

Epidemiologia dels bacteris (de alguns bacteris) resistents a multiples antibòtics

Dra. M. Angeles Domínguez
Servei de Microbiología
Hospital Universitari de Bellvitge
Universitat de Barcelona



Index

Conceptes generals

- Antibòtics betalactàmics
- Fenotipus i genotipus
- Mecanismes de resistència als antibòtics
- Definicions MDR, XDR i PDR

Resistència antibòtica en Enterobacteris

- *E. coli*
- *K. pneumoniae*

Resistència antibòtica en *P. aeruginosa*

Resistència antibòtica en *S. aureus*



Antibiòtics betalactàmics

Antimicrobial category	Antimicrobial agent	Antimicrobial category	Antimicrobial agent
Penicillins	Ampicillin	Non-extended spectrum cephalosporins; 1st and 2nd generation cephalosporins	Cefazolin
Penicillins + β -lactamase inhibitors	Amoxicillin-clavulanic acid		Cefuroxime
	Ampicillin-sulbactam		
Antipseudomonal penicillins + β -lactamase inhibitors	Ticarcillin-clavulanic acid	Extended-spectrum cephalosporins; 3rd and 4th generation cephalosporins	Cefotaxime or ceftriaxone
	Piperacillin-tazobactam		Ceftazidime
Cephamycins	Cefoxitin		Cefepime
	Cefotetan	Monobactams	Aztreonam
		Carbapenems	Ertapenem
			Imipenem
			Meropenem
			Doripenem



Fenotipus vs Genotipus

Proves fenotípiques
d'identificació

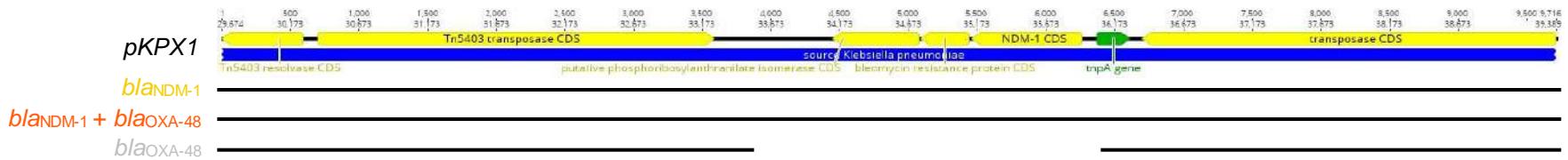
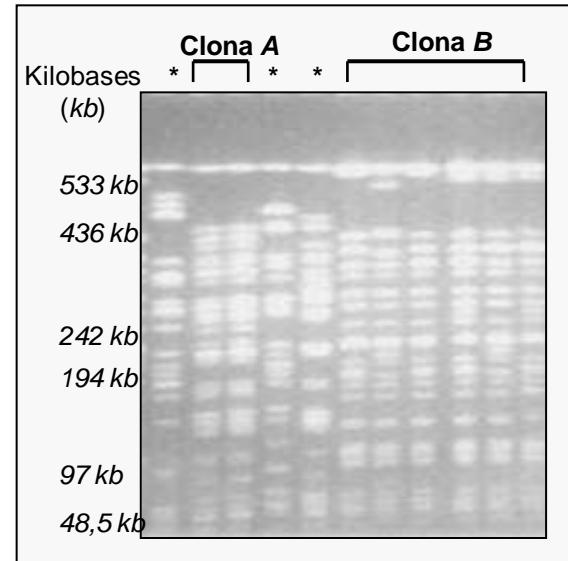
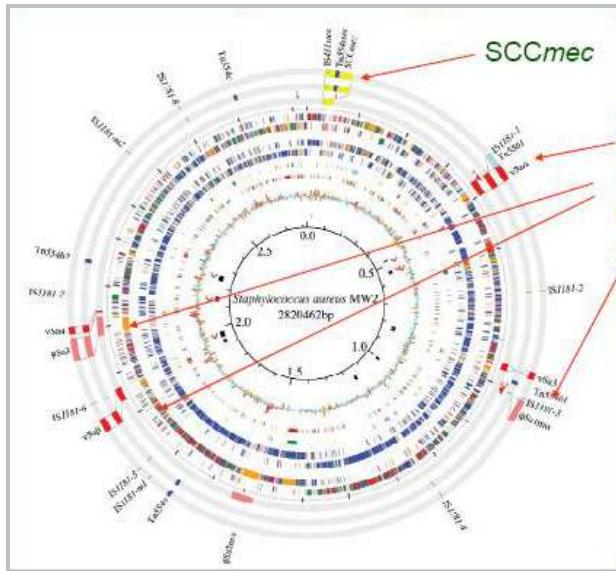


Proves fenotípiques de
sensibilitat antibiòtica



Fenotipus vs Genotipus

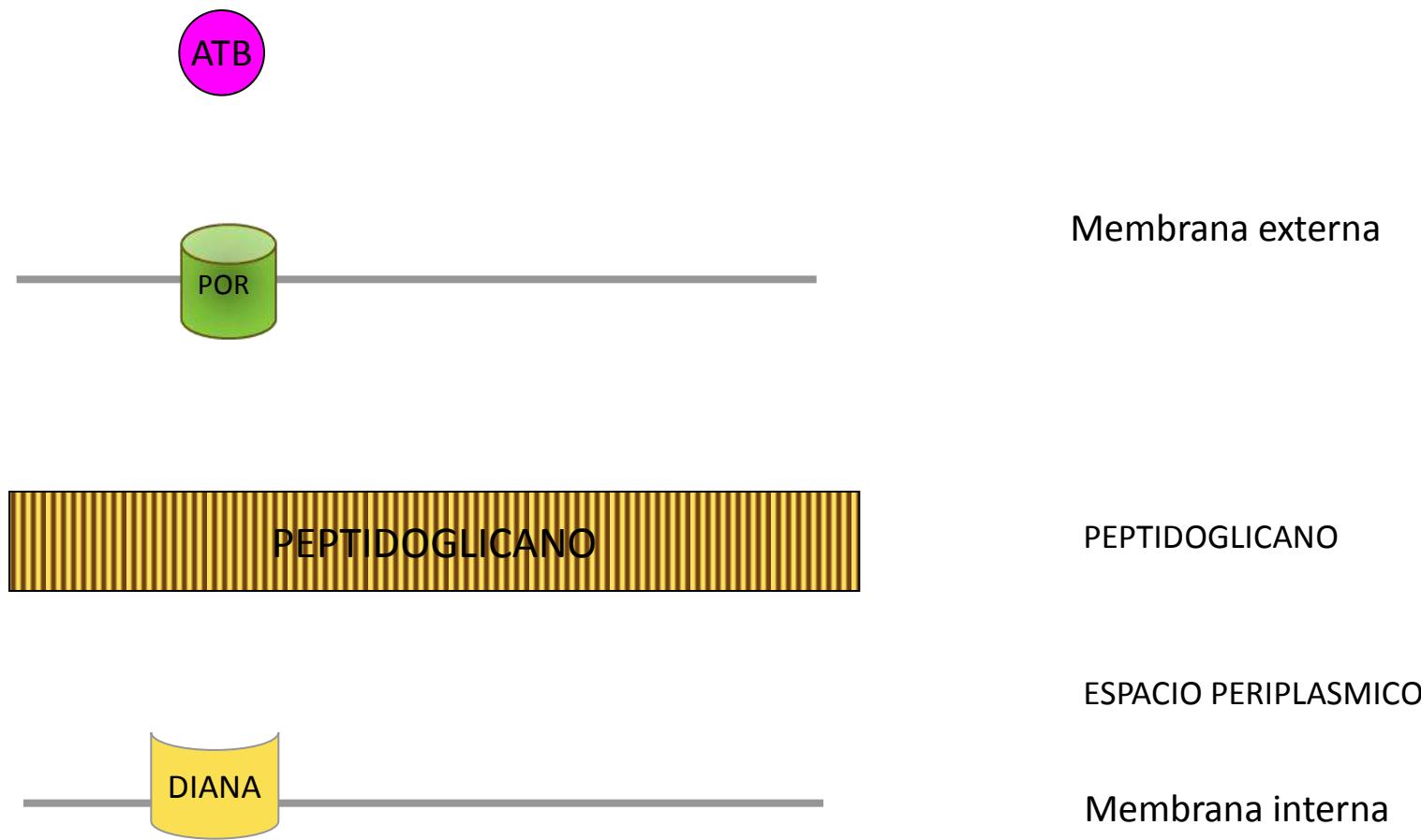
Proves genotípiques
basades en l'analisi dels
àcids nucleics dels bacteris



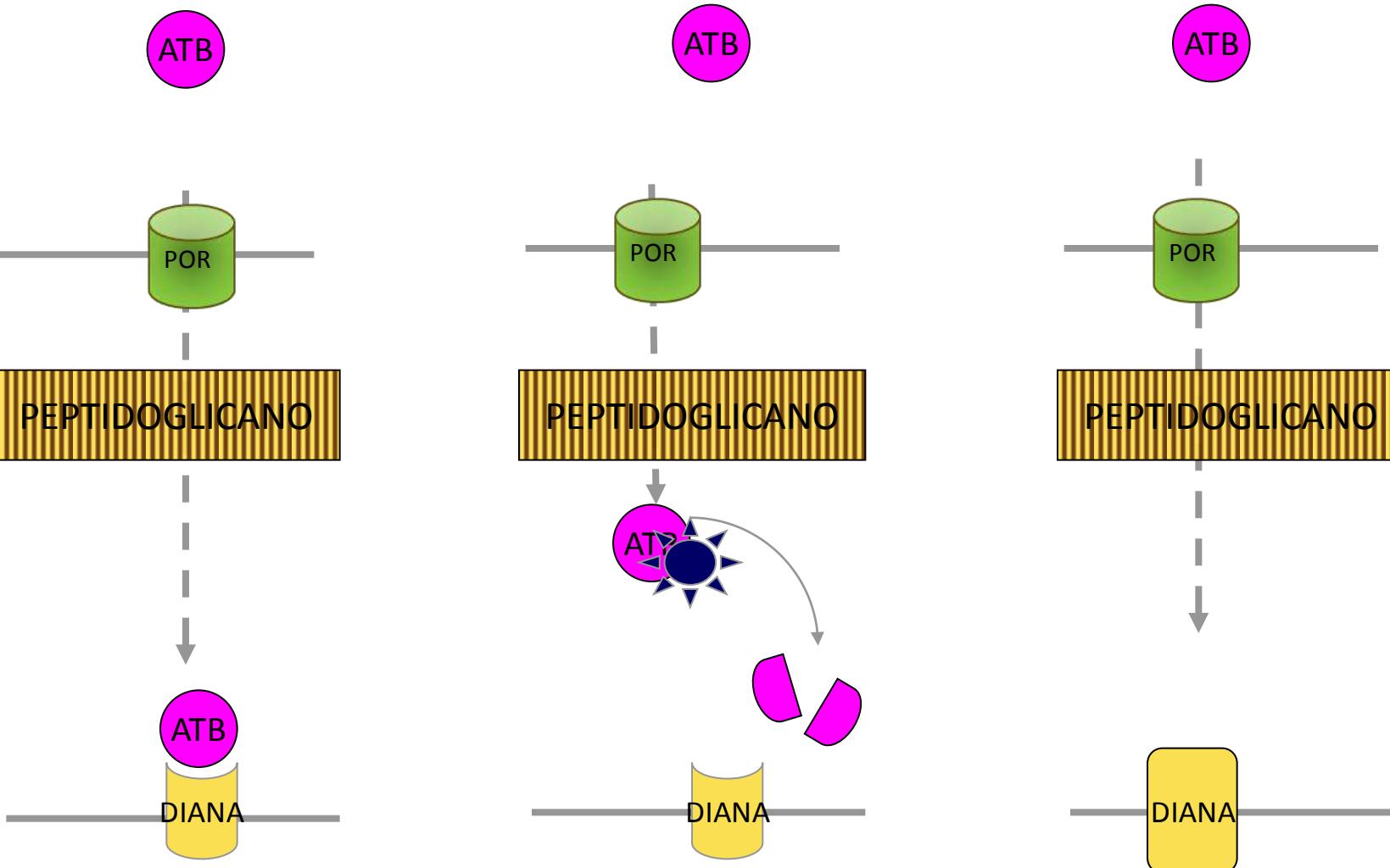
Mecanismes d'acció i de resistència antibòtica



Mecanismo de acción de los antibióticos



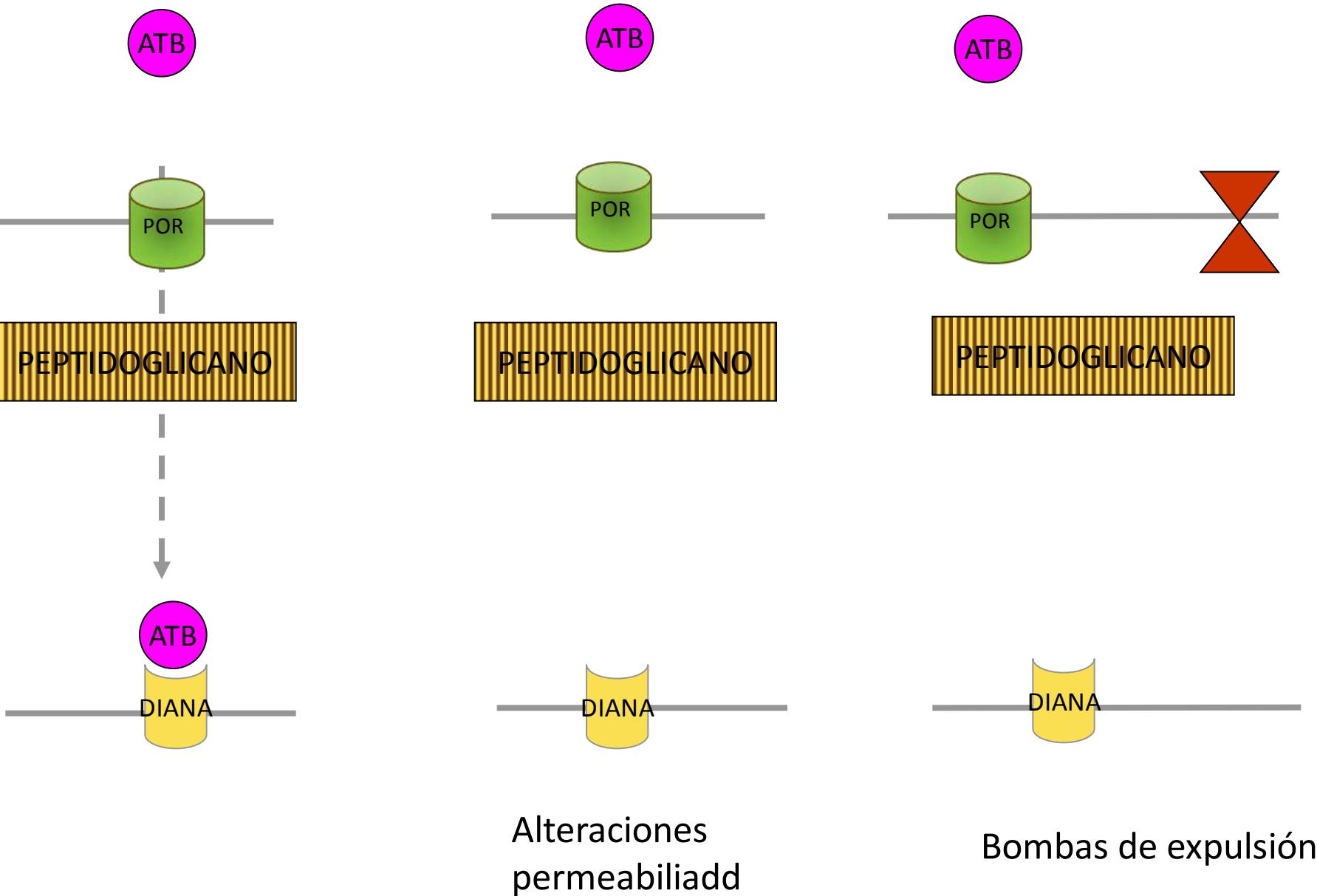
Mecanismos de resistencia a los antibióticos



Inactivación enzimática
(betalactamasas)

Modificación de la diana
(MRSA)

Mecanismos de resistencia a los antibióticos



Definicions de multiresistència, resistència estesa i panresistència

ORIGINAL ARTICLE

BACTERIOLOGY

Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance

A.-P. Magiorakos¹, A. Srinivasan², R. B. Carey², Y. Carmeli³, M. E. Falagas^{4,5}, C. G. Giske⁶, S. Harbarth⁷, J. F. Hindler⁸, G. Kahlmeter⁹, B. Olsson-Liljequist¹⁰, D. L. Paterson¹¹, L. B. Rice¹², J. Stelling¹³, M. J. Struelens¹, A. Vatopoulos¹⁴, J. T. Weber² and D. L. Monnet¹

Clin Microbiol Infect 2012; **18**: 268–281

Definicions de multiresistència, resistència estesa i panresistència

En Enterobacteris es valoren 17 famílies d'ATBs:

carbapenems, penicil·lines, penicil·lines+ inhibidors, penicil·lines antipseudomoniques + inhibidors cefalosporines 1G i 2G, 3G i 4G, cefamicines, cefalosporines anti SARM, monobactams, quinolones, aminoglucosits, polimixines, Fosfomicina, Cloranfenicol, Cotrimoxazol, tetraciclins, Tigeciclina

En Pseudomonas spp es valoren 8 famílies d'ATBs:

carbapenems, penicil·lines, cefalosporines, monobactams, quinolones, aminoglucòsids, polimixines i Fosfomicina

MDR: Resistència a un o mes ATB en tres o mes famílies d'ATBs

XDR: Resistència a un o mes ATB en totes les famílies d'ATBs excepte en una o dos famílies.

PDR: Resistència a tots els ATB en totes les famílies d'ATBs

RESISTÈNCIA ANTIBIÒTICA EN

ENTEROBACTERIS



Mecanismes de resistència als antibòtics

Mecanisme

Incidència

Modificació de la diana

Alteracions en les PBPs (cromosòmic)

+

Producció de enzims modificant

Betalactamases (cromosòmic/plasmídic)

+++

Alteracions en la permeabilitat

Represió o inactivació de porines (cromosòmic)

+

Bombes d'expulsió activa

Sobreexpressió de bombes (cromosòmic/plasmídic)

+

Betalactamases

Resistència als antibiòtics betalactàmics:

Penicil·lines i/o

Cefalosporines i/o

Monobactams i/o

Carbapenems



Clasificació de betalactamases

Grup Funcional	Classe Molecular	Substrate	Inhibició					Enzims representatives
			AC	EDTABOR	OXA	Codificació		
1	C	Am Cef 1G,2G	-	-	+/-	+	crom/plas	AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1 GC1, CMY-37, DHA
1e	C	Am Cef 1G,2G ,3G	-	-	+/-	+	plas	
2a	A	Pen	+	-	-	-	plas	PC1 (GP)
2b	A	Pen+Cef1G	+	-	-	-	plas/crom	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Pen,ExCef +Mon	+	-	-	-	plas	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	A	Pen	-	-	-	-	plas	(IRT) TEM-30, SHV-10
2ber	A	ExCef+Mon	-	-	-	-	plas	(IRT) TEM-50
2c	A	Pen	+	-	-	-	plas	PSE-1, CARB-3
2ce	A	Pen,Cef 4G	+	-	-	-	plas	RTG-4
2d	D	Clox, Cef 4G	+/-	-	-	-	plas	OXA-1, OXA-10
2de	D	ExCef	+/-	-	-	-	plas	OXA-11, OXA-15
2df	D	Carb	+/-	-	-	-	plas	OXA-23, OXA-48, OXA 151
2e	A	ExCef	+	-	+	-	plas	CepA
2f	A	Carb	+/-	-	+	-	plas	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	B(1)	Carb	-	+	-	-	crom/plas	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1 ,NDM L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
	B(3)							
3b	B(2)	Carb	-	+	-	-	crom/plas	
4		Pen	-	Var		crom		Penicil.linasa de <i>B.cepacea</i>

AC: Ácid clavulànic; EDTA: Ac Ethylenediaminetetraacetic BOR: Ac borònic; OXA: Oxacilina; crom: cromosòmic; plas: plasmídic; Am: Aminopenicilines; Pen: Penicilsines; Cef: Cefalosporines; Mon: Monobactams; Carb: Carbapenems

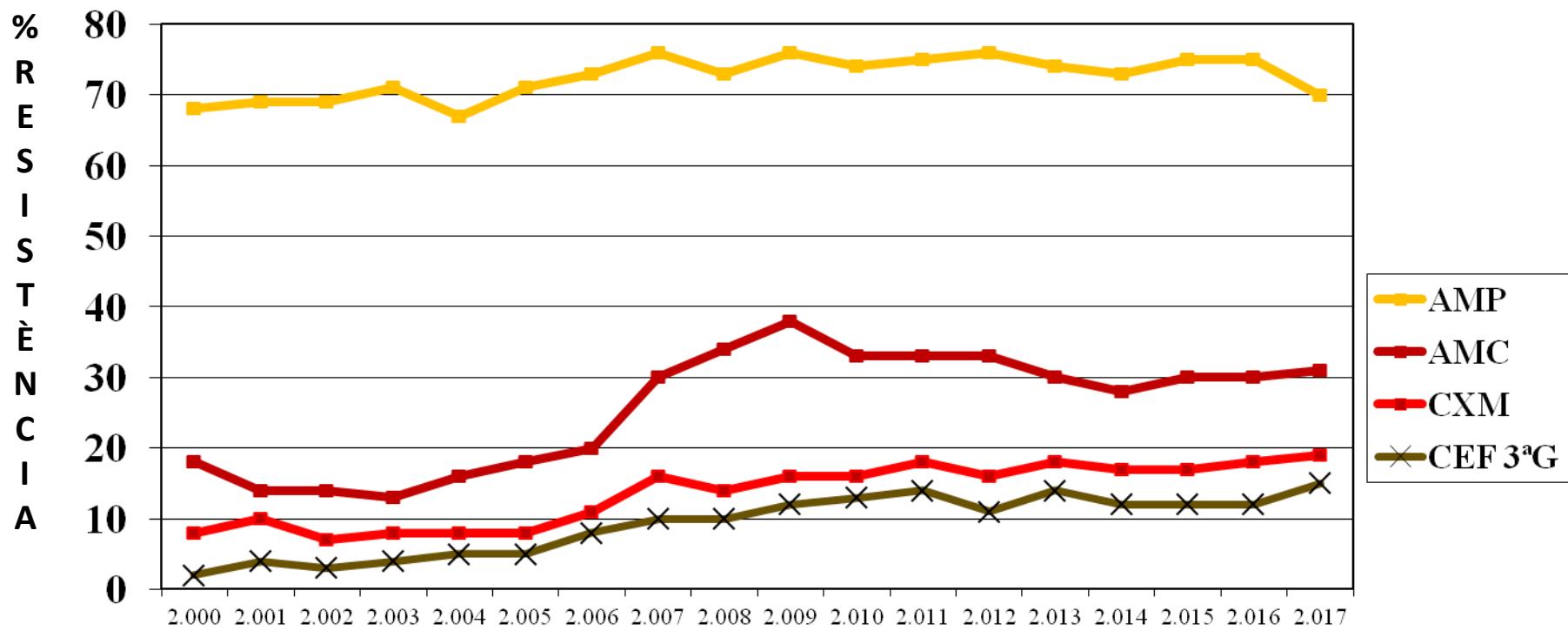
RESISTÈNCIA ANTIBIÒTICA EN

Escherichia coli



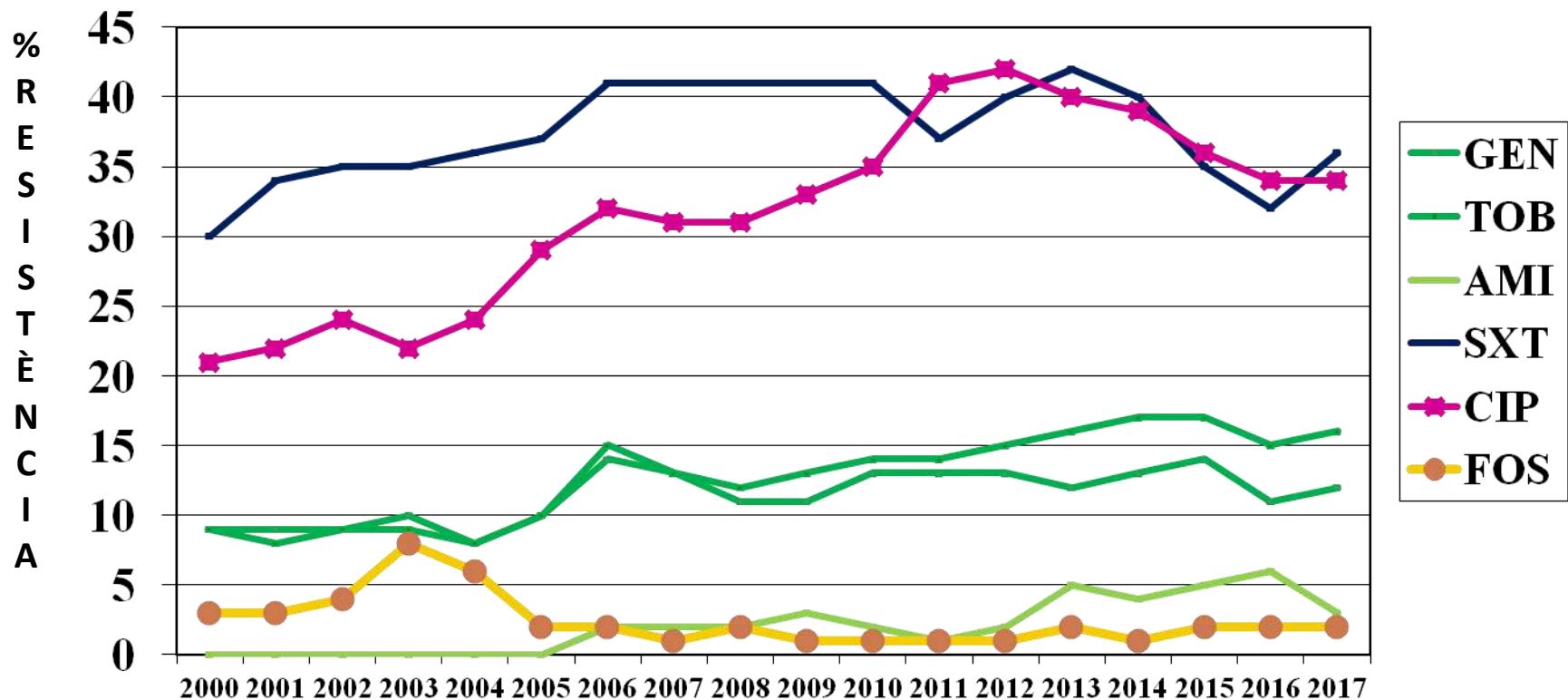
Escherichia coli

Evolució de la resistència a betalactàmics



Escherichia coli

Evolució de la resistència a d'altres antibòtics



E. coli

	<i>Escherichia coli</i>
	Interpretació
AMPICIL.LINA.	Sensible
AMOXICIL.LINA/CLAVULANIC.	Sensible
TICARCIL.LINA.	Sensible
CEFUROXIMA.	Sensible
CEFOXITINA.	Sensible
CEFOTAXIMA.	Sensible
CEFTAZIDIMA.	Sensible
CEFEPIME.	Sensible
AZTREONAM.	Sensible
IMIPENEM.	Sensible
GENTAMICINA.	Sensible
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL.	Sensible
ÀCID NALIDÍXIC.	Resistent
CIPROFLOXACINA.	Sensible
FOSFOMICINA.	Sensible

E. coli productor de betalactamasa d'espectre estès (BLEE)

	<i>Escherichia coli</i>	
	Interpretació	Microdilució automatitzada
AMPICIL.LINA·	Resistent	>32
AMOXYCIL.LINA/CLAVULANIC·	Resistent	16
PIPERACIL.LINA/TAZOBACTAM·	Sensible	<4
CEFUROXIMA·	Resistent	>16
CEFOXITINA·	Sensible	<4
CEFOTAXIMA·	Resistent	>16
CEFTAZIDIMA·	Resistent	4
CEFEPIME·	Resistent	2
AZTREONAM·	Resistent	16
IMIPENEM·	Sensible	<0.25
ERTAPENEM·	Sensible	<0.5
GENTAMICINA·	Resistent	>16
TOBRAMICINA·	Resistent	>16
AMIKACINA·	Sensible	<4
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL·	Sensible	<20
TIGECICLINA·	Sensible	<0.5
CIPROFLOXACINA·	Resistent	>4

E. coli productor de BLEE (2017)

Resistència associada a d'altres famílies d'ATBs

Resistència a 4F-Quinolones: 86%

Resistència a AG: 38%

Resistència a SXT: 65%

Resistència Fosfomicina: 9%*

*Aillaments urinaris 2017

Escherichia coli

Resistència a Betalactàmics:

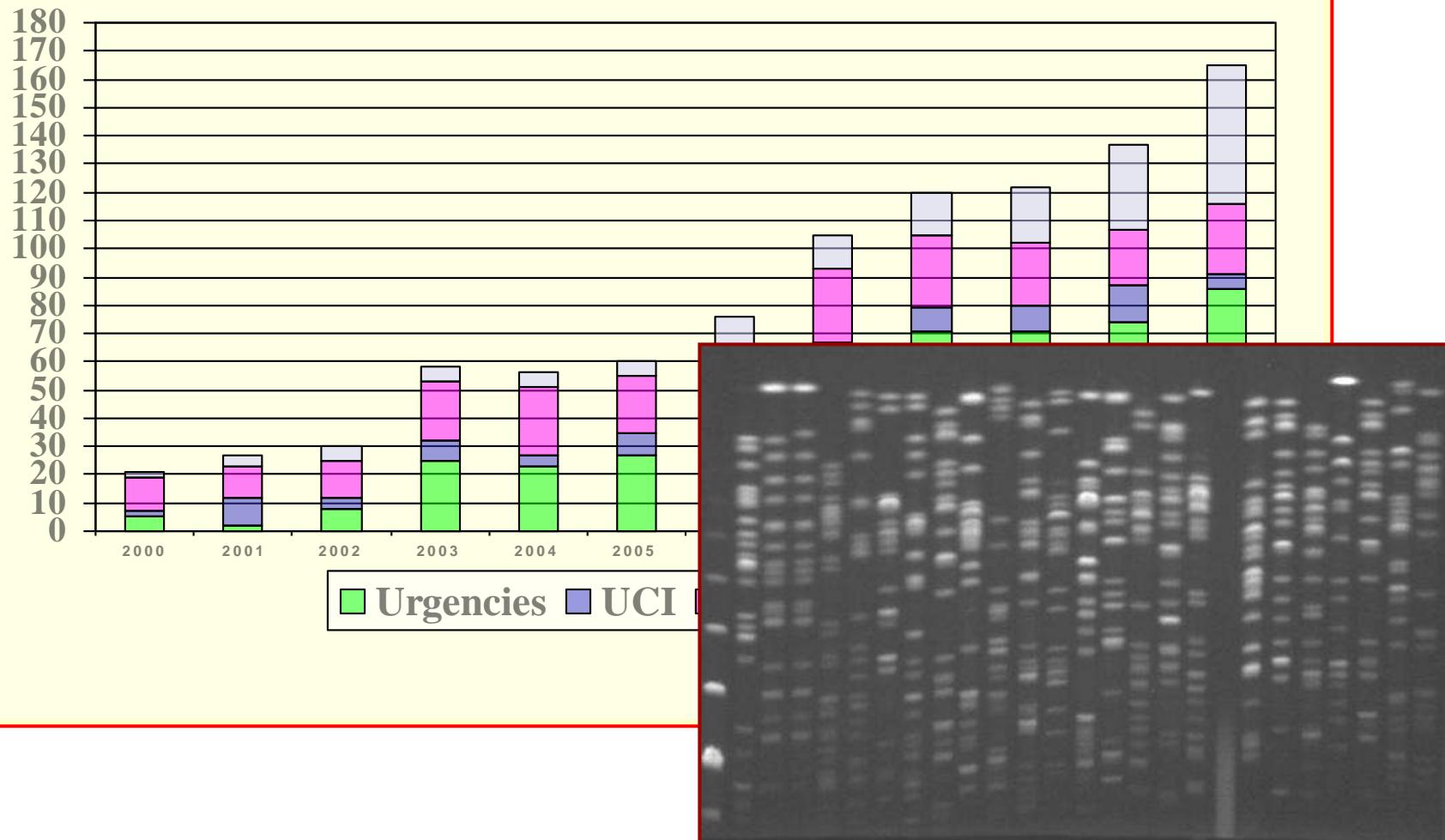
AMC +/- C2G +/- C3G +/- Monobactams

Mecanismes de resistència	Incidència
Producció de BLEE (Classe A)	++
Hiperproducció de TEM (Classe A)	+
Producció de BL família OXA (Classe D)	+
Producció de Cefamicinases plasmídiques (Classe C)	+
Hiperproducció de BL cromosómica (Classe C)	+/-

E. coli productor de betalactamasa plasmídica d'espectre estès (BLEE)



E. coli productor de BLEE

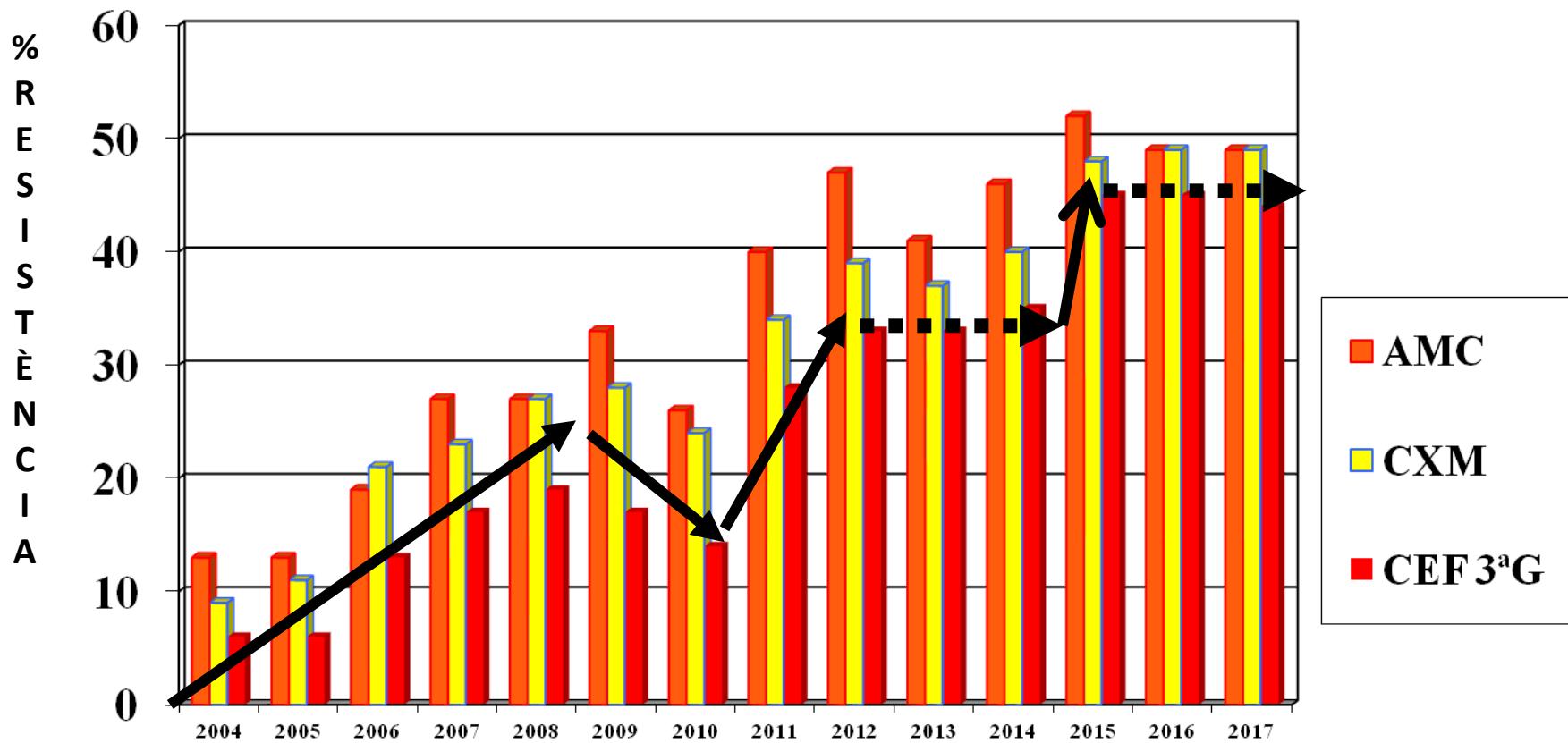


RESISTÈNCIA ANTIBIÒTICA EN
Klebsiella pneumoniae



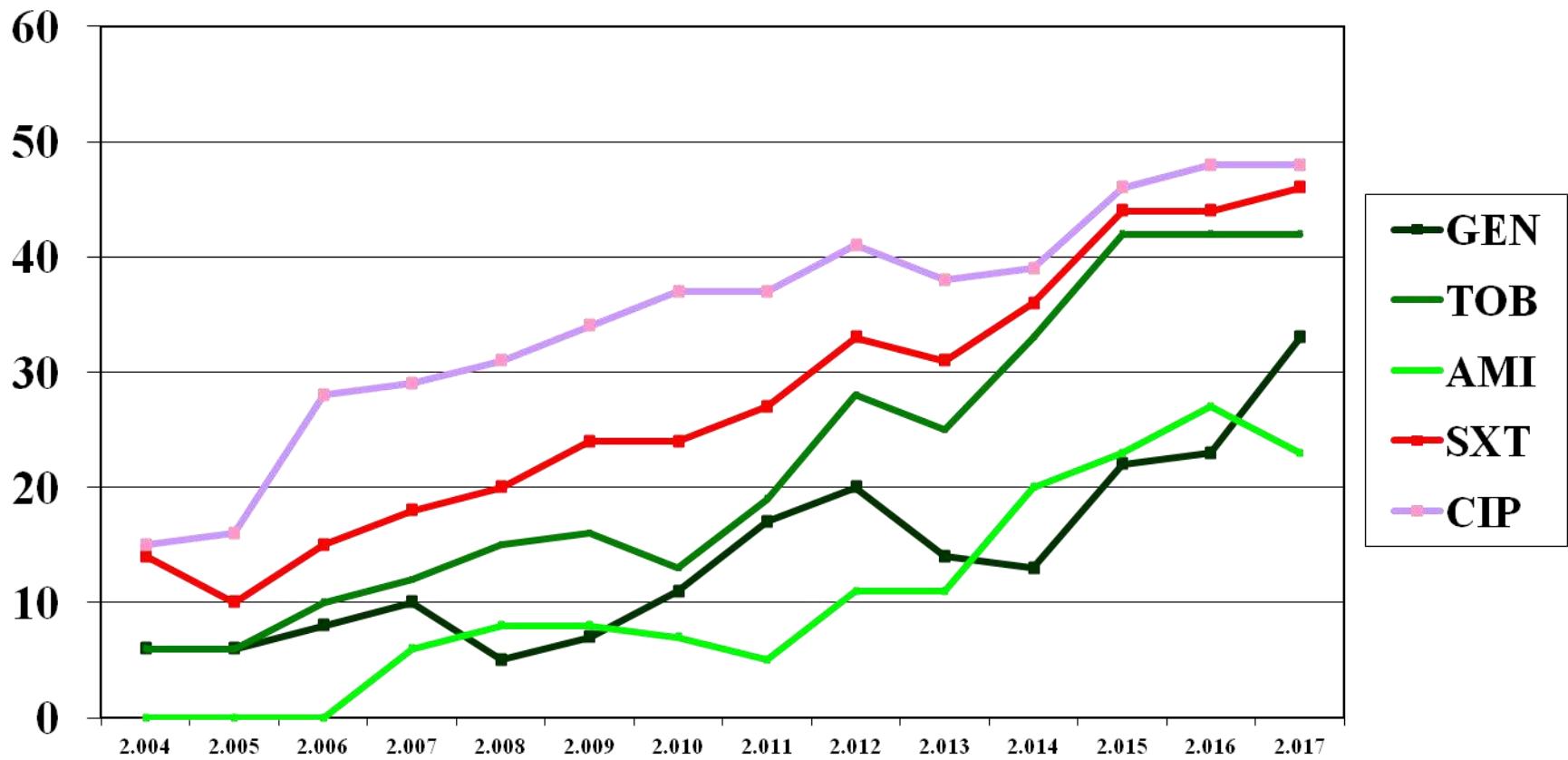
Klebsiella pneumoniae

Evolució de la resistència a betalactàmics



Klebsiella pneumoniae

Evolució de la resistència a d'altres antibòtics

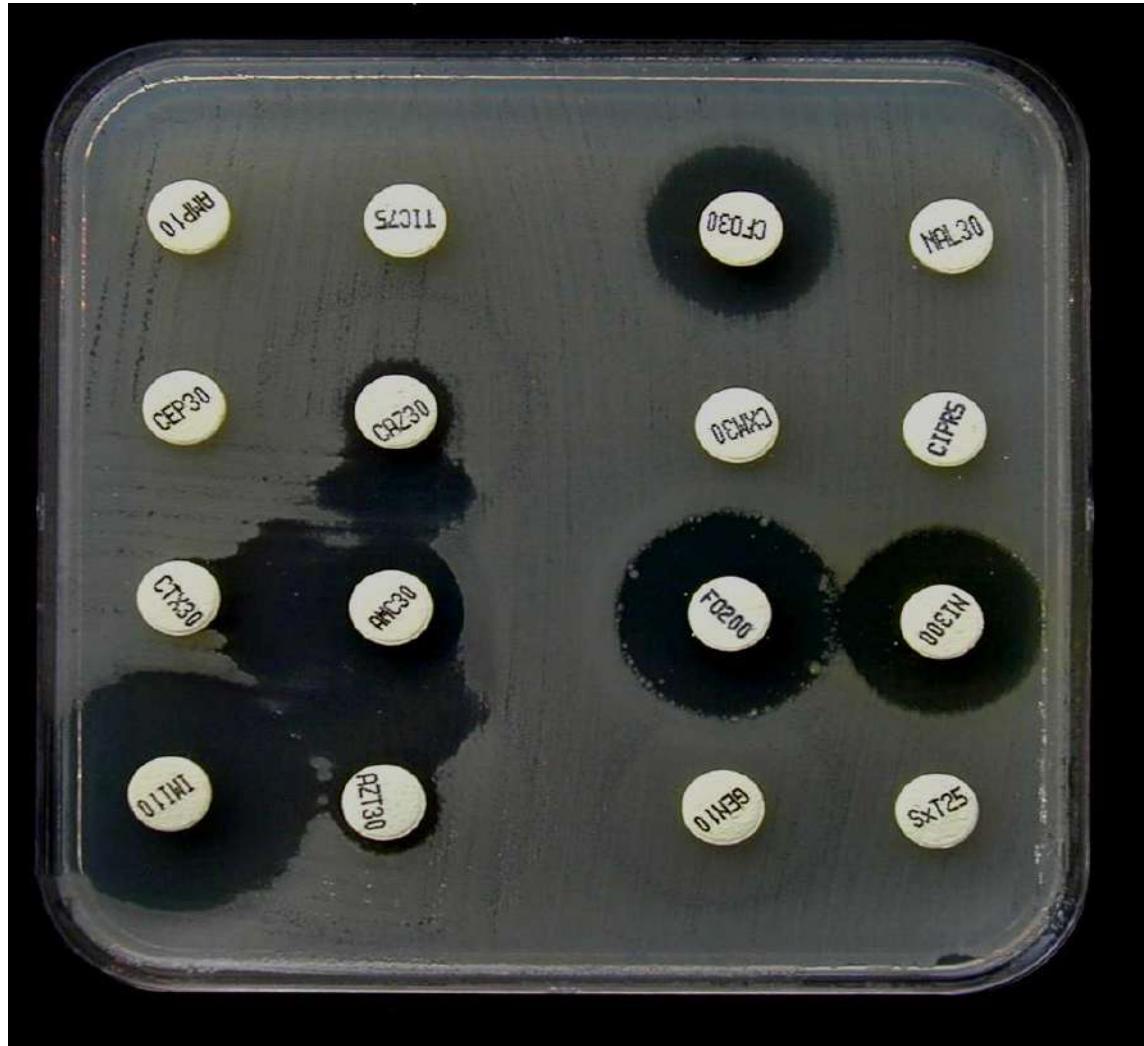


Klebsiella pneumoniae

Resistència a AMC +/- C2G +/- C3G+/- Monobactams Mecanismes de resistència

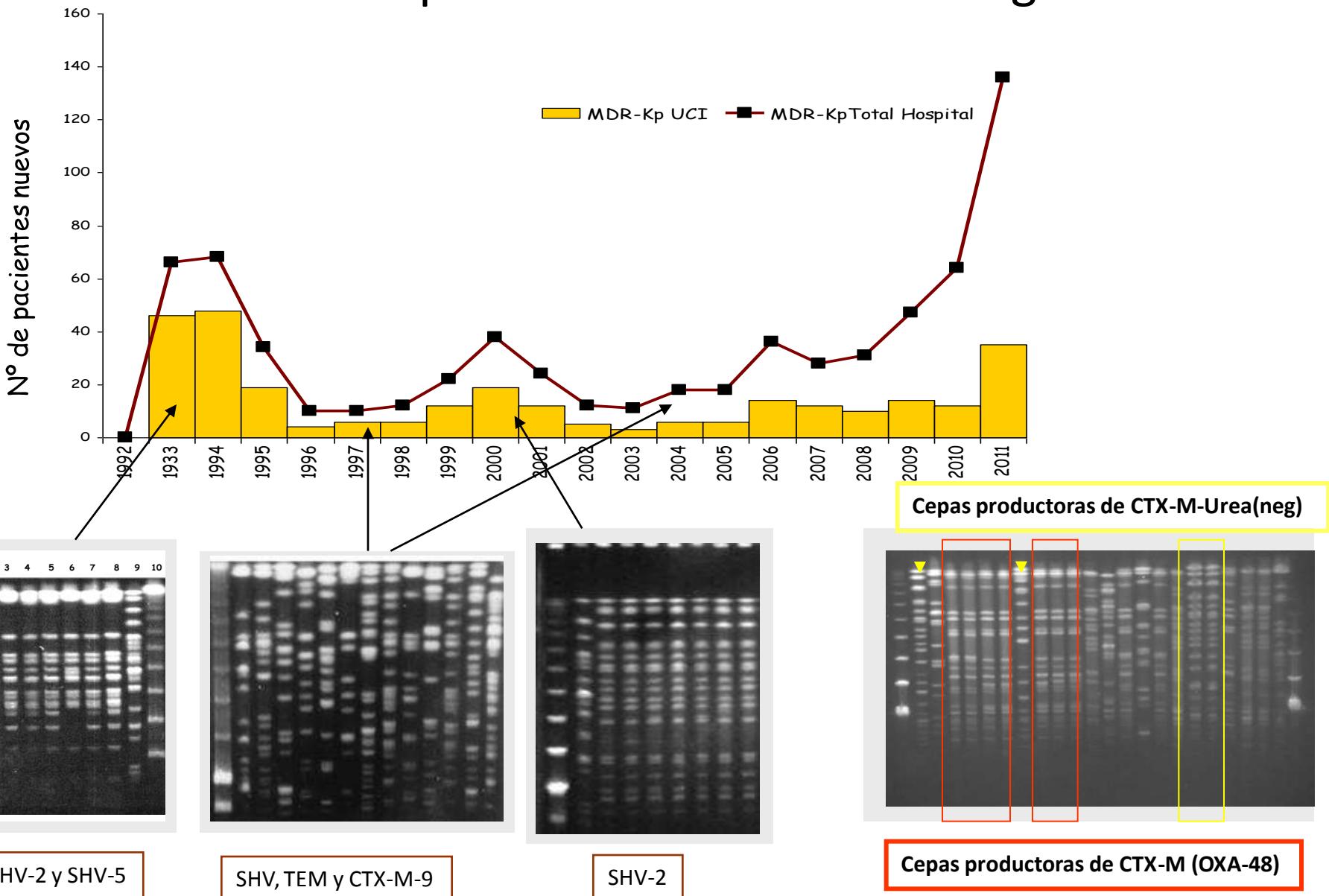
Mecanismes de resistència	Incidència
Producció de BLEE (Classe A)	+++
Hiperproducció de SHV cromosòmica (Classe A)	+/-
Producció de BL plasmídica família OXA (Classe D)	+
Producció de Cefamicinases plasmídiques (Classe C)	+

K. pneumoniae productora de betalactamasa plasmídica d'espectre estés (BLEE)

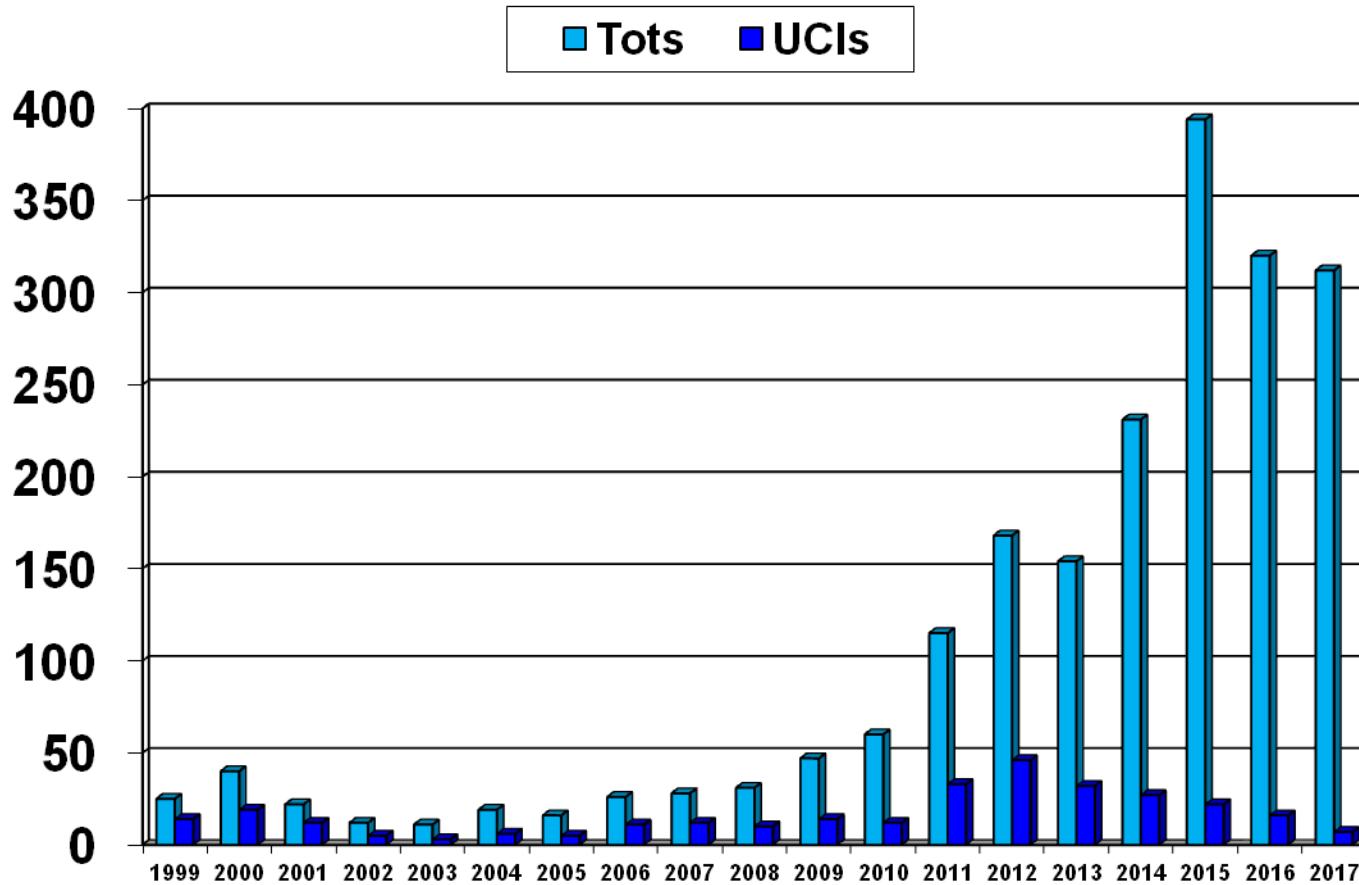




Evolució de *K. pneumoniae*-BLEE. Hospital Universitari de Bellvitge



K. pneumoniae productora de BLEE HUB 1999-2017



K. pneumoniae productora de BLEE 2017

Fenotips de resistència

Resistència associada a:

34 % (105/312)

4F-Quinolones
Gen Tob
SXT

21 % (65/312)

4F-Quinolones
Tob Ami
SXT

4 % (12/312)

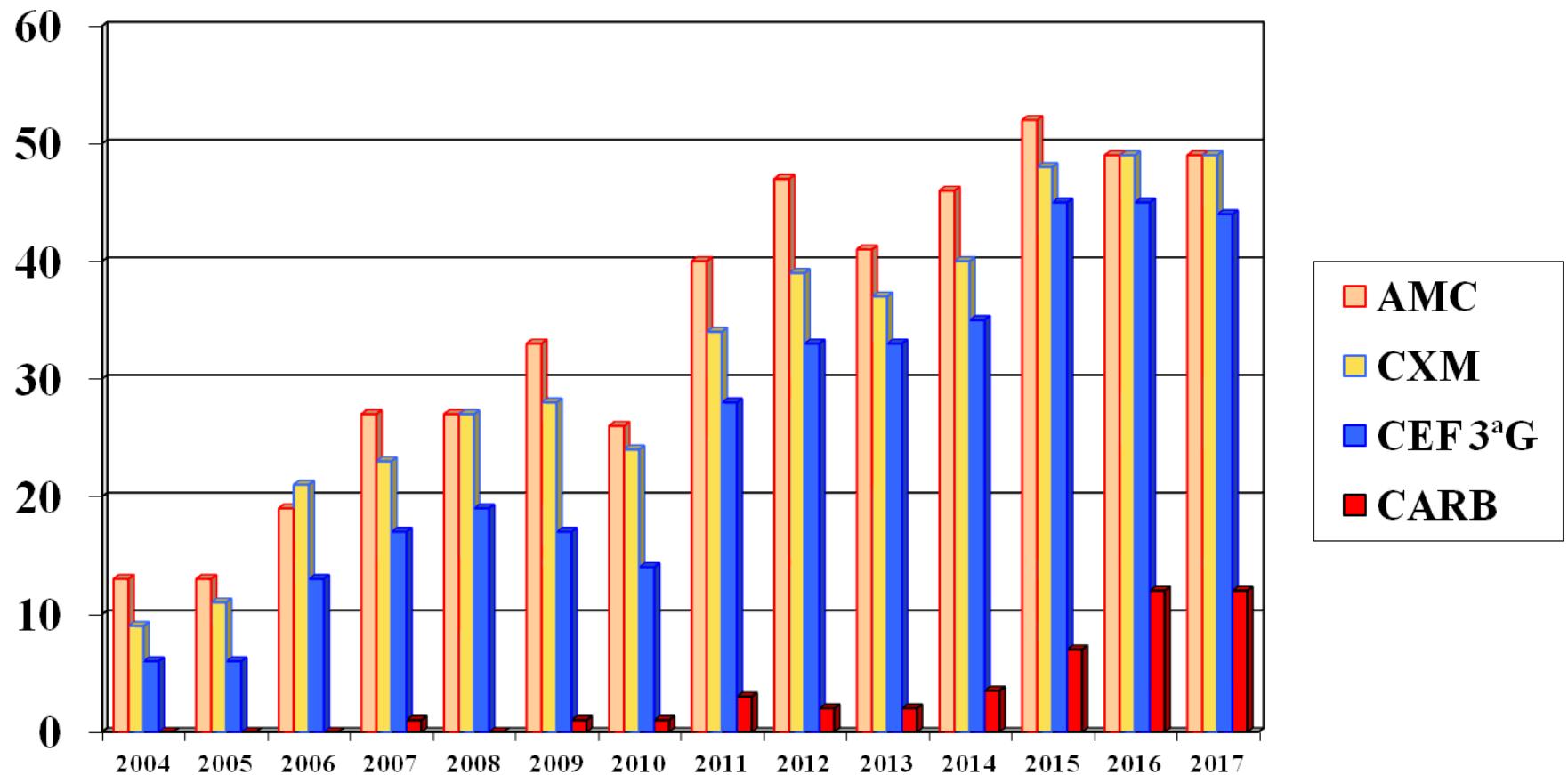
4F-Quinolones
Gen Tob Ami
SXT

41 % (130/312)

D'altres patrons

Klebsiella pneumoniae

Resistència a carbapenems



Resistència a Carbapenems

Mecanisme

Modificació de la diana

Alteracions en les PBPs (cromosòmic)

+/-

Producció de enzims modificants

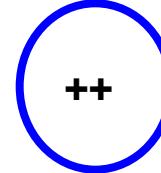
Betalactamases (cromosòmic/plasmídic)

+++

Alteracions en la permeabilitat

Represió o inactivació de porines (cromosòmic)

ImiS/I/R; Mer I/R; Erta I/R



Bombes d'expulsió activa

Sobreexpressió de bombes (cromosòmic/plasmídic)

+

Clasificació de betalactamases

Grup Funcional	Classe Molecular	Substrate	Inhibició					Enzims representatives
			AC	EDTABOR	OXA	Codificació		
1	C	Am Cef 1G,2G	-	-	+/-	+	crom/plas	AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1 GC1, CMY-37, DHA
1e	C	Am Cef 1G,2G ,3G	-	-	+/-	+	plas	
2a	A	Pen	+	-	-	-	plas	PC1 (GP)
2b	A	Pen+Cef1G	+	-	-	-	plas/crom	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Pen,ExCef +Mon	+	-	-	-	plas	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	A	Pen	-	-	-	-	plas	(IRT) TEM-30, SHV-10
2ber	A	ExCef+Mon	-	-	-	-	plas	(IRT) TEM-50
2c	A	Pen	+	-	-	-	plas	PSE-1, CARB-3
2ce	A	Pen,Cef 4G	+	-	-	-	plas	RTG-4
2d	D	Clox, Cef 4G	+/-	-	-	-	plas	OXA-1, OXA-10
2de	D	ExCef	+/-	-	-	-	plas	OXA-11, OXA-15
2df	D	Carb	+/-	-	-	-	plas	OXA-23, OXA-48, OXA 151
2e	A	ExCef	+	-	+	-	plas	CepA
2f	A	Carb	+/-	-	+	-	plas	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	B(1)	Carb	-	+	-	-	crom/plas	IMP-1, VIM-1, CcrA, IND-1 ,NDM
	B(3)							L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	B(2)	Carb	-	+	-	-	crom/plas	CphA, Sfh-1
4		Pen	-	Var		crom		Penicil.linasa de <i>B.cepacea</i>

AC: Ácid clavulànic; EDTA: Ac Ethylenediaminetetraacetic BOR: Ac borònic; OXA: Oxacilina; crom: cromosòmic; plas: plasmídic; Am: Aminopenicilines; Pen: Penicilsines; Cef: Cefalosporines; Mon: Monobactams; Carb: Carbapenems

Carbapenemases

		Família	Codificació	Especies descrites
Clase A	2f	NMC	Cro	<i>E.cloacae</i>
		IMI	Cro	<i>E.cloacae</i>
		SME	Cro	<i>S. marcescens</i>
		KPC	Pla	<i>K.pneumoniae, C.freundii, E.cloacae, E.coli</i>
		GES	Pla/Integrón	<i>P.aeruginosa, K.pneumoniae, E.coli, E.cloacae</i>
Clase B	3	IMP	Cro	Enterobacterias, <i>P.aeruginosa, Alcaligenes</i>
		VIM	Cro/Pla/Integrón	Enterobacterias, <i>P. aeruginosa</i>
		GIM	Cro/Pla/Integrón	<i>P. aeruginosa</i>
		SPM	Cro/Pla/Integrón	<i>P. aeruginosa</i>
		NDM	Pla/Integrón	Enterobacterias
		SIM	Pla/Integrón	<i>Acinetobacter</i>
Clase D	2df	OXA	Cro/Integrón	<i>Acinetobacter, Enterobacterias, P.aeruginosa</i>
Clase C	1	CMY	Cro	Enterobacterias

Antibiograma

Klebsiella pneumoniae OXA48

<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
	Valoració	Microdilució automatitzada
AMPICIL.LINA MIC	R	>16
AMOXYCIL.LINA/ CLAVULANIC MIC	R	>16/8
PIPERACIL.LINA/ TAZOBACTAM MIC	R	>64
CEFAZOLINA MIC	S	<=8
CEFALOTINA MIC	S	<=8
CEFUROXIMA MIC	S	8
CEFOXITINA MIC	S	<=8
CEFOTAXIMA MIC	S	<=1
CEFTAZIDIMA MIC	S	<=1
CEFEPIMЕ MIC	S	<=1
AZTREONAM MIC	S	<=1
IMIPENEM MIC	S	<=1
ERTAPENEM MIC	R	4
GENTAMICINA MIC	S	<=2
TOBRAMICINA MIC	S	<=2
AMIKACINA MIC	S	<=8
TRIMETOPRIM/ SULFAMETOXAZOL MIC	R	>2/38
TIGECICLINA MIC	S	<=1
ACID NALIDÍXIC MIC	S	<=16
CIPROFLOXACINA MIC	S	1



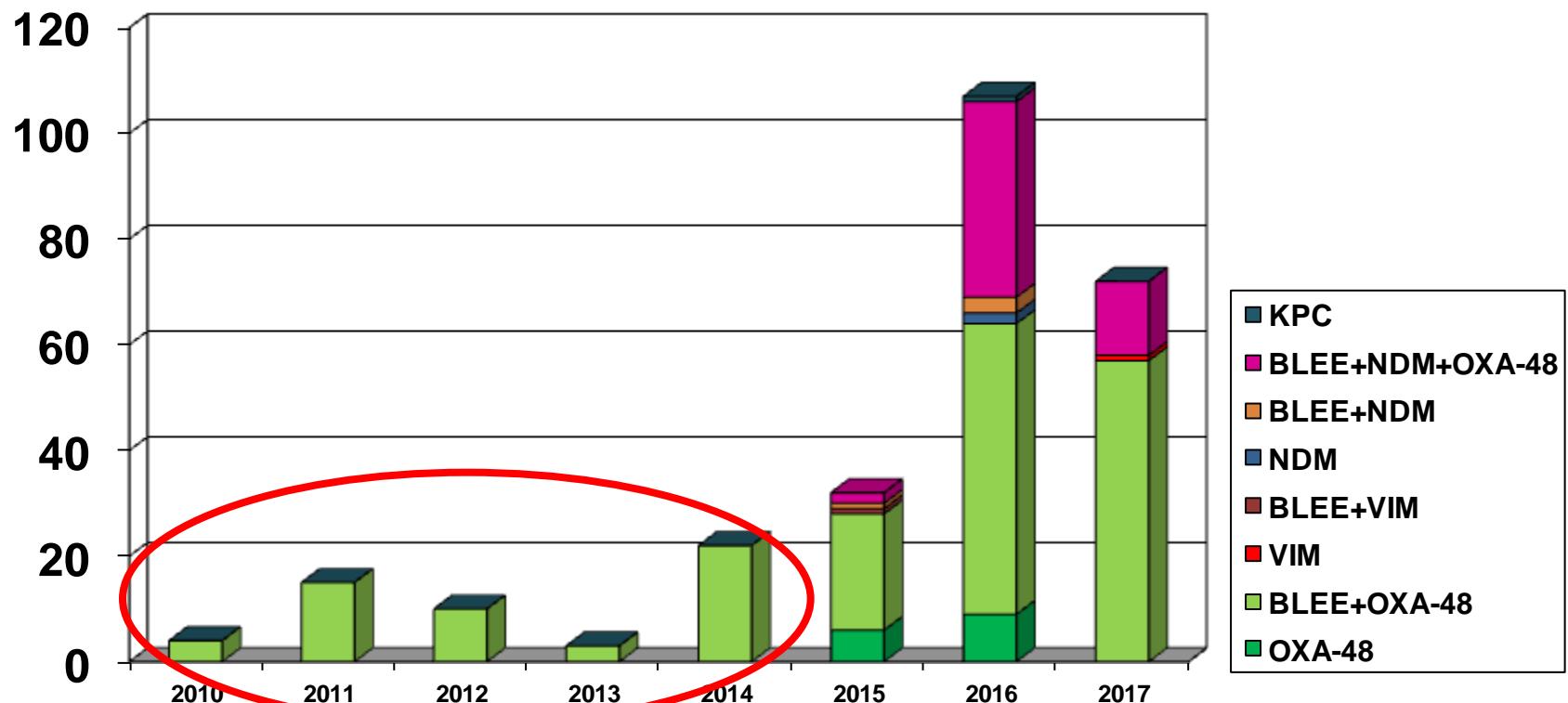
Antibiograma

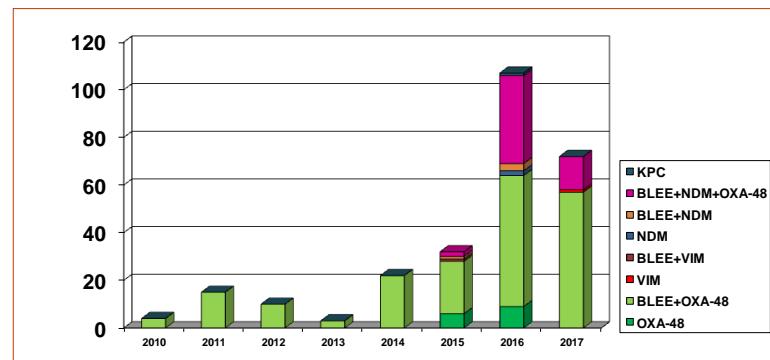
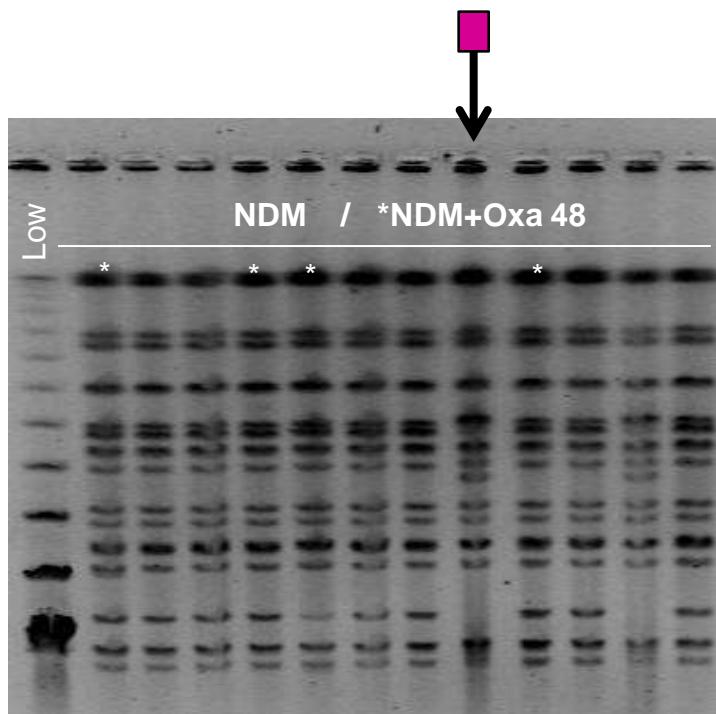
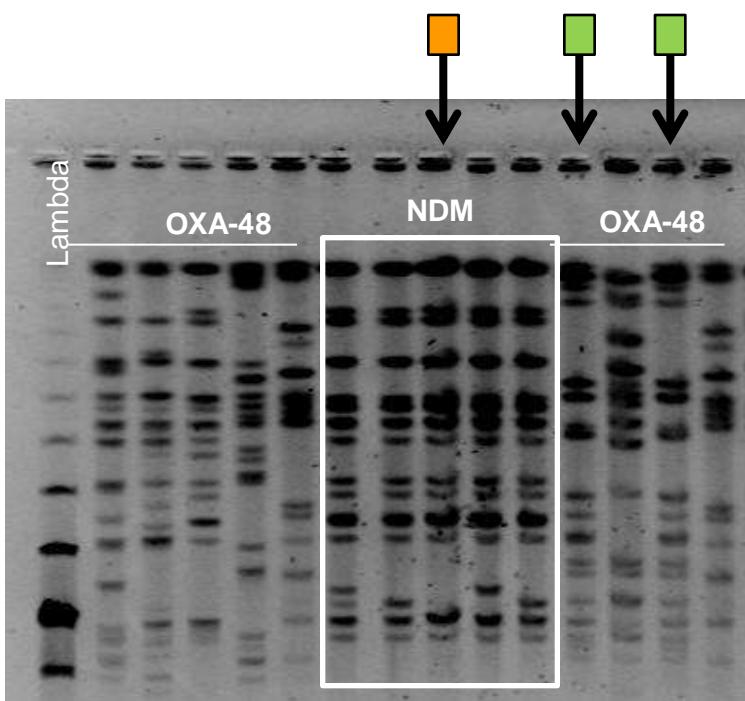
Klebsiella pneumoniae BLEE + NDM

	<i>Klebsiella pneumoniae amb betalactamasa d'espectre ampliat i carbapenemasa</i>	
	Valoració	Microdilució automatitzada
AMPICIL.LINA MIC	R	>16
AMOXYCIL.LINA/ CLAVULANIC MIC	R	>16/8
PIPERACIL.LINA/ TAZOBACTAM MIC	R	>64
CEFAZOLINA MIC	R	>16
CEFALOTINA MIC	R	>16
CEFUROXIMA MIC	R	>16
CEFOXITINA MIC	R	>16
CEFOTAXIMA MIC	R	>32
CEFTAZIDIMA MIC	R	>16
CEFEPIME MIC	R	>16
AZTREONAM MIC	R	>16
IMIPENEM MIC	R	>8
ERTAPENEM MIC	R	>4
GENTAMICINA MIC	R	>8
TOBRAMICINA MIC	R	>8
AMIKACINA MIC	R	>32
TRIMETOPRIM/ SULFAMETOXAZOL MIC	R	>2/38
TIGECICLINA MIC	I	2
ACID NALIDIXIC MIC	R	>16
CIPROFLOXACINA MIC	R	>2
FOSFOMICINA MIC	R	>64
COLISTINA MIC	S	<2



Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasa Tipus d'enzimes

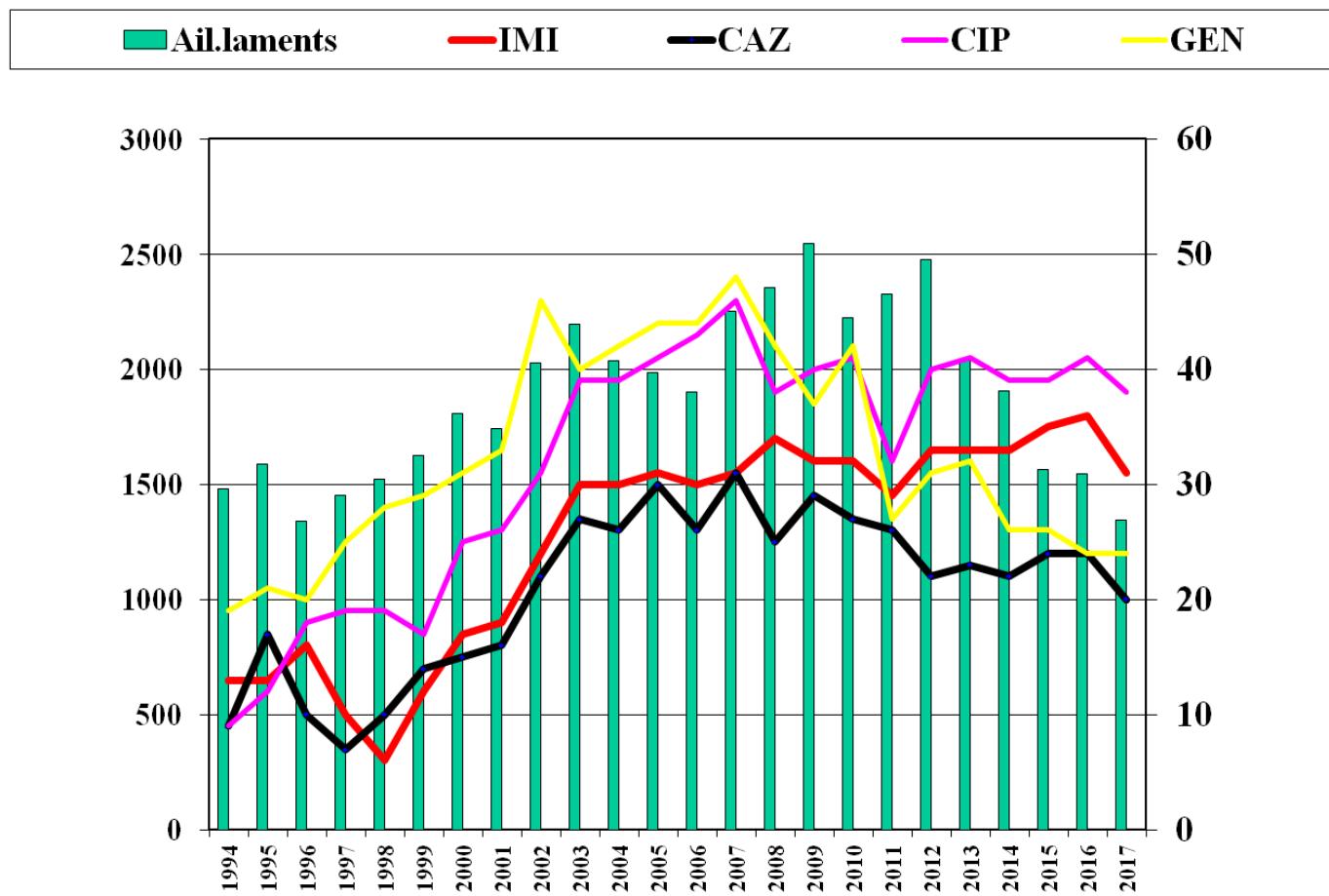




RESISTÈNCIA ANTIBIÒTICA EN
Pseudomonas aeruginosa



P. aeruginosa: Resistència antibòtica en HUB (1994-2017)



Definicions

Magiorakos P et al Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance CMI 2012

En *Pseudomonas spp* es valoren 8 famílies d'ATBs: carbapenems, penicil·lines,

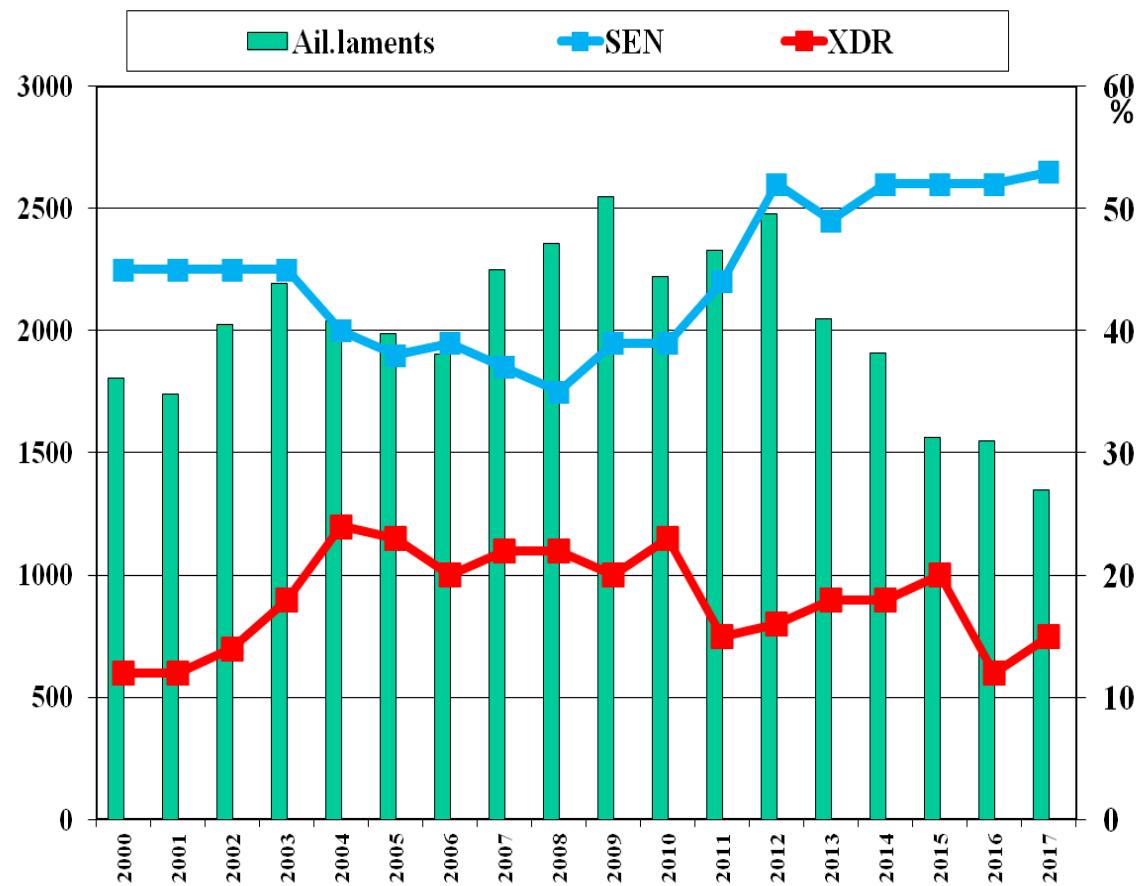
cefalosporines, monobactams, quinolones, aminoglucòsids, polimixines i Fosfomicina

MDR: Resistència a un o mes ATB en tres o mes famílies d'ATBs

XDR: Resistència a un o mes ATB en totes les famílies d'ATBs excepte en una o dos famílies

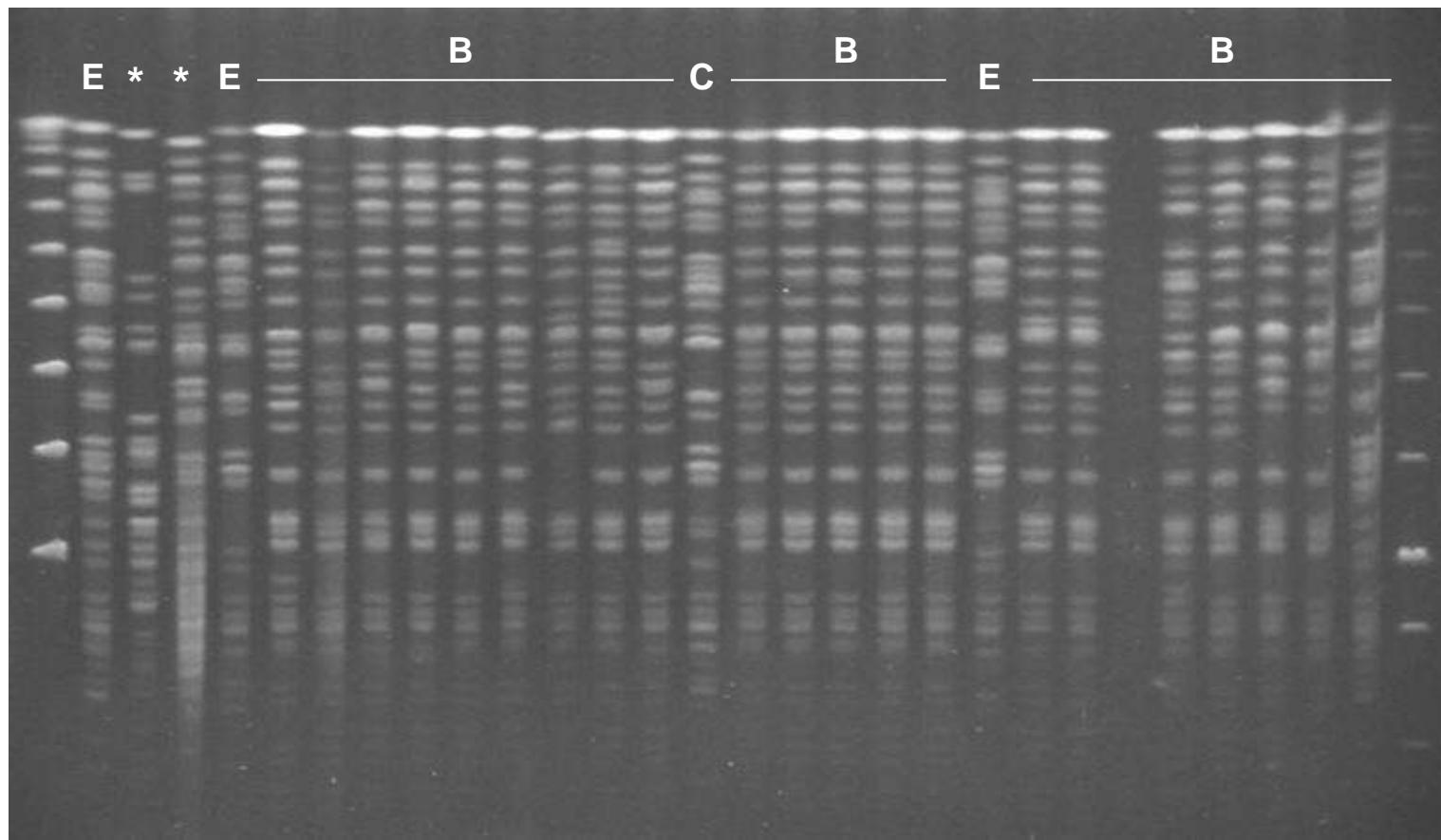
PanR: Resistència a tots els ATB en totes les famílies d'ATBs

P. aeruginosa: Evolució de soques amb XDR i Sensibles a tots als antibiòtics (SEN) (2000-2017)



Servei de Microbiologia, Hospital Universitari de Bellvitge

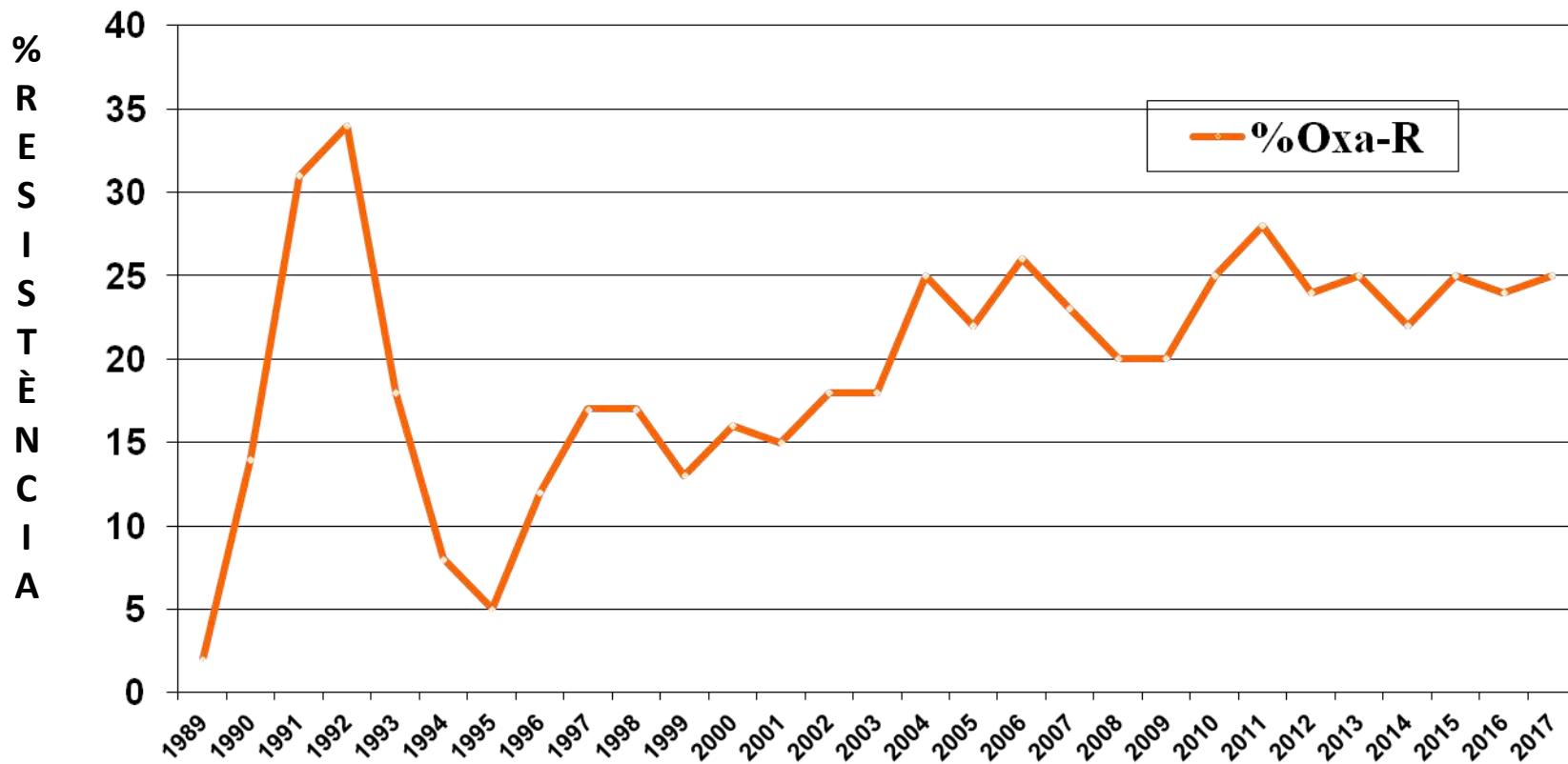
P. aeruginosa: Genotípus de soques MDR o XDR



RESISTÈNCIA ANTIBIÒTICA EN
Staphylococcus aureus



Staphylococcus aureus: Resistencia a oxacil-lina (1989-2017)



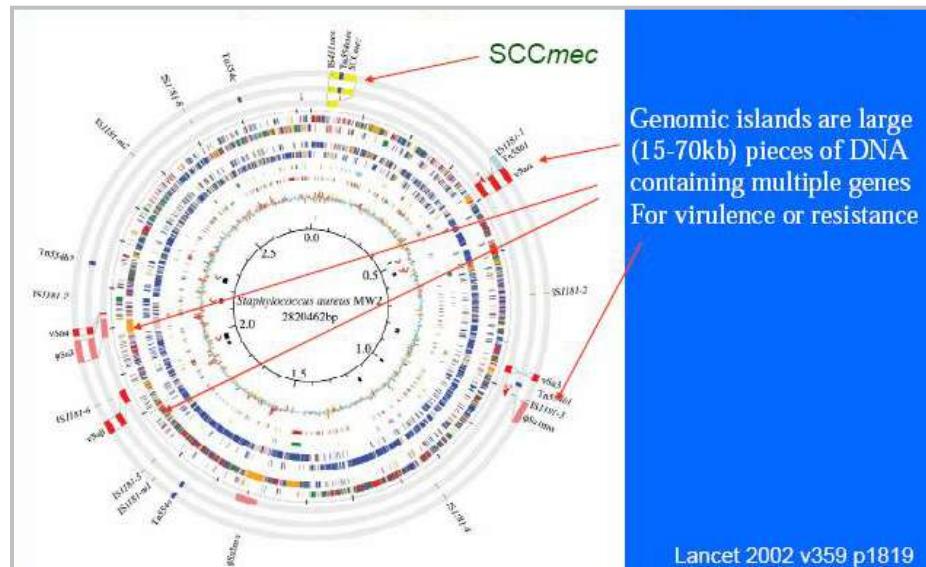
Staphylococcus aureus

Percentajes de Resistència (2000-2017)

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
<i>Aillaments</i>	954	974	935	962	1.145	1.096	1.053	1.123	1.082	1.046	973	1.065	1.138	1.065	1.112	1.082	1.080	963
GENTA	9	6	5	6	13	18	18	12	9	7	7	7	5	5	4	7	5	5
TOBRA	18	19	20	19	26	24	27	23	20	20	22	22	19	20	17	20	17	19
CIPRO	19	18	23	21	29	26	31	27	25	32	31	29	28	31	26	29	29	28
ERITR	24	26	26	24	30	31	31	30	26	26	26	28	26	26	27	27	29	29
CLINDA	19	15	15	13	19	22	29	17	13	14	15	18	13	12	15	13	18	20
RIFAM	5	2	1	2	9	9	14	7	5	3	2	2	2	1	0.4	0.7	1	0.7
TETRA	10	8	5	5	5	5	3	3	5	3	5	4	3	2	3	4	3	4

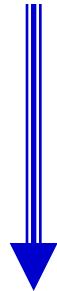
Staphylococcus aureus

Methicillin resistant S. aureus
(MRSA)



"Geographic" classification

Subjective

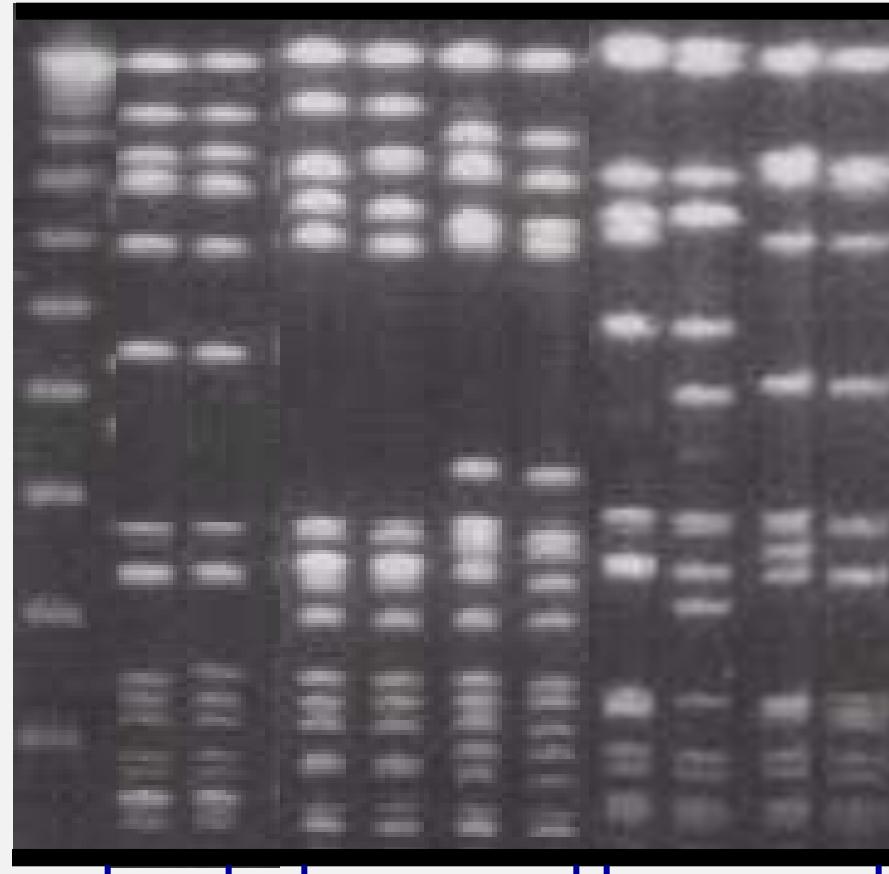


Objective
classification :

MLST/SCCmec

*Staphylococcal chromosomal
cassette mec*

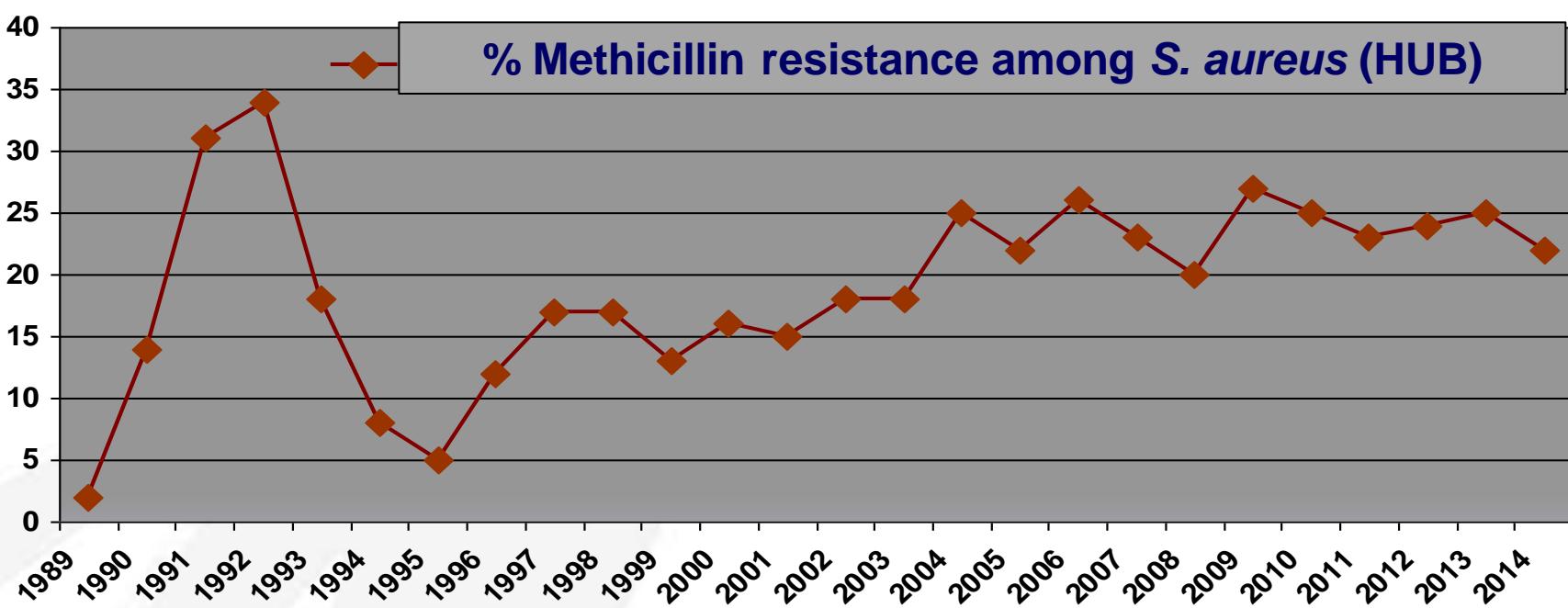
Iberian Hungarian Pediatric
↓ ↓ ↓
Brazilian NY/Jp



ST247
SCCmec I

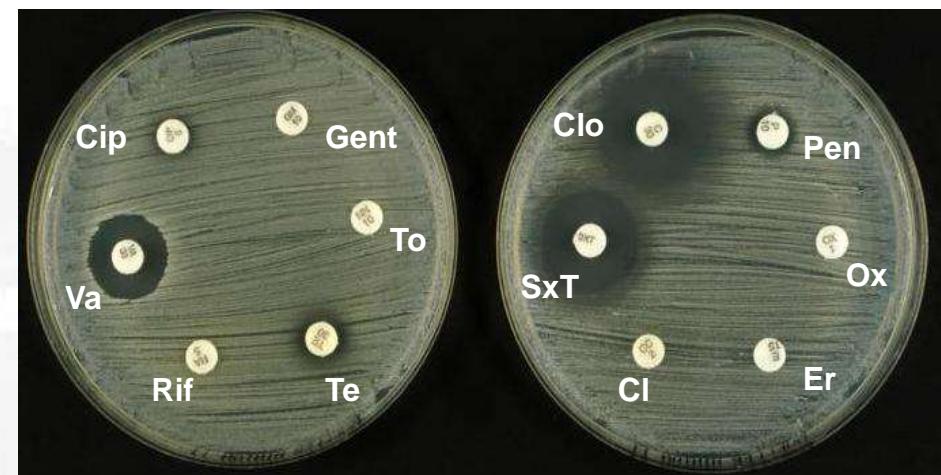
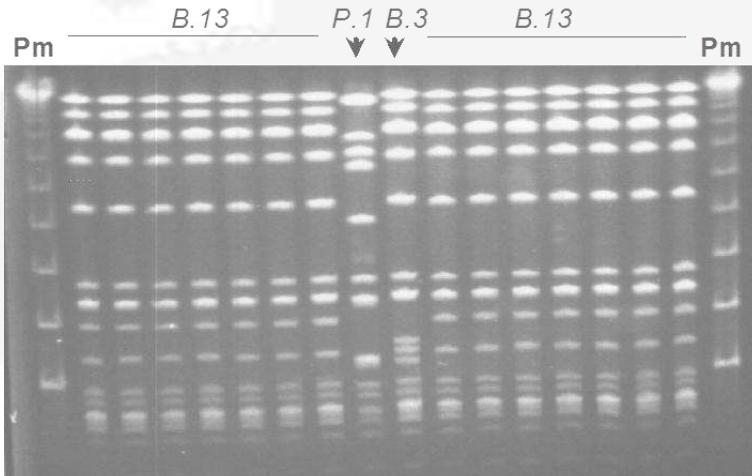
ST239
SCCmec III

ST5
SCCmec II
SCCmec IV

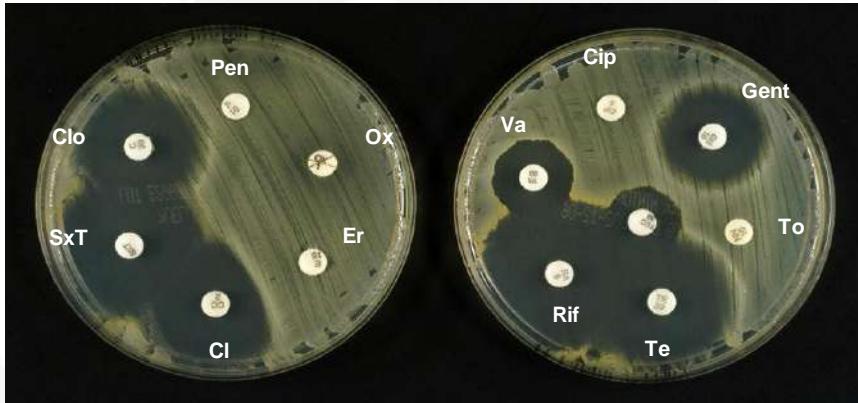
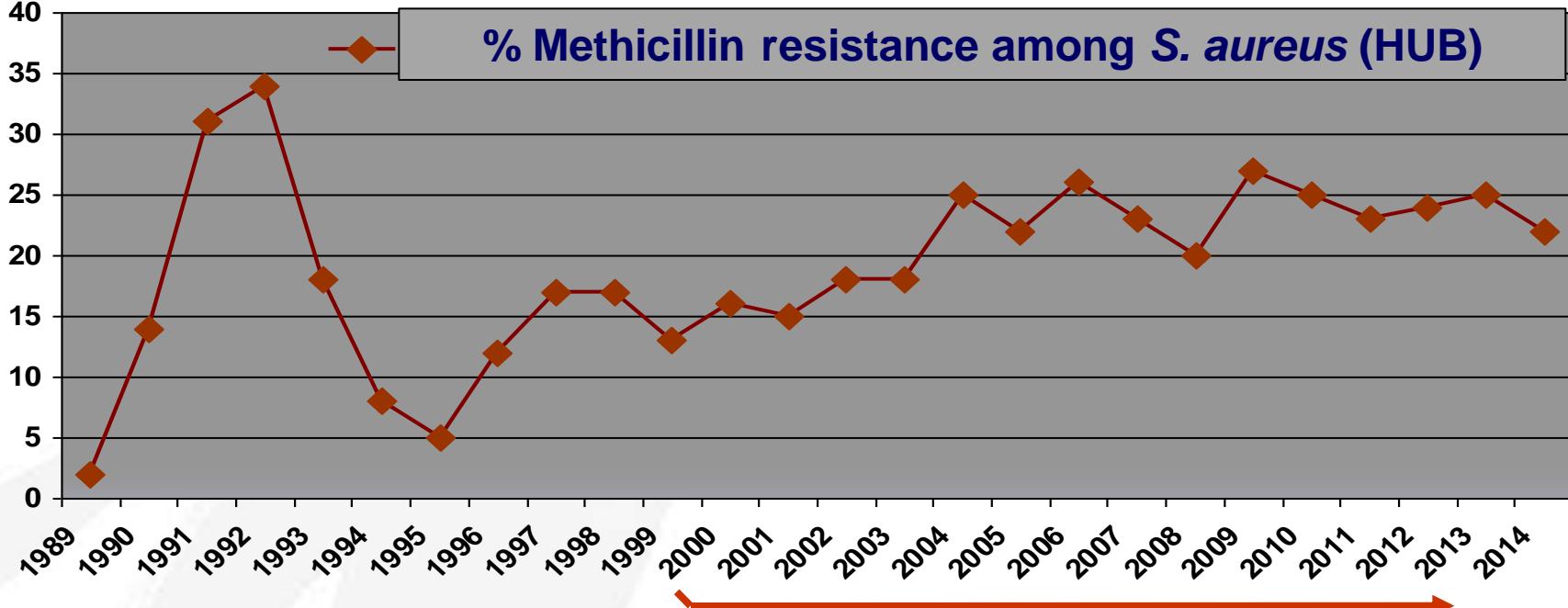


ST247 / SCCmecI

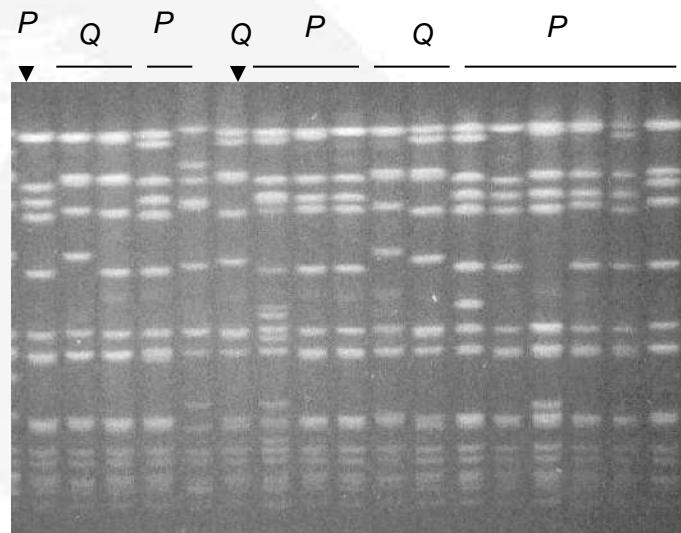
Iberian clone (B)
Eri, Clin, Gen, Tob, Cip, Tet, Rif,



- Domínguez MA, De Lencastre H, Liñares J et al.
J Clin Microbiol. 1994



CC5 / SCCmecIV
Pediatric clone (P, Q)
Variable resistant phenotype (Tob, Cip)



- Domínguez MA, Liñares J, Pulido A et al. *Microb Drug Resist*, 1996
- Corbella X, Domínguez MA, Pujol M et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997
- Gasch O, Ayats J, Domínguez MA et al. *Medicine*, 2011
- Manzur A, De Gopegui E, Dominguez MA et al. *Epidemiol Infect*, 2012
- Sierra J, Camoëz M, Tubau F et al. *Plos One*, 2013

CONCLUSIONS

És preocupant l'aparició de soques productores de carbapenemases plasmídiques

Cal conèixer la situació específica d'un context sanitari per dissenyar adequadament la política de control de la infecció

Les indicacions d'aïllament de pacients vénen determinades per l'epidemiologia pròpia de cada microorganisme. Importància dels estudis genotípics.

La política de control d'infecció és dinàmica i s'ha de revisar periòdicament

És responsabilitat de tots contenir, en la mesura de les nostres possibilitats, l'extensió de la resistència antibiòtica i el mal ús dels antibiòtics.

