antimicrobiano | Colistina sulfato | Aves |
| Colival G20 | Vallecilla B y Vallecilla M y CIA S.C.A Carval de Colombia | Antimicrobiano | Colistina Sulfato | Pollos, aves |
| Biocolistin 500 | Biotecno - V.S.A.S | Antimicrobiano | Colistina sulfato | Aves |
| Colimpex 300 | Impextraco Latinamerican IND e COM Productos para Nutrecao LTDA | Antimicrobiano | Colistina sulfato | Aves |

Fuente: análisis equipo de trabajo ERIA y plaguicidas

En general algunos antimicrobianos podrían ser utilizados como promotores del crecimiento en la cadena de producción pecuaria y avícola, los productores adicionan antibióticos en los alimentos en dosis subterapéuticas para mejorar el crecimiento. Los mecanismos por los que los promotores de crecimiento afectan la eficiencia del alimento y la ganancia de peso no han sido completamente dilucidados. Después de su aparición de la década de los cincuenta, los promotores de crecimiento fueron introducidos a nivel mundial para uso rutinario en animales de crecimiento intensivo destinados al consumo, independientemente del estado de salud de los animales o el riesgo de infección bacteriana, esto llevó a un aumento exponencial en el uso total de antibióticos en muchos países (OMS, 2016).

El uso de los antimicrobianos como promotores de crecimiento está regulado por el ICA mediante la Resolución 1966 de 1984, plantea que el uso de antimicrobianos como promotores de crecimiento conlleva serios peligros para la salud humana y animal, relacionados con la transferencia de resistencia y sensibilidad a los antimicrobianos, y establece racionalizar la utilización de estos productos y resuelve que no se aceptan como promotores de crecimiento o mejoradores de la eficiencia alimenticia los productos o sustancias antimicrobianas, que se utilicen con fines terapéuticos en medicina humana o en medicina veterinaria en la especie a la que se pretenden administrar. *Se aceptan como promotores de crecimiento o mejoradores de la eficiencia alimenticia aquellos productos o sustancias antimicrobianas que no se absorben por el tracto gastrointestinal.* Las modificaciones al uso para un producto registrado con fines terapéuticos, o como promotor de crecimiento o mejorador de la eficiencia

alimenticia solo serán aceptadas cuando a juicio del ICA se compruebe científicamente la validez de la modificación.

2. Mecanismos de resistencia

El mecanismo de acción de la colistina contra bacterias *Gram* negativas, al igual que el de la polimixina B, implica modificaciones del lípido A (sitio blanco de polimixinas), que es una de las fracciones del lipopolisacárido (LPS) y que sirve de punto de anclaje entre el LPS y la membrana externa de muchas bacterias *Gram* negativas. Las polimixinas tienen actividad contra una amplia gama de especies de bacterias *Gram*-negativas (por ejemplo, *E. coli*, *Salmonella* spp., *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., etc), incluyendo bacterias *Gram* negativas que presentan resistencia a carbapenémicos, así como ciertas *Mycobacterium* spp (Gales *et al.*, 2011).

Hasta hace poco la resistencia a colistina en especies bacterianas sensibles se había caracterizado por mutaciones cromosómicas y por tanto, en principio, no era transferible por elementos genéticos móviles. El mecanismo de resistencia a polimixinas más común es la modificación en la estructura del lípido A que produce cambios en la carga neta negativa, lo que resulta en la reducción de la afinidad de la polimixina (Olaitan *et al.*, 2014).

La resistencia a la polimixina descrita, está mediada por mutaciones en regiones específicas de los genes *pmrA/B* y *phoP/Q*, un sistema de regulación de dos componentes (TCS del inglés *two-component systems*) que conducen a una sobreexpresión de genes que modifican el LPS; esto en respuesta a la exposición a péptidos antimicrobianos o al agotamiento de cationes divalentes estimulando la transcripción del operon *arnBCADTEF-pmrE* (Moskowitz *et al.*, 2012). Cuando se activa el TCS *pmrA/B* ocurre una sobrerregulación de los operones *arnBCADTEF-pmrE* y *pmrCAB* conduciendo a una modificación del lípido A por adición de 4-amino-4-deoxy-L-arabinose (L-Ara4N) y fosfoetanolamina (PEtN) respectivamente, estos mecanismos se han descrito en diferentes bacterias *Gram* negativas y *Pseudomonas* spp (Moskowitz, 2012; Olaitan *et al.*, 2014). En el caso del sistema *phoP/Q* la resistencia a polimixinas se presenta por activación del TCS *pmrA/B* vía PmrD (Olaitan, 2014).

En *Klebsiella pneumoniae* y *K. oxytoca* adicionalmente se han descrito mutaciones e inactivaciones del gen *mgrB* que es regulador negativo del TCS *phoP/Q*, cuando se inactiva *mgrB* ocurre una regulación positiva (sobrerregulación) de *phoP/Q* y a su vez este activa el sistema *Pmr* que a su vez es el responsable de

las modificaciones bioquímicas del lípido A (Olaitan *et al.*, 2014; Canatelli *et al.*, 2015). Otros mecanismos involucrados en la resistencia a polimixinas son: modificación del Kdo (ácido 3-desoxi *manooculosónico*) del lipopolisacarodo con PEtN (en *E. coli*); acilación del lípido A en *Salmonella enterica*, *K. pneumoniae* y *E. coli*; glicosilación del lípido A con una hexoxamina en *P. aeruginosa*; atrapamiento de la polimixina por la capsula (*P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*); bombas de extrusión que bombean el antimicrobiano hacia el exterior de la célula en *Klebsiella* spp., las bombas *acrAB* y *kpnEF* y en *Yersinia* spp., la bomba RosA/RosB; pérdida del lipopolisacarido por mutaciones en los genes *lpxA*, *lpxC* y *lpxD* que se encargan de sintetizar el lípido A (*A. baumannii*) y sobreexpresión de la proteína de membrana *OprH* en *P. aeruginosa* (Olaitan 2014; Bengoechea y Skurnik, 2000).

La resistencia está asociada con cambios estructurales (sistema *Parr*-PARS) en los LPS, tanto en el citosol como en el sitio periplásmico de la membrana celular en *Klebsiella*, *E. coli* y *P. aeruginosa* (Moskowitz *et al.*, 2012). Un mecanismo similar dependiente de la temperatura se ha encontrado en otras bacterias como *A. baumannii*, *Yersinia enterocolitica* y *Salmonella* spp. En *Yersinia* spp., la resistencia a polimixina (colistina) puede estar relacionada con la existencia de bombas de expulsión con sistemas antiporte de potasio (genes RosA/RosB), bombeando los fármacos fuera de la célula, utilizando la fuerza protón-motriz como fuente de energía (Bengoechea y Skurnik, 2000).

La mayoría de los mecanismos de resistencia arriba descritos no son estables después de varias transferencias *in vitro*, e históricamente la ausencia de transmisión horizontal de genes con estas mutaciones implicaba un menor el riesgo de rápida propagación de la resistencia a colistina (Landman *et al.*, 2008). Infortunadamente, durante el desarrollo de un proyecto de vigilancia rutinaria de resistencia antimicrobiana en *Escherichia coli* de animales destinados a consumo en China, se observó un importante aumento de la resistencia a la colistina, se seleccionó una cepa aleatoriamente designada SHP45, aislada de un cerdo y se iniciaron diferentes estudios para determinar si esta resistencia a polimixina era transferible o no, obteniendo como resultado el primer reporte de la aparición un gen de resistencia a polimixina mediado por plásmidos, este gen fue denominado *mcr-1*, (Mobile Colitin Mediated) y que se identificó en enterobacterias (Liu *et al.*, 2016).

Este grupo de investigación Chino, evaluó la capacidad del plásmido pHNSHP45 (*mcr-1*) de transferirse de *E. coli* a otras bacterias de la misma especie y diferentes géneros y especies (utilizando como cepas receptoras *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P.*

aeruginosa) a través de ensayos de conjugación y transformación. Los experimentos de conjugación fueron exitosos con cepas de *E. coli* mostrando que el plásmido pHNSHP45 podía ser transferido de *E. coli* SHP45 a *E. coli* C600 a una frecuencia de 10^{-1} a 10^{-3} células por célula receptora por conjugación, observándose en la transconjugante un aumento en la concentración inhibitoria mínima (CIM) para colistina y polimixina B de ocho a 16 veces en comparación con el control *E. coli* C600, en los aislamientos de *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. la conjugación fue negativas.

De otra parte los ensayos de transformación fueron exitosos en *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* observándose un incremento en la CIM a polimixina B y colistina idéntico al descrito para las células transconjugantes. También se evaluó la estabilidad del plásmido pHNSHP45 en *E. coli* hospedero SHP45, y *E. coli* C600 (pNHSHP45), después de 14 días de pases seriados diarios de las cepas a un medio con y sin colistina (2 mg/L), el plásmido fue estable en las dos cepas *E. coli* C600 (pNHSHP45) y en la cepa *E. coli* SHP45 (Liu *et al.*, 2016).

Para determinar el nivel de difusión de *mcr-1*, se llevó a cabo un estudio retrospectivo sobre aislamientos de *E. coli* provenientes de cerdos de plantas de beneficio y de carnes crudas en establecimientos de venta (incluyendo supermercados y plazas de mercado), observándose un aumento en la proporción de muestras positivas de un año a otro. También se obtuvieron aislamientos positivos para *mcr-1* en *E. coli* y *K. pneumoniae* provenientes de pacientes, pero en una menor proporción, esta diferencia entre el número de aislamientos positivos provenientes de animales y de humanos puede indicar que el origen de la resistencia se encuentra en la cadena de producción pecuaria y que haya sido posteriormente transmitida a los humanos.

De 1322 aislamientos de pacientes que presentaron infección, se detectó *mcr-1* positivo en enterobacterias en 16 casos en las siguientes muestras: cuatro de orina, tres de esputo, tres de líquido de drenaje, tres de líquido ascítico, dos de bilis, y una de herida. Estos datos muestran que Enterobacterias con *mcr-1* positivo ya se han establecido como causa de infección en los seres humanos. Adicionalmente, pHNSHP45 es capaz de transferirse a cepas epidémicas de enterobacterias, como *E. coli* ST131 (portadora de KPC-2) y *K. pneumoniae* ST11 (portadora de KPC-2), así como a *P. aeruginosa*, lo que sugiere que es probable que *mcr-1* se propague rápidamente a los patógenos humanos más importantes (Liu *et al.*, 2016).

En respuesta al artículo de Yi-Yun Liu y colaboradores, se han realizado gran cantidad de publicaciones reportando aislamientos de bacterias positivas para *mcr-1* alrededor del mundo y en los últimos meses se ha generado información suficiente para entender que el gen *mcr-1* se ha diseminado en la mayoría de continentes, que ha sido encontrado en bacterias aisladas de diversos animales destinados al consumo, en agua de río, en diferentes tipos de carne y verduras, en pacientes infectados (pacientes hospitalizados como ambulatorios) y portadores asintomáticos (en particular viajeros internacionales), que ha sido encontrado en varias especies bacterianas, sobre todo *E. coli*, y en plásmidos de diferentes tamaños, además que es altamente transferible y finalmente que el gen ha estado presente por mucho tiempo sin haber sido detectado. Todo lo anterior demuestra que el fenómeno de resistencia a colistina mediada por plásmidos es un problema global (Skov y Monnet, 2016).

Se publicó también un estudio que investigó la posible relación entre *Escherichia coli* resistente a colistina, aislada de cerdos domesticados y seres humanos en una zona rural en Laos. Se tomaron 190 muestras de materia fecal de voluntarios sanos y 62 muestras de animales, encontrándose 6 aislamientos de *E. coli* resistentes a colistina en humanos y 4 en animales, de estos, una *E. coli* proveniente de ser humano y otra proveniente de un cerdo pertenecían a la misma cepa y presentaban la misma virulencia y patrones de Electroforesis en Gel de Campos Pulsados (PFGE), la investigación posterior reveló que el cerdo pertenecía al individuo y que este último nunca había recibido tratamiento con colistina (Olaitan *et al.*, 2015).

Estos hallazgos sugieren que el uso no regulado de polimixinas en la cría de animales, podría contribuir significativamente a la aparición de resistencia a colistina en patógenos bacterianos zoonóticos y estos podrían encontrar su camino a los seres humanos y además refuerzan la necesidad de reconsiderar el uso de colistina como antimicrobiano y promotor de crecimiento en medicina veterinaria a nivel mundial (Webb *et al.*, 2016).

3. Alternativas al uso de antimicrobianos como promotores de crecimiento

Existen varias alternativas al uso de antimicrobianos utilizados como promotores de crecimiento, entre estos se tienen: enzimas exógenas, ácidos orgánicos e inorgánicos, probióticos, prebióticos, aceites etéricos entre otros.

Estas alternativas deben tener el mismo beneficio que los antimicrobianos utilizados como promotores de crecimiento, reduciendo la incidencia y severidad de infecciones subclínicas, reduciendo la competencia microbiana por los nutrientes que hacen parte de la dieta del animal, mejorando la absorción de los nutrientes y reduciendo la cantidad de metabolitos depresores de crecimiento producidos por bacterias *Gram-positivas* en el intestino. Con base en lo anterior, moduladores de la microbiota intestinal y compuestos inmunomoduladores pueden poseer estas características (Huyghebaert, 2011).

Enzimas exógenas: las formulaciones alimenticias utilizadas en los sistemas de producción animal en general contienen diferentes tipos de cereales los cuales a su vez contienen cantidades considerables de polisacáridos no amilaseos (PNA) (hemicelulosa, celulosa, pectinas, oligosacáridos, arabinosilanos y beta-glucanos) que son de difícil digestión en animales monogástricos (aves y cerdos).

Las enzimas exógenas utilizadas en las formulaciones de alimentos para animales actúan sobre los PNA reduciendo la viscosidad en el intestino e incrementando la tasa de digestión, que actúa además disminuyendo la fermentación y la proliferación de microorganismos que compiten por los nutrientes. Se ha reportado la disminución de bacterias patógenas como *Clostridium perfringens* cuando se utilizan este tipo de enzimas. Actualmente en dietas de pollos de engorde se utilizan xilanasas y beta-glucanasas (Huyghebaert, 2011).

Ácidos orgánicos: el mecanismo de acción de los ácidos orgánicos está relacionado con la habilidad de estos de cambiar de forma disociada a forma asociada dependiendo del pH del medio. En forma disociada el ácido se difunde libremente a través de la membrana de los microorganismos hacia el citoplasma, una vez en el citoplasma inhibe enzimas relacionadas con los sistemas de transporte de nutrientes de la bacteria.

En pollos de engorde algunos productos como el ácido butírico incluido en la dieta de las aves disminuye la incidencia de enteritis necrótica subclínica causada por *C. perfringens*. Los ácidos orgánicos están ampliamente distribuidos en la naturaleza como constituyentes naturales de plantas y animales (Huyghebaert, 2011).

Probióticos: los probióticos son cultivos de microorganismos vivos que tienen efectos benéficos sobre el hospedero y evitan la proliferación de microorganismos patógenos en el intestino. Estos probióticos pueden ser microorganismos colonizadores como *Lactobacillus* spp., y *Enterococcus* spp., o no colonizadores

como *Bacillus* spp. y *Saccharomyces cerevisiae*. Dependiendo de la cepa del probiótico el modo de acción involucra la producción de metabolitos con efecto antimicrobiano (ácidos grasos orgánicos, H_2O_2 , entre otros). El grupo de probióticos mejor conocido es el grupo de bacterias ácido lácticas, las cuales son usadas en la dieta de animales para mejorar la eficiencia en la digestión y absorción de nutrientes (Huyghebaert, 2011) (Gaggia, 2010).

Prebióticos: los prebióticos se definen como ingredientes alimentarios no digeribles con efectos selectivos sobre la microbiota intestinal. El principal componente de los prebióticos son oligosacáridos compuestos principalmente de fructosa, galactosa y manosa con grado de polimeración entre 2 y 20 monosacáridos. El mecanismo de acción depende de la naturaleza del compuesto, por lo general tienen selectividad estimulando el crecimiento o actividad metabólica de ciertas especies microbianas como *Bifidobacteria* y *Lactobacillus* spp (Huyghebaert, 2011, (Gaggia, 2010).

Simbióticos: es la mezcla de probióticos y prebióticos, como aditivo alimentario en dietas para animales tienen efectos benéficos sobre el hospedero ya que promueven la implantación de microbiota benéfica en el tracto gastrointestinal y pueden ayudar a prevenir las enfermedades transmitidas por bacterias en animales (Gaggia, 2010).

Aceites etéricos: son constituyentes bioactivos o metabolitos secundarios de algunas plantas que pueden actuar como estimulantes de enzimas endógenas de la digestión, antioxidante, agente antimicrobiano o inmunomodulador. Es un tema que ha surgido recientemente, por lo que se conocen algunos efectos positivos en la producción animal que aún tienen que ser estudiados en profundidad. Entre estos aceites se conocen: *terpenoides*, *compuestos fenólicos*, *glicosidos*, y *alcaloides* (Huyghebaert, 2011).

Vacunas: actualmente se está promoviendo la investigación e inversión en el desarrollo de vacunas contra las diferentes enfermedades infecciosas en animales de producción de alimentos que den como resultado la disminución del uso de antimicrobianos (Yuanan Hu, 2016).

4. Sistemas de vigilancia y monitoreo de resistencia antimicrobiana

Según la OMS, la resistencia a los antimicrobianos (RAM), que se ha identificado en una cantidad cada vez mayor de agentes infecciosos, es una amenaza para la salud pública causa de gran preocupación a nivel internacional, los gobiernos

de todo el mundo están prestando especial atención a este problema que pone en peligro la medicina moderna, llegándose a afirmar que se encuentra en la era post-antibiótico, en la que infecciones comunes y lesiones menores pueden causar la muerte, esto lejos de ser una fantasía, es una posibilidad muy real para el siglo XXI (OMS, 2014).

Este problema surge, en parte, por el uso inadecuado y el abuso de los antimicrobianos, que genera una presión evolutiva selectiva que permite a las bacterias resistentes a los antimicrobianos, aumentar en número más rápidamente que las bacterias susceptibles y por lo tanto aumenta la probabilidad de que las personas se infecten por bacterias resistentes. Dado que el uso de antimicrobianos contribuye a la aparición de microorganismos resistentes, estos se deben utilizar con prudencia en medicina veterinaria y en medicina humana para retardar el desarrollo de resistencia, por esta razón se han realizado esfuerzos para promover un uso racional de antimicrobianos en los seres humanos así como en animales (FDA, 2012).

El uso juicioso significa que se deben adoptar estrategias que aseguren el uso adecuado o prudente de antimicrobianos de importancia médica en animales destinados a la producción de alimentos, en este sentido se recomienda utilizar antimicrobianos sólo si son necesarios para garantizar la salud de los animales; y la administración debe incluir la supervisión o la consulta con medicina veterinaria. Para el desarrollo e implementación de este tipo de estrategias se requiere un trabajo conjunto que involucre las autoridades en salud pública y sanidad animal, y los sistemas de producción, de tal forma que se proteja de la salud pública, mientras que se asegure la viabilidad de las estrategias implementadas y se tengan en cuenta las necesidades de salud de los animales (FDA, 2012).

Otras estrategias que se pueden implementar relacionadas con regulación incluyen: **i.** Prohibir el uso de antibióticos como promotores de crecimiento en animales para producción de alimento; **ii.** Exigir que los antimicrobianos sean administrados a los animales sólo cuando sean prescritos por un veterinario; y **iii.** Establecer que los antibióticos identificados como de importancia crítica en medicina humana según la OMS, especialmente fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera y cuarta generación, solamente sean utilizados en animales productores de alimentos cuando su uso esté plenamente justificado (OMS, 2011).

Adicionalmente, se deben implementar sistemas de vigilancia de resistencia antimicrobiana para monitorear la efectividad en la aplicación de estas medidas y para detectar brotes o aumento en el número de aislamientos de cepas resistentes. Estos sistemas de vigilancia de la resistencia deben ser armonizados, de esta forma la información obtenida proveniente de diferentes áreas, países y regiones puede ser fácilmente comparada y se constituye en una herramienta útil para reducir los impactos en salud pública (OMS, 2014). En esta sección se hará énfasis en la vigilancia de la resistencia antimicrobiana en bacterias zoonóticas y entéricas que pueden ser transmitidas a través de los alimentos de origen animal.

Un sistema integrado de vigilancia de la resistencia antimicrobiana en bacterias transmitidas por los alimentos debe incluir la toma de muestras coordinada en: *animales destinados al consumo, alimentos y seres humanos clínicamente enfermos*, para posteriormente realizar evaluación de las tendencias de resistencia antimicrobiana en toda la cadena de producción y suministro de alimentos usando métodos armonizados (AGISAR, 2013).

La información y los datos obtenidos de los sistemas de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en bacterias transmitidas por los alimentos tienen como propósito (AGISAR, 2013):

- Documentar los niveles de resistencia a los antibióticos en diferentes reservorios.
- Identificar las tendencias en tiempo y en lugar de la resistencia a los antimicrobianos.
- Describir la propagación de cepas bacterianas resistentes y los determinantes genéticos de la resistencia.
- Contribuir en la comprensión de la relación entre la resistencia a los antimicrobianos y el uso de agentes antimicrobianos.
- Identificar las intervenciones apropiadas para contener la aparición y propagación de bacterias resistentes y evaluar su eficacia.
- Desarrollar la investigación epidemiológica y microbiológica específica para los estudios de atribución de origen, e identificar los factores de riesgo y los desenlaces de las infecciones causadas por bacterias resistentes.
- Servir de insumo para el análisis de riesgos de resistencia antimicrobiana transmitida por los alimentos.
- Orientar, basados en la evidencia, las políticas y directrices para controlar el uso de antimicrobianos.
- Ofrecer educación sobre los riesgos actuales y emergentes.

A continuación se presentan los requisitos básicos para establecer el sistema de vigilancia (AGISAR, 2013):

- Una infraestructura de atención de salud que permita la recolección adecuada de especímenes clínicos y cultivos microbiológicos como parte del cuidado rutinario del paciente.
- Tener conocimiento de los patrones de consumo de alimentos y de la producción nacional para establecer el diseño de la muestra y priorizar los agentes patógenos y los sistemas de producción que serán monitoreados.
- Que el país cuente con la caracterización de microorganismo patógenos más frecuentemente asociados a ETA, ya que estos microorganismos sirven como marcadores para monitorear la resistencia antimicrobiana.
- Establecer las capacidades analíticas de los laboratorios nacionales de acuerdo a los protocolos internacionales que establecen las metodologías analíticas que deben ser utilizadas.
- Constituir las capacidades del sistema de salud pública para capturar, analizar y reportar los datos de vigilancia e identificar los roles específicos que desempeñarían cada una de las entidades involucradas.

Es importante la planificación, debido a que un programa de vigilancia debe ser sostenible en el tiempo para proporcionar los datos necesarios para establecer las tendencias de la resistencia antimicrobiana que permita la toma de decisiones en salud pública, por esto se recomienda realizar un cronograma a largo plazo de los sistemas de producción que serían muestreados cada año de acuerdo con la priorización que se realice a nivel nacional (teniendo en cuenta la generación de ingresos de los sistemas de producción, el consumo como principal fuente de proteína y la accesibilidad). La participación de los diferentes sectores y disciplinas técnico científicas es esencial para mantener los programas a largo plazo (AGISAR, 2013).

Un Sistema Integrado Nacional de Vigilancia de la Resistencia, tiene los siguientes componentes:

- Sistema Nacional de Monitoreo: está integrado por las diferentes autoridades sanitarias implicadas, que estarán articuladas para realizar la vigilancia a lo largo de toda la cadena de producción primaria y comercialización teniendo en cuenta los puntos críticos de control y muestreo. Adicionalmente, se deben incluir en los programas nacionales de monitoreo los productos importados.

- Investigación Epidemiológica: esta inicia cuando hay un brote o un aumento en el número de aislamientos resistentes. La investigación epidemiológica es realizada por las autoridades sanitarias y su objetivo es encontrar el origen de la resistencia y determinar el impacto en los sistemas de producción. Para poder realizar una investigación epidemiológica que arroje resultados es importante que se pueda realizar la trazabilidad desde el consumidor hacia atrás a lo largo de toda la cadena de producción.
- Estudios Específicos: se solicitan cuando se quiere resolver un problema en particular relacionado con resistencia antimicrobiana por ejemplo, problemas detectados durante la vigilancia, cuando se requiera llenar los vacíos de información o se identifiquen necesidades de investigación. Estos estudios pueden ser llevados a cabo por la academia o por entidades nacionales gubernamentales con la competencia y capacidad científica para realizarlos (entidades responsables de la evaluación de riesgos, gestión de riesgos e investigación).

A continuación, se presenta una tabla con los últimos aspectos que deben tenerse en cuenta cuando se está estableciendo un sistema de vigilancia integrado (AGISAR, 2013)

| ELEMENTOS DE UN SISTEMA INTEGRADO DE VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA | |
|---|--|
| Tipo de Muestras (selección de la población objeto de estudio) | <p>Humanos: determinar el tipo de muestra que se va a recolectar</p> <p>Animales: realizar la selección de los sistemas de producción que serán monitoreados y de acuerdo al microorganismo seleccionar las matrices. Seleccionar los puntos críticos en los que se tomarán las muestras.</p> <p>Producto final: se recomienda realizar el muestreo en los puntos de venta (exposición del consumidor)</p> |
| Selección del Microorganismo | <p>Se establecen unos criterios de selección que pueden incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La importancia del patógeno en medicina humana y veterinaria - La transmisibilidad de la cadena alimentaria a los humanos |

| | |
|---------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de determinantes genéticos que pueden ser compartidos - La capacidad que tenga el laboratorio para cultivar e identificar el microorganismo - Los principales agentes patógenos transmitidos por los alimentos - Microorganismos marcadores |
| Metodología de muestreo | <p>Se debe establecer claramente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fuente de la muestra - Información que se va a recolectar - Representatividad del muestreo - La frecuencia del muestreo - Tamaño de la muestra <p>Existen protocolos internacionales que pueden ser consultados y se pueden adaptar a las necesidades locales, de tal forma que los resultados obtenidos sean comparables con los de otros países.</p> |
| Metodologías Analíticas | <p>Establecer:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Métodos de cultivo bacterianos - Métodos de almacenamiento de los aislamientos - Métodos de identificación de los aislamientos - Pruebas estandarizada de susceptibilidad antimicrobiana y los controles de calidad - Antimicrobianos recomendados para la vigilancia |
| Análisis y reporte de los datos | <p>Describir el programa estadístico utilizado y la forma en la cual se realizó el análisis y el reporte de los datos.</p> <p>La forma en que se capturan, analizan y publican los datos es clave para la toma de decisiones informadas en salud pública.</p> |

Fuente: análisis equipo de trabajo ERIA y plaguicidas

5. Recomendaciones

5.2. Acciones Coordinadas

- Para hacer frente a la resistencia antimicrobiana, se debe establecer una estrategia y Plan de Acción Nacional Intersectorial. Se sugiere que esta estrategia esté coordinada por un Comité Directivo Intergubernamental, en el que se incluya la inocuidad alimentaria y promueva el uso racional de los antibióticos en todos los sectores. Esta estrategia requiere además la creación de un mecanismo formal de interacción entre el Ministerio de Salud y Protección Social, otros Ministerios pertinentes y las autoridades sanitarias para hacer frente a la resistencia a los antibióticos en la cadena alimentaria (OMS, 2011).
- Se debe generar una Política Nacional e Intersectorial de Uso Racional de Antibióticos. Es necesario articular los programas de vigilancia a resistencia antimicrobiana del INS, INVIMA, ICA y demás instituciones competentes, las

que deben proporcionar datos de referencia, con el fin de determinar la relación entre el uso de antimicrobianos y la prevalencia de microorganismos resistentes en humanos, animales, cultivos, productos alimenticios, ingredientes de preparación de concentrados para animales y aguas residuales entre otros, para implementar medidas de control tendientes a limitar la difusión de microorganismos con resistencia a la colistina asociada a la presencia del gen *mcr-1*.

5.3. Regulación

- Para lograr un equilibrio adecuado entre los beneficios y riesgos del uso de antibióticos, es necesario un marco regulatorio fuerte y estructurado a nivel nacional e internacional. Se requiere definir y controlar el uso de antibióticos en los animales con el apoyo de normas, directrices y recomendaciones.
- Debe solicitarse autorización antes de que cualquier medicamento veterinario pueda ser comercializado y utilizado. Las autoridades reguladoras nacionales desempeñan un papel importante en el establecimiento de los requisitos para la autorización de comercialización, establecer la especificación de las condiciones de utilización para apoyar el uso prudente de los antibióticos en los animales destinados al consumo:
 1. Se debe tener en cuenta el riesgo de que se genere resistencia antimicrobiana.
 2. Establecer límites máximos de residuo y periodos de retiro.
 3. Realizar recomendaciones para establecer un régimen de dosificación apropiado.
 4. Para mayor información se puede revisar la guía de la FDA para el registro de nuevos medicamentos veterinarios para animales en sistemas de producción, con respecto a la resistencia a los antimicrobianos:
<http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/ucm052524.pdf>
- Para que un antimicrobiano obtenga una autorización de comercialización se debe realizar una evaluación del riesgo beneficio que sea concluyente, y que haya determinado un nivel aceptable de riesgo, habiendo tomado en consideración tanto la resistencia bacteriana (o determinantes de resistencia) como la relevancia en salud pública y la salud y bienestar animal.

- La regulación en la utilización de antibióticos en animales de producción pecuaria es una parte importante de contención de la resistencia. Se sugiere que las autoridades consideren, entre otros:
 1. Debido a que se ha demostrado que el uso de antimicrobianos como promotores del crecimiento genera riesgos para la salud humana, todos los antibióticos promotores del crecimiento han sido retirados en la Unión Europea desde 2006. Se recomienda prohibir la utilización de antimicrobianos como promotores del crecimiento, ya que esta medida reducirá el riesgo para la salud humana sin generar impactos negativos en la salud animal o en la economía de los sistemas de producción (OMS, 2011).
 2. Que los antimicrobianos sean administrados a los animales sólo cuando sean formulados por un médico veterinario.
 3. Que los antimicrobianos identificados como de importancia crítica en medicina humana según la OMS, sean utilizados en animales de producción solamente cuando su uso esté justificado.
- En el ámbito de registro y seguimiento, como prioridad inmediata, el uso de las mismas clases de antibióticos, como la colistina, empleados en medicina humana y en la producción animal, debería ser revisados por parte de la autoridad sanitaria correspondiente y evaluar su restricción, iniciando una búsqueda y vigilancia intensiva de este mecanismo de resistencia en la cadena de producción pecuaria.
- Se deben revisar todos los medicamentos veterinarios de administración oral que contengan colistina sola o en combinación con otros compuestos, y recomendar variaciones en los términos de la autorización del uso y comercialización, por ejemplo, que la indicación de uso se restrinja a infecciones entéricas causada por *E. coli* no entero invasiva sensible a colistina y que la enfermedad sea diagnosticada antes de iniciar el tratamiento metafiláctico.

5.4. Uso en sistemas de producción pecuario

- En las distintas etapas de producción de alimentos, cultivos y animales con destino a la producción de alimentos que hacen parte de los diferentes sectores pecuarios y agrícolas que utilizan agentes antimicrobianos se deben buscar mecanismos de prevención de factores de riesgo que conllevan a la difusión

de la resistencia y se deben implementar programas con el fin de reducir la presencia de microorganismos resistentes a los antimicrobianos.

- Debido a su importancia, los antimicrobianos deben usarse sólo con fines terapéuticos y tan poco como sea posible. Es necesario que las autoridades sanitarias competentes promuevan la práctica de medicina veterinaria preventiva y el uso prudente de los antimicrobianos en colaboración con el sector privado y todos los interesados, algunas recomendaciones son:
 1. Reducir la necesidad de utilizar antibióticos en la producción mediante la mejora de la salud animal a través de medidas de bioseguridad, prevención de enfermedades (incluyendo la introducción de vacunas eficaces), y las buenas prácticas de higiene y de gestión (OMS, 2011).
 2. Los antibióticos sólo deben utilizarse terapéuticamente, y el uso debe basarse en los resultados de la vigilancia de la resistencia (cultivos microbianos y las pruebas de sensibilidad a los antibióticos), así como en la experiencia clínica.
 3. Los antibióticos de espectro reducido deben ser la primera elección cuando se justifica la terapia con antibióticos.
- Se sugiere la elaboración de directrices nacionales sobre el uso adecuado de antibióticos en animales de producción pecuaria, con un enfoque multidisciplinario. Tales directrices deben incluir los antibióticos categorizados como de importancia crítica para la medicina humana. Las autoridades también deben proporcionar capacitación en la implementación de las directrices.
- Establecer directrices sobre el uso prudente y adecuado de los antibióticos para diferentes tipos de animales en los sistemas de producción pecuarios, incluidas las indicaciones en el tipo de medicamento de primera, segunda y tercera línea para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas, en colaboración con las sociedades veterinarias.

5.5. En el ámbito hospitalario

- En el ámbito hospitalario se requiere implementar y fortalecer las medidas de prevención y control de infecciones, mejorar las condiciones de higiene de los centros de atención, promover el uso prudente de antibióticos y fortalecer los programas de control de infecciones. Los casos índice deben ser detectados a tiempo para así implementar las medidas de control apropiadas y evitar

brotos hospitalarios por infecciones para las que habrán pocas o posiblemente ninguna opción de tratamiento antibiótico.

- Es necesario realizar estudios exhaustivos para determinar la prevalencia del gen *mcr-1* en enterobacterias y bacterias *Gram* negativas en pacientes intrahospitalarios y provenientes de la comunidad con el objetivo de determinar los factores de riesgo de infección y la evolución clínica.
- Los hospitales deben concientizarse de esta nueva amenaza para los pacientes y estar preparados. Se debe promover la detección de bacterias resistentes a colistina y desarrollar metodologías confiables para determinar la sensibilidad, como por ejemplo la técnica de dilución en agar. Una determinación precisa de la sensibilidad a polimixinas debe ser realizada al menos en todos los aislamientos de enterobacterias productoras de carbapenemasas y en todas las enterobacterias que se sabe producen infecciones nosocomiales (*K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp.).
- Una vez se detectan bacterias positivas para *mcr-1* se podría considerar la necesidad de aislamiento en los portadores o infectados. Sin embargo, los pacientes portadores de aislamientos con el gen *mcr-1* en asociación con carbapenemasas, deben tener un aislamiento estricto sin importar la especie bacteriana. Mientras se conocen los resultados de otros estudios clínicos, se sugiere no aislar pacientes portadores de *E. coli mcr-1* positivo, pero si aislar a los portadores de *K. pneumoniae* y *Enterobacter mcr-1* positivos. Esta recomendación obedece a que *E. coli* no es responsable de infecciones nosocomiales. En los casos en que se considere necesario se debe aislar el paciente sin esperar la confirmación por el laboratorio de referencia (Nordmann y Poirel, 2016)

5.6. Laboratorios

- No se puede subestimar el efecto de la resistencia móvil a colistina en la salud pública, esto debido a que en el momento no hay disponibles nuevos agentes antimicrobianos eficaces contra bacterias *Gram*-negativas resistentes, por lo tanto es imperativo realizar estudios epidemiológicos y moleculares para vigilar la distribución y difusión de *mcr-1* entre bacterias *Gram*negativas, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria y reevaluar el uso de polimixinas en animales (Skov y Monnet, 2016).

- Los laboratorios de microbiología clínicos deben aumentar la realización de pruebas de sensibilidad a colistina, especialmente en casos de infección por bacterias *Gram* negativas *mcr-1*, en pacientes que hayan recibido o estén recibiendo colistina y en pacientes con antecedente reciente de hospitalización en países donde se haya reportado presencia del gen *mcr-1*. Se debe tener en cuenta que la técnica con disco de difusión no es una prueba confiable para determinar sensibilidad a colistina, la cual debe ser evaluada por un método que determine la concentración inhibitoria mínima MIC, para más información se puede consultar el siguiente link:
http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_6.0_Breakpoint_table.pdf.
- El Grupo de Microbiología del INS informa a todos los laboratorios de salud pública departamentales - LSPD y secretarías departamentales de salud - SDS, que ante esta emergencia las directrices para el envío de aislamientos son: Enviar todos los aislamientos de bacterias *Gram* negativas según los siguientes criterios:
 1. Cualquier Enterobacteria con resistencia adquirida a colistina (CIM colistina > 2 µg/mL).
 2. *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* spp., y *Acinetobacter* spp., con CIM a colistina ≥ 4 µg/mL.

No enviar los aislamientos con resistencia intrínseca a colistina: *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp., *Serratia marcescens* y *Burkholderia cepacia complex*.

5.7. Sistemas de Vigilancia

- Para realizar el seguimiento en la evolución y tendencia de la resistencia antimicrobiana que permita una acción correctiva apropiada y oportuna y la evaluación de las intervenciones, es necesario el establecimiento de un sistema de vigilancia que incluya el uso de antibióticos en humanos y en animales de producción pecuaria, así como la vigilancia integrada y armonizada para monitorizar la resistencia antimicrobiana en bacterias zoonóticas priorizadas en los diferentes sistemas de producción pecuaria (OMS, 2011).
- La contaminación bacteriana tiene múltiples puntos de entrada en la cadena alimentaria. Para iniciar programas de vigilancia, se recomienda tomar muestras de las carnes en los puntos de venta, esta es la segunda prioridad

para realizar el monitoreo, dado que el producto final representa la principal vía de exposición humana. Los tipos de muestras que se prioricen para incluir en los programas de vigilancia deben reflejar los patrones de consumo de la población y la producción regional. Los microorganismo patógenos que se incluyan en los planes van a depender del sistema de producción, sin embargo; se recomienda incluir *Salmonella*, *E. coli* y *Campylobacter* (OMS, 2011).

- Se recomienda que los muestreos en animales se tomen en la granja, si esto no es posible se pueden recolectar las muestras para aislamiento y detección de resistencia antimicrobiana de los animales sanos en las plantas de beneficio.
- Es importante promover planes de vigilancia integrada en producción primaria, procesamiento y comercialización teniendo en cuenta puntos de control de la siguiente manera:

Producción primaria: el ICA de acuerdo con sus planes de monitoreo y diagnóstico veterinario debe realizar vigilancia de la presencia de bacterias resistentes a colistina (*E.coli* y *Salmonella*) que presenten el gen *mcr-1* en muestras biológicas de animales en producción de carne. Adicionalmente es adecuado realizar monitoreo de residualidad de colistina en muestras de materia fecal con el fin de determinar si el antimicrobiano es utilizado como promotor de crecimiento.

Se recomienda inicialmente la vigilancia en la cadena de pollo de engorde y carne de cerdo al ser los sistemas productivos que aparentemente presentan mayor uso de antimicrobianos con fines de eficiencia productiva y no en tratamientos clínicos. Se puede realizar el monitoreo dependiendo del tipo de sistema productivo de la siguiente manera:

1. En los cerdos de engorde en las diferentes etapas de producción primaria, es decir en las cerdas reproductoras y lechones recién nacidos, cerdos de levante y cerdos en preceba y ceba.
2. En pollos de engorde en las diferentes etapas de producción primaria ya sea en la granja de abuelas reproductoras y en la granja de pollos de engorde.

Plantas de beneficio y canales de comercialización: El INVIMA o la Secretarías Distritales o Departamentales de Salud, de acuerdo a sus competencias y planes de vigilancia en plantas de beneficio y canales de comercialización debe realizar monitoreo de: canales, piezas y/o cortes musculares, vísceras y

fluidos corporales de los animales para determinar la presencia de bacterias resistentes a colistina (*E.coli* y *Salmonella*) que presenten el gen *mcr-1* y residualidad de colistina Se recomienda el monitoreo en las diferentes fases de procesamiento de la siguiente manera:

1. Procesamiento primario (sacrificio)
 2. Procesamiento secundario (eviscerado y desposte)
 3. Distribución (transporte a los puntos de venta, empaque)
 4. Consumo (Productos finales para el consumo de carne de pollo y cerdo)
- Para la vigilancia de resistencia antimicrobiana en general, cuando los recursos son limitados, una prioridad es monitorear aislamientos humanos. Se sugiere incluir todos los aislamientos de:
 1. *Salmonella* de sangre y materia fecal
 2. *Campylobacter* de sangre y materia fecal
 3. *E. coli* de sangre y orina

5.8. Necesidades de Investigación

- En la mayoría de países, incluyendo Colombia los datos epidemiológicos sobre resistencia antimicrobiana, desde una perspectiva de inocuidad alimentaria son escasos o inexistentes Además, hay poca información disponible sobre el uso de antibióticos en los sistemas de producción pecuarios. Estos son los principales obstáculos para el seguimiento de la eficacia de las políticas, en particular los de la prohibición del uso de antibióticos como promotores del crecimiento y la restricción del uso de antibióticos de acuerdo con los principios de uso prudente y adecuado. Se requiere generar información:
 1. Más y mejores datos nacionales sobre la aparición de resistencia a los antimicrobianos en las bacterias relevantes de animales productores de alimentos, productos alimenticios y las personas.
 2. Datos sobre el uso de varios tipos de antimicrobianos en diferentes tipos de animales de producción.
- Se sugiere que las autoridades nacionales, en colaboración con el sector privado, financien estudios que proporcionen datos comparables sobre la resistencia antimicrobiana, los cuales serán utilizados entre otras para realizar evaluación y análisis de riesgos. También se requiere apoyo para fortalecer la investigación en los mecanismos de generación y propagación de la

resistencia antimicrobiana, el desarrollo de nuevos antibióticos y enfoques alternativos a la terapia con antibióticos.

6. Referencias

- AGISAR. Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance Guidance from a WHO Advisory Group. Ginebra: World Health Organization; 2013.
- Arcilla MS, van Hattem JM, Matamoros S, Melles DC, Penders J, de Jong MD, et al. Dissemination of the *mcr-1* colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(2):147-9.
- Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin methanesulfonate is an inactive pro-drug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1953-58.
- Bengoechea JA, Skurnik M. Temperature-regulated efflux pump/potassium antiporter system mediates resistance to cationic antimicrobial peptides in *Yersinia*. *Mol Microbiol* 2000; 37:67-80.
- Callens B, Persoons D, Maes D, Laanen M, Postma M, Boyen F, Haesebrouck F, Butaye P, Catry B, Dewulf J. Prophylactic and metaphylactic antimicrobial use in Belgian fattening pig herds. *Prev Vet Med*. 2012; 106(1):53-62.
- Cannatelli A, Santos-Lopez A, Giani T, Gonzalez-Zorn B, Rossolini GM. Polymyxin resistance caused by *mgrB* inactivation is not associated with significant biological cost in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(5):2898-900.
- Catry B, Cavaleri M, Baptiste K, Grave K, Grein K, Holm A, Jukes H, Liebana E, Lopez Navas A, Mackay D, Magiorakos AP, Moreno Romo MA, Moulin G, Muñoz Madero C, Matias Ferreira Pomba MC, Powell M, Pyörälä S, Rantala M,

Ružauskas M, Sanders P, Teale C¹⁴, Threlfall EJ, Törneke K, van Duijkeren E, Torren Edo J. Use of colistin-containing products within the European Union and European Economic Area (EU/EEA): development of resistance in animals and possible impact on human and animal health. *Int J Antimicrob Agents*. 2015; 46(3):297-306.

Durante-Mangoni E, Signoriello G, Andini R, Mattei A, De Cristoforo M, Murino P, Bassetti M, Malacarne P, Petrosillo N, Galdieri N, Mocavero P, Corcione A, Viscoli C, Zarrilli R, Gallo C, Utili R. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(3):349-58.

European Medicines Agency (EMA). Advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals (colistin) following the recent discovery of the first mobile colistin resistance gene (*mcr-1*). London: European Medicines Agency, 2016. EMA/103285/2016.

European Medicines Agency (EMA). Use of colistin products in animals within the European Union: development of resistance and possible impact on human and animal health. London: European Medicines Agency, 2013. EMA/755938/2012.

European Medicines Agency (EMA). Opinion following an Article 351 referral for veterinary medicinal formulations containing colistin at 2 000 000 IU per ml and intended for administration in drinking water to food producing species. London: European Medicines Agency; 2010. EMA/189829/2010.

Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:1333-41.

Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: The Judicious Use of Medically Important Antimicrobial Drugs in Food-Producing Animals. Rockville: Food and Drug Administration - Center for Veterinary Medicine; 2012. Guidance # 209.

Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09). *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(9):2070-4

Gaggia F, Mattarelli P, Biavati B. Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production. *International Journal of Food Microbiology*. 2010; 141:15-28.

Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, Vishnepolsky M, Weintrob A, Wortmann G. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin

- (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:1724-1728.
- Hu Y, Cheng H. Health risk from veterinary antimicrobial use in China's food animal production and its reduction. *Environmental Pollution*. 2016.
- Huyghebaert G, Ducatelle R, Van Immerseel F. An update on alternatives to antimicrobial growth promoters for broilers. *The Veterinary Journal*. 2011; 187(2):182-8.
- Instituto Colombiano Agropecuario (ICA). Productos medicamentos veterinarios con reg ICA vigente a abril 2016. Bogotá. D.C.: Direccion Técnica de Inocuidad e Insumos Veterinarios del ICA; 2016. Consultado 2 Junio 2016. Disponible en: [http://www.ica.gov.co/Areas/Pecuaría/Servicios/Regulacion-y-Control-de-Medicamentos-Veterinarios/Medicamentos/MEDICAMENTOS-VET-ABRIL-2016-WEB\(1\).aspx](http://www.ica.gov.co/Areas/Pecuaría/Servicios/Regulacion-y-Control-de-Medicamentos-Veterinarios/Medicamentos/MEDICAMENTOS-VET-ABRIL-2016-WEB(1).aspx)
- Landman D, Georgescu C, Martin DA, Quale J. Polymyxins revisited. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21:449-65.
- Lewis JR, Lewis SA. Colistin interactions with the mammalian urothelium. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004; 286:C913-C922.
- Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K. Stability of colistin and colistin methanesulfonate in aqueous media and plasma as determined by high-performance liquid chromatography. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47(4):1364-70.
- Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Smeaton TC, Coulthard K. Pharmacokinetics of colistin methanesulphonate and colistin in rats following an intravenous dose of colistin methanesulphonate. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 837-40.
- Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2005; 25(1):11-25.
- Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, Paterson DL. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2006; 6(9):589-601.
- Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, Doi Y, Tian G, Dong B, Huang X, Yu LF, Gu D, Ren H, Chen X, Lv L, He D, Zhou H, Liang Z, Liu JH, Shen J. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16(2):161-8.
- Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev*. 2002; 15(2):194-222.
- Moore JN, Barton MH. Treatment of endotoxemia. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2003; 19:681-95.

- Moskowitz SM, Brannon MK, Dasgupta N, Pier M, Sgambati N, Miller AK, Selgrade SE, Miller SI, Denton M, Conway SP, Johansen HK, Høiby N. PmrB mutations promote polymyxin resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from colistin-treated cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(2):1019-30.
- Moreno M. Survey of quantitative antimicrobial consumption in two different pig finishing systems. *Vet Rec* 2012; 171:325.
- Nation R, Li J. Colistin in the 21st century. *Curr Opin Infect Dis.* 2009; 22:535-543.
- Nordmann P, Poirel L. Plasmid-mediated colistin resistance: an additional antibiotic resistance menace. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(5):398-400.
- Olaitan AO, Thongmalayvong B, Akkavong K, Somphavong S, Paboriboune P, Khounsy S, Morand S, Rolain JM. Clonal transmission of a colistin-resistant *Escherichia coli* from a domesticated pig to a human in Laos. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(12):3402-4.
- Olaitan AO, Morand S, Rolain JM. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. *Front Microbiol.* 2014; 26:5:643
- Oliver A, Cantón R, Campo P, Baquero F, Blázquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science.* 2000; 288(5469): 1251-1254.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Antimicrobial resistance global report on surveillance. Ginebra: World Health Organization; 2014.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Tackling antibiotic resistance from a food safety perspective in Europe. Copenhagen: World Health Organization - Regional Office for Europe; 2011.
- Pardon B, Catry B, Dewulf J, Persoons D, Hostens M, De Bleecker K, Deprez P. Prospective study on quantitative and qualitative antimicrobial and anti-inflammatory drug use in white veal calves. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(4):1027-38
- Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, Pompliano DL. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2007; 6(1):29-40.
- Rhouma M, Beaudry F, Letellier A. Resistance to colistin: what is the fate for this antibiotic in pig production?. *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 6.
- Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, Kallen A, Limbago B, Fridkin S; National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the national healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013; 34(1):1-14.

Skov RL, Monnet DL. Plasmid-mediated colistin resistance (mcr-1 gene): three months later, the story unfolds. *Euro Surveill.* 2016;21 (9).

Teillant y Laxminarayan. Economics of Antibiotic Use in U.S. Swine and Poultry Production. *The magazine of food, farm, and resource issues.* 2015;30(1):1-11.

The European Commission. Amending Regulation (EC) No 1950/2006 establishing, in accordance with Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to veterinary medicinal products, a list of substances essential for the treatment of equidae. Bruselas: Official Journal of the European Union; 2013. Commission Regulation (EU) No 122/2013.

Timmerman T, Dewulf J, Catry B, Feyen B, Opsomer G, de Kruif A, Maes D. Quantification and evaluation of antimicrobial drug use in group treatments for fattening pigs in Belgium. *Prev Vet Med.* 2006; 74(4):251-63.

U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Annual Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed in 2012 for Use in Food-Producing Animals. 2014. Disponible en:

<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/CVMUpdates/ucm416974.htm>.

Waterer GW, Wunderink RG. Increasing threat of Gram-negative bacteria. *Crit Care Med* 2001; 29:N75-81.

Webb HE, Granier SA, Marault M, Millemann Y, den Bakker HC, Nightingale KK, Bugarel M, Ison SA, Scott HM, Loneragan GH. Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(2):144-5.



www.ins.gov.co



Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública
Grupo de Evaluación de Riesgos (ERIA) y Plaguicidas

ISSN: 2422-0965

Bogotá D. C. Colombia
PBX: (57+1) 220 77 00 ext. 1333

Línea Gratuita Nacional 01 8000 113 400
contactenos@ins.gov.co