

**somiu**cam

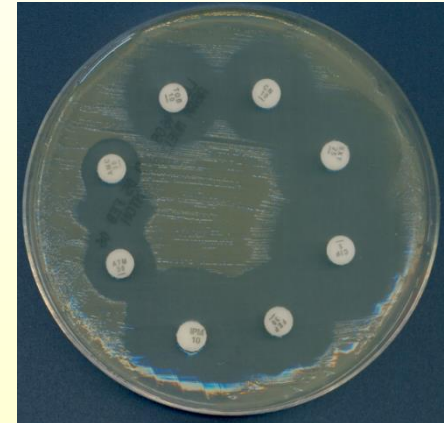
SOCIEDAD DE MEDICINA INTENSIVA Y UNIDADES CORONARIAS DE CASTILLA-LA MANCHA



XV

CONGRESO DE MEDICINA Y ENFERMERÍA INTENSIVA  
Y UNIDADES CORONARIAS DE CASTILLA LA MANCHA

## Tratando la multi-resistencia: pasado, presente y futuro



**Emilia Cercenado**

**Servicio de Microbiología y Enfermedades Infecciosas**

**Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid**

**Alcázar de San Juan; 5 de abril de 2019**

# Principales problemas de resistencia a los antibióticos en los hospitales

## Enterobacteriales

- Producción de  $\beta$ -lactamasas (BLEE, AmpC, carbapenemasas)
- Resistencia a otros antibióticos: quinolonas, aminoglucósidos



## *Pseudomonas aeruginosa*

- Desarrollo de multirresistencia por mecanismos mutacionales
- Adquisición de carbapenemasas



## *Acinetobacter baumannii*

- Resistencia a múltiples antibióticos
- Mecanismo de resistencia multifactorial
- Carbapenemasas de clase D  
(OXA-51, OXA-23, OXA-58, OXA-24/40)

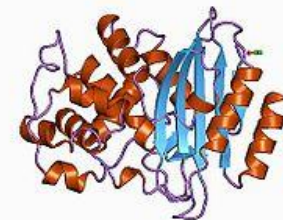


1) WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Disponible en:

<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>

2) Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Procedimiento nº 38. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. 2011. [www.seimc.org](http://www.seimc.org)

# $\beta$ -lactamasas



**Clase (grupo) Características**

**Tipos**

**A (2)**

Penicilinasas **inhibibles por ácido clavulánico, tazobactam y avibactam**

2a Penicilinasas puras  
2b  $\beta$ -lactamasas amplio espectro  
2be  $\beta$ -lactamasas espectro extendido (**BLEE**)  
2f **carbapenemasas (KPC, NMC...)**

**B (3)**

Carbapenemasas:  
metalo- $\beta$ -lact inhibibles  
por EDTA (MBL)

L1 *S. maltophilia*  
**MBLs transferibles (IMP, VIM, NDM...)**

**C (1)**

Cefalosporinas no  
inhibibles por clavulánico  
**Inhibibles por avibactam**

**AmpC** Enterobacterales, *P. aeruginosa*  
Cefamicinasas plasmídicas (CMY, FOX...)

**D (2d, 2df)**

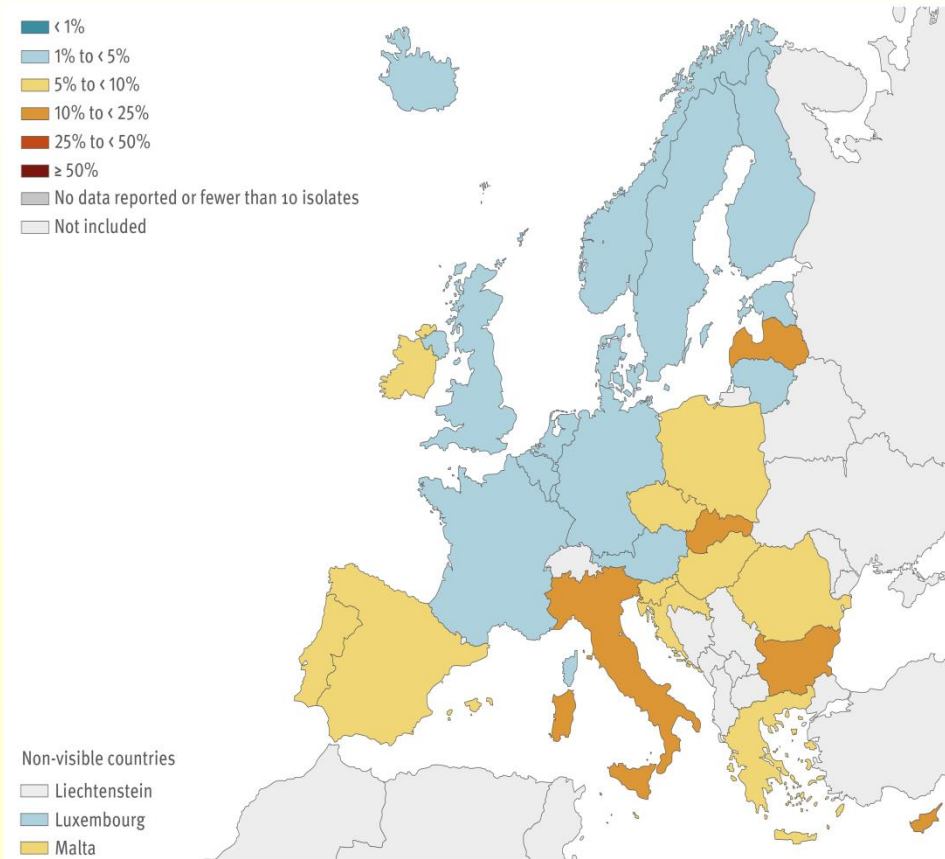
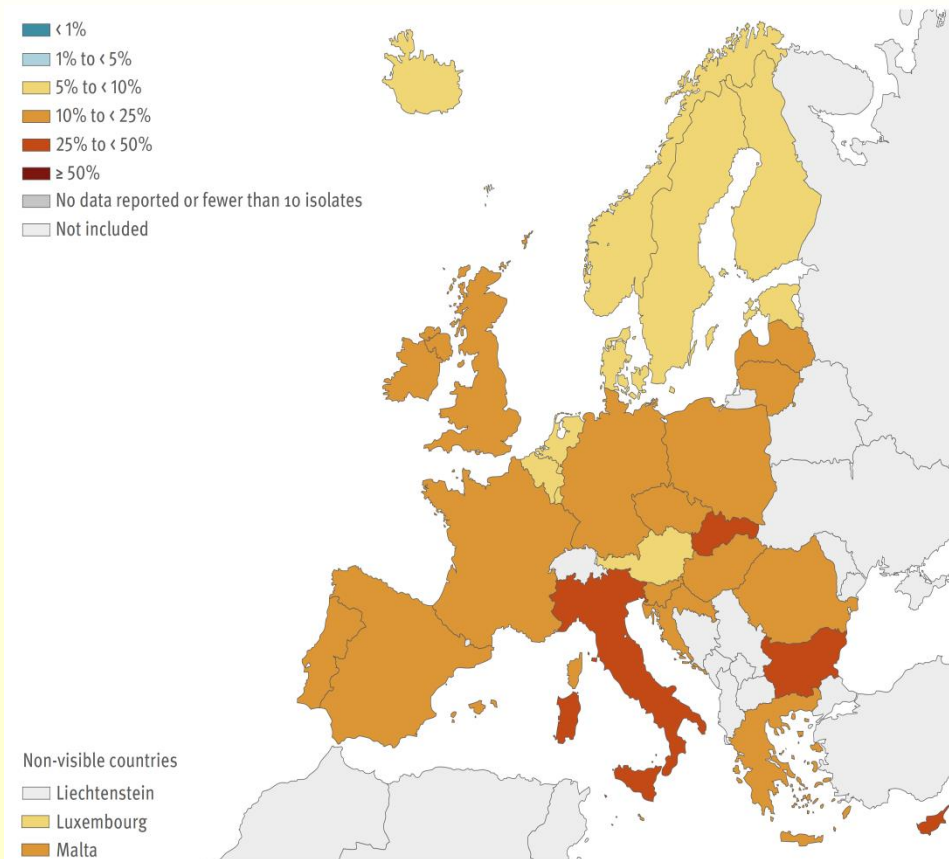
Oxacilinasas  
**Inhibibles por avibactam**

Oxacilinasas clásicas (OXA-1)  
Oxacilinasas de espectro extendido  
**Carbapenemasas de clase D (OXA-48)**

# *E. coli*: resistencia en Europa 2017

## R a cefalosporinas 3ª gen. (BLEE)

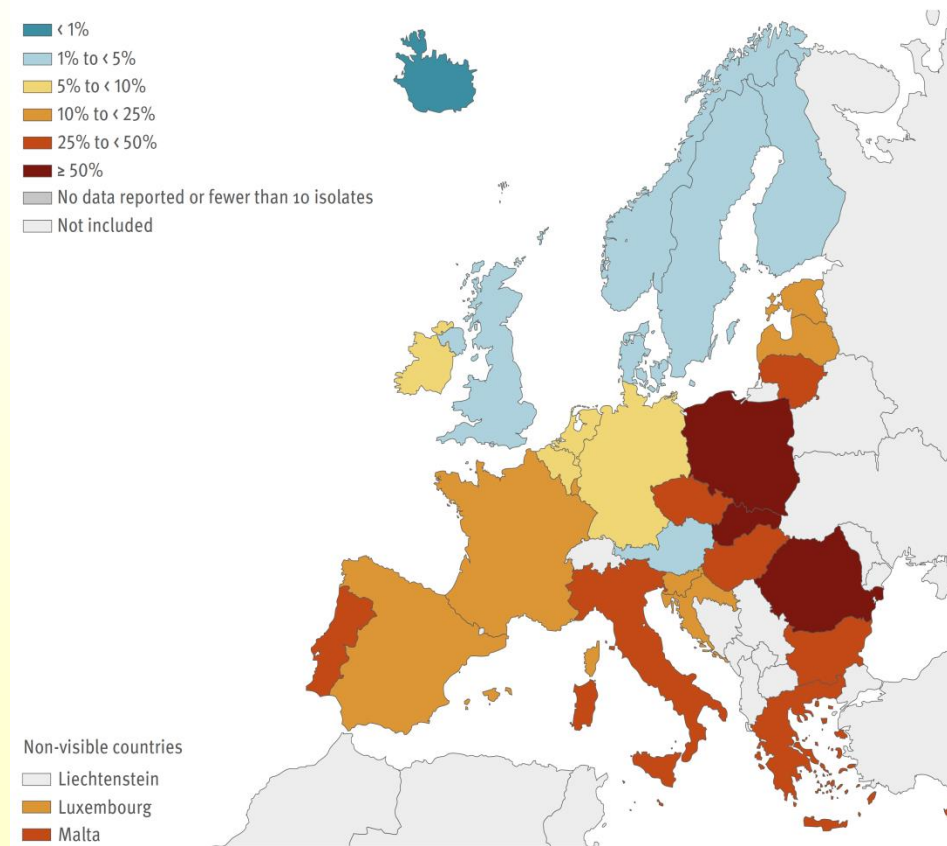
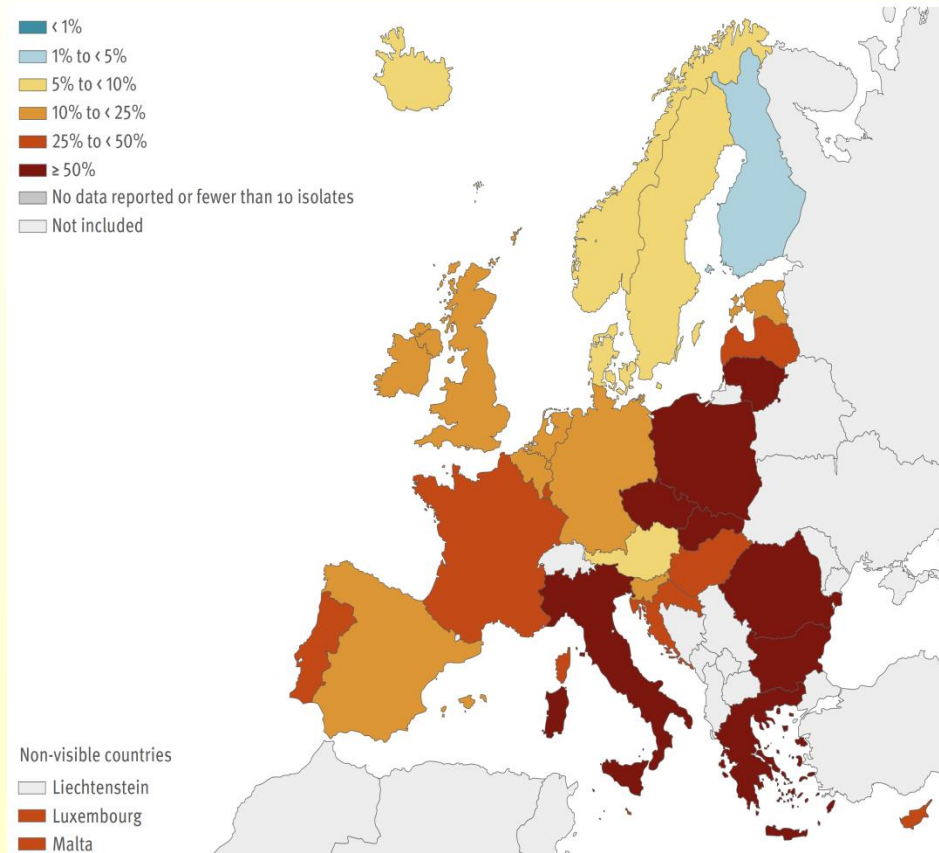
## Resistencia a fluoroquinolonas + R a aminoglucósidos + R a cefalosporinas 3ª gen. (BLEE)



# *K. pneumoniae*: resistencia y multi-resistencia; 2017

## R a cefalosporinas-3ª generación

## R a cefalosp-3ªgen.+fluoroquinolonas+aminoglucósidos





# Enterobacteriales y beta-lactámicos

## Beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE)

- Adquiridas, plasmídicas, transferibles
- Enterobacteriales
- Derivadas de CTX-M, TEM, SHV...

AMP	AMOX/ CLAV	PIP	PIP/ TAZ	C1G	FOX	CXM	C3G	C4G	CARB
R	<b>S</b>	R	<b>S</b>	R	<b>S</b>	R	<b>R o S</b>	<b>R o S</b>	<b>S</b>

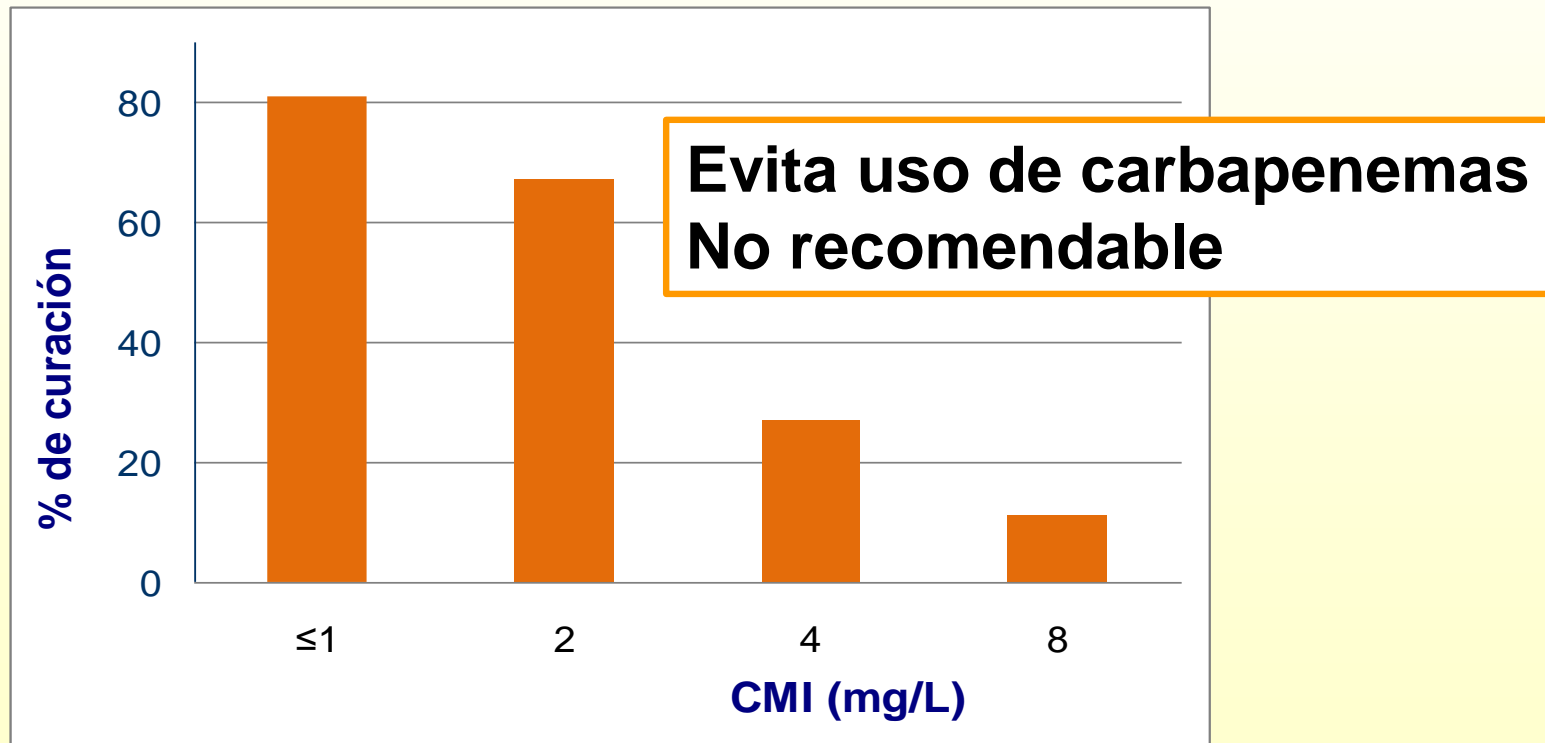
## BLEE + OXA-1 (muy frecuente en *E. coli*)

AMP	AMOX/ CLAV	PIP	PIP/ TAZ	C1G	FOX	CXM	C3G	C4G	CARB
R	<b>R</b>	R	<b>R</b>	R	<b>S</b>	R	<b>R o S</b>	<b>R o S</b>	<b>S</b>

# ¿Tratamiento de BLEEs con cefalosporinas?

¿Se pueden tratar si en el antibiograma sale **SENSIBLE**?

Evolución clínica de 42 pacientes con bacteriemia por *Klebsiella* spp- BLEE o *E. coli* –BLEE tratados con monoterapia con cefalosporinas



# Enterobacterales y beta-lactámicos

## Cefamicinasas cromosómicas y plasmídicas (AmpC)

	AMP	AMOX /CLAV	PIP	PIP/ TAZ	C1G	FOX	CXM	C3G	C4G	CARB
<b>1</b>	R	R	S	S	R	S/R	S/R	S	S	S
<b>2</b>	R	R	<b>R</b>	<b>I/R</b>	R	R	R	<b>R</b>	<b>I/R</b>	S

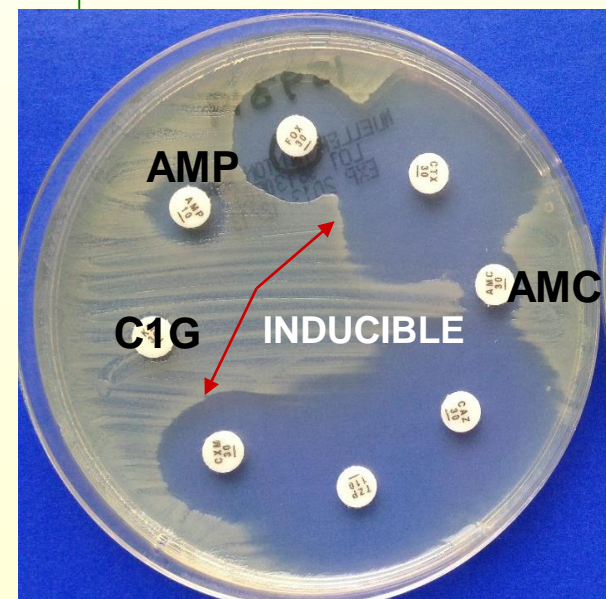
### 1. Cromosómicas constitutivas (resistencia natural):

- *Enterobacter* spp.
- *Citrobacter freundii*
- *Morganella morganii*
- *Serratia* spp.
- *Providencia* spp.
- *Hafnia alvei*
- *Yersinia* spp.
- (*Pseudomonas aeruginosa* y otros BGNNF)

### 1. Adquiridas, plasmídicas y transferibles:

- Enterobacterales (CMY, FOX, MOX, MIR, EBC...)

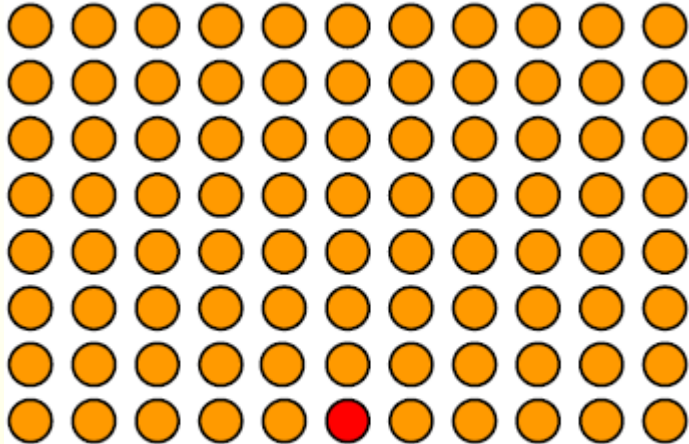
### 2. Desrespresión de AmpC





# ¿AmpC cromosómicas: monoterapia con cefalosp. 3ªG?

## 1. Mutante resistente



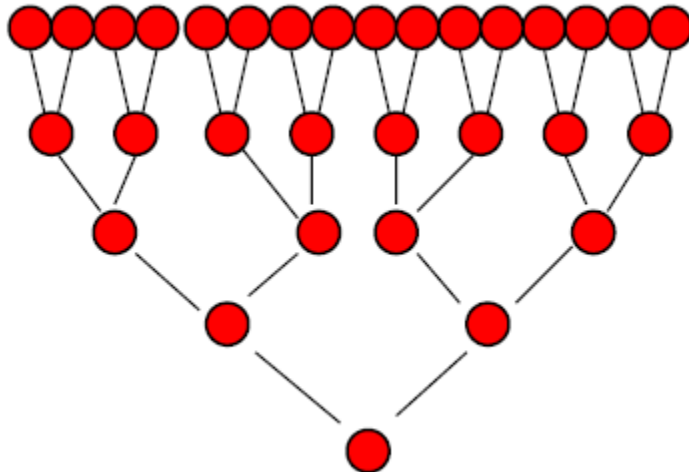
Resistente

## 2. Ceftazidima en monoterapia

## 3. Selección de la célula resistente



## 3. Multiplicación de la célula resistente



4. Fracaso terapéutico  
Menor riesgo de selección  
con **cefepima**

# Tratamiento de BLEEs y AmpC

## BLEE:

- amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam (sin son **Sensibles**)
  - ITU, bacteriemia origen urinario o abdominal
  - precauciones: efecto inóculo, *K. pneumoniae*
- carbapenemas (**lo mejor**, ertapenem menor presión selectiva)
- otros: (cefalosporinas), aminoglucósidos, fluoroquinolonas, tigeciclina, fosfomicina, cotrimoxazol

## AmpC:

- piperacilina-tazobactam, cefepima, carbapenemas
- aminoglucósidos, fluoroquinolonas, (cefotaxima, ceftazidima) tigeciclina, fosfomicina, cotrimoxazol

## Activos frente a BLEE y AmpC (para evitar uso de carbapenemas):

- Ceftazidima-avibactam
- Ceftolozano-tazobactam
- Temocilina (no comercializado España)
- Plazomicina

# Enterobacteriales R a carbapenemas

- Producción de carbapenemasas (KPC, MBLs, OXA-48)
- BLEE o AmpC + alteración de porinas (permeabilidad)
- Frecuente asociación de BLEEs + carbapenemasas

## Antimicrobianos activos:

Polimixinas, tigeciclina, fosfomicina, aminoglucósidos, minociclina, doxicilina, cloranfenicol, cotrimoxazol, (temocilina)

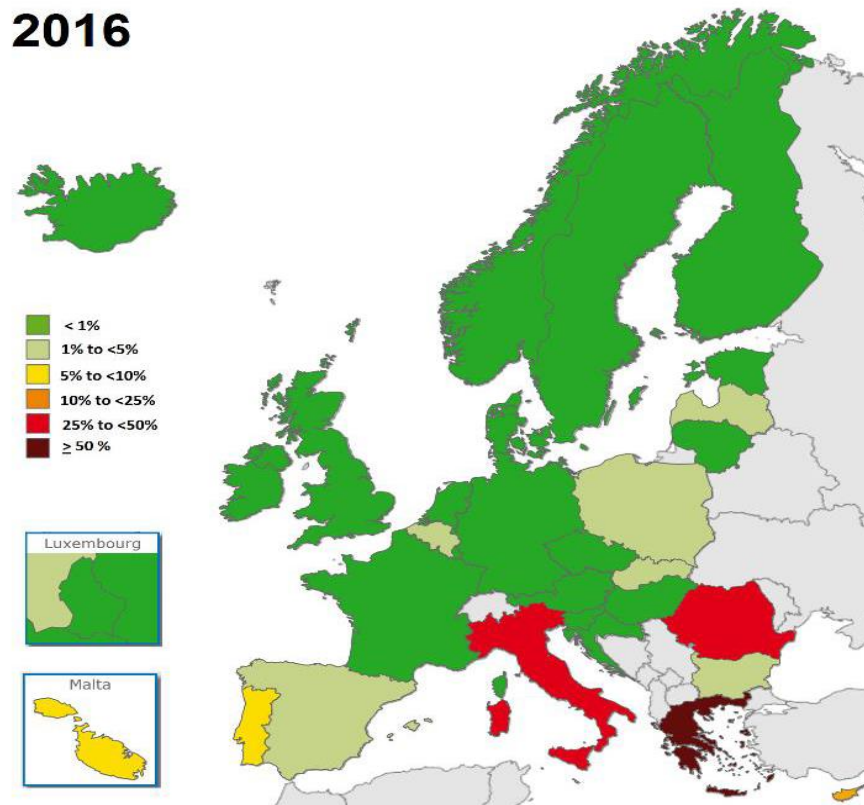
## Nuevos inhibidores de beta-lactamasas/carbapenemasas:

- avibactam: KPC, OXA-48 (y BLEEs)
- vaborbactam: KPC (y BLEEs)

# *K. pneumoniae*: resistencia a carbapenemas

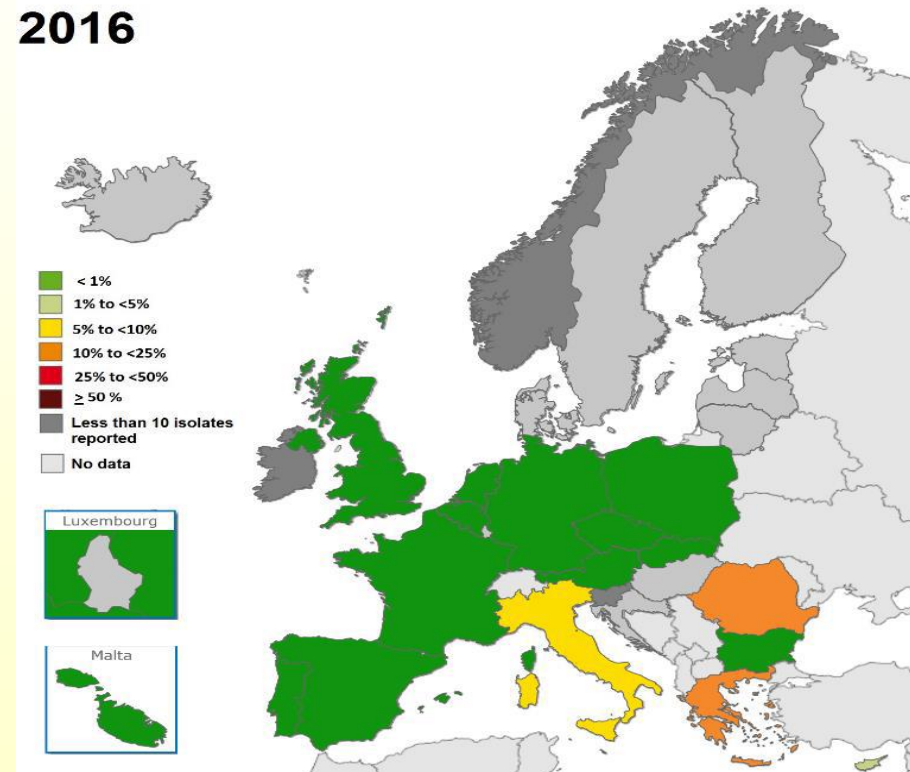
R a carbapenemas

2016



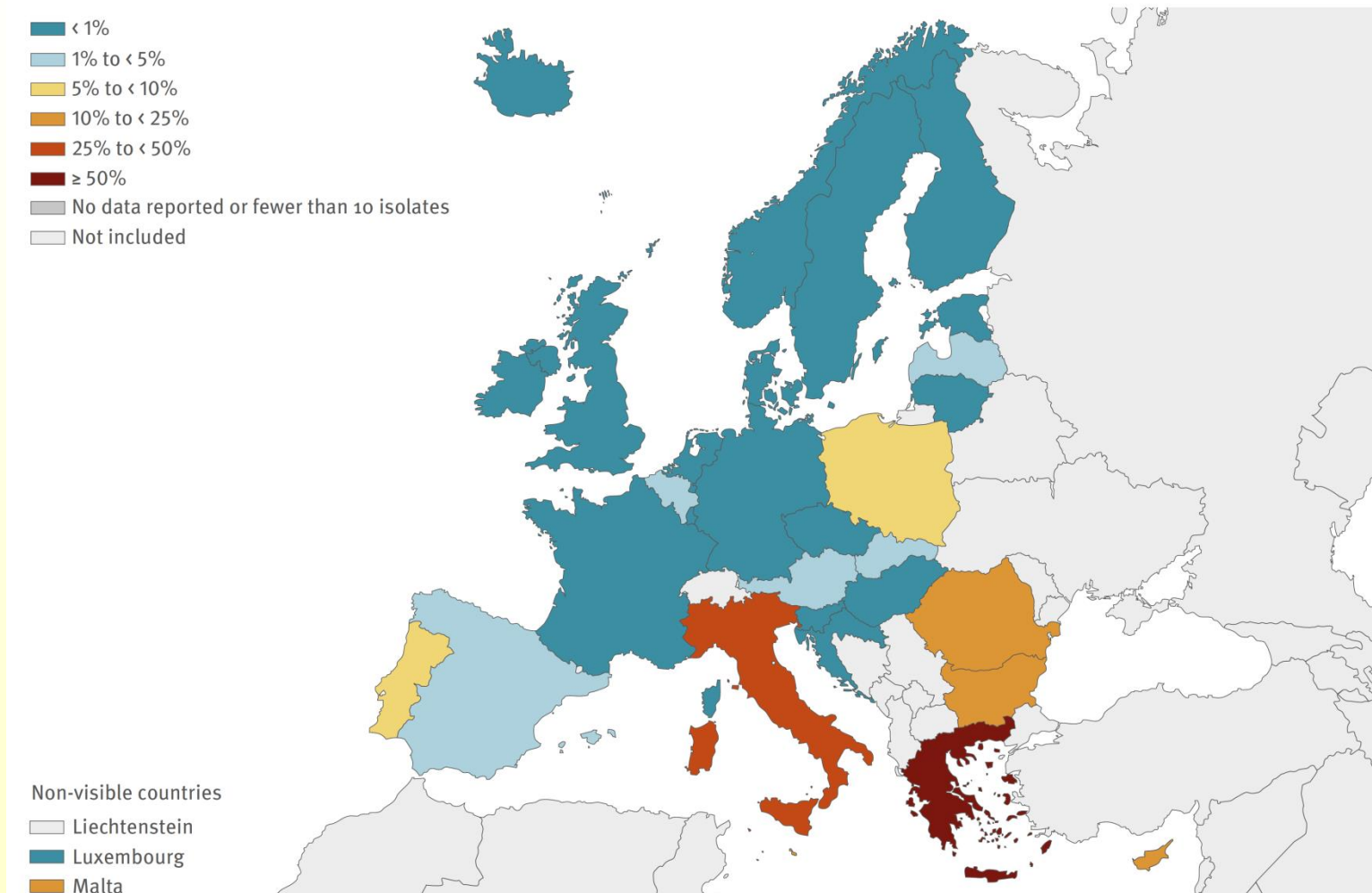
R a carbapenemas + colistina

2016



# K. pneumoniae: resistencia a carbapenemas

**Figure 3.11.** *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2017





# Carbapenemasas

**Clase A: KPC**

**Clase B: MBLs (VIM; IMP; NDM)**

**Clase D: OXA-48**

	AMP	AMOX/ CLAV	PIP/ TAZ	C1G	C2G	C3G	C4G	AZT	CARB	CAZ/AVI	CFT/TAZ
KPC	R	R	R	R	R	R	R	R	R	<b>S</b>	R
MBL	R	R	R	R	R	R	R	<b>S</b>	R	R	R
MBL+ BLEE	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
OXA-48	R	R	R	R	R	<b>S</b>	<b>S</b>	<b>S</b>	R	<b>S</b>	R
OXA-48+ BLEE	R	R	R	R	R	R	R	R	R	<b>S</b>	R

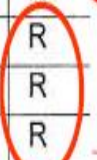
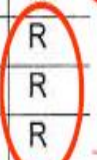
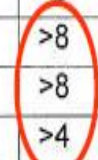
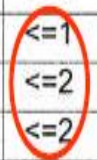
- Adquiridas, plasmídicas, transferibles
- Enterobacteriales, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*
- Co-resistencias asociadas: aminoglucósidos, quinolonas...

- 1) Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica Procedimiento nº 38. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. 2011. [www.seimc.org](http://www.seimc.org)
- 2) Bush K. Past and Present Perspectives on  $\beta$ -Lactamases. AAC 2018; 62:e01076-18
- 3) Aktaş Z, et al. In vitro activity of avibactam (NXL104) in combination with  $\beta$ -lactams against Gram-negative bacteria, including OXA-48  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Int J Antimicrob Agents. 2012 ;39(1):86-9.

# K. pneumoniae

ANTIMICROBIANOS	C.M.I.	REAL
AMOXICILINA	>16	R
AMOXICILINA/CLAVULANICO	>16/8	R
PIPERACILINA/AZOBACTAM	64/4	I
CEFALOTINA	>8	R
CEFUROXIMA	>16	R
CEFOXITINA	>16	R
CEFTAZIDIMA	>16	R
CEFTAZIDIMA/CLAVULANICO	>8/4	-
CEFOTAXIMA	>8	R
CEFOTAXIMA/CLAVULANICO	>8/4	-
CEFEPIME	8	R
AZTREONAM	<=1	S
IMIPENEM	<=1	S
MEROPENEM	<=2	S
ERTAPENEM	<=2	S
GENTAMICINA	4	S
TOBRAMICINA	8	I
AMIKACINA	<=4	S
NITROFURANTOINA	>64	R
ACIDO NALIDIXICO	>16	R
CIPROFLOXACINA	>2	R
MINOCICLINA	4	S
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL	>4/76	R
FOSFOMICINA	<=16	S
COLISTINA	<=4	S

ANTIMICROBIANOS	C.M.I.	REAL
AMOXICILINA	>16	R
AMOXICILINA/CLAVULANICO	>16/8	R
PIPERACILINA/AZOBACTAM	>64/4	R
CEFALOTINA	>8	R
CEFUROXIMA	>16	R
CEFOXITINA	>16	R
CEFTAZIDIMA	>16	R
CEFTAZIDIMA/CLAVULANICO	>8/4	-
CEFOTAXIMA	>8	R
CEFOTAXIMA/CLAVULANICO	>8/4	-
CEFEPIME	>8	R
AZTREONAM	>8	R
IMIPENEM	>8	R
MEROPENEM	>8	R
ERTAPENEM	>4	R
GENTAMICINA	<=2	S
TOBRAMICINA	<=4	S
AMIKACINA	<=4	S
NITROFURANTOINA	<=64	S
ACIDO NALIDIXICO	<=16	S
CIPROFLOXACINA	<=0.12	S
MINOCICLINA	8	I
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL	<=2/38	S
FOSFOMICINA	>64	R
COLISTINA	<=4	S



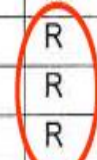
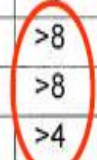
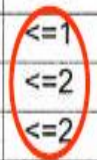
# Carbapenemasa VIM-1

# *K. pneumoniae*

# Carbapenemasa KPC-3

ANTIMICROBIANOS	C.M.I.	REAL
AMOXICILINA	>16	R
AMOXICILINA/CLAVULANICO	>16/8	R
PIPERACILINA/AZOBACTAM	64/4	I
CEFALOTINA	>8	R
CEFUROXIMA	>16	R
CEFOXITINA	>16	R
CEFTAZIDIMA	>16	R
CEFTAZIDIMA/CLAVULANICO	>8/4	-
CEFOTAXIMA	>8	R
CEFOTAXIMA/CLAVULANICO	>8/4	-
CEFEPIME	8	R
AZTREONAM	<=1	S
IMIPENEM	<=1	S
MEROPENEM	<=2	S
ERTAPENEM	<=2	S
GENTAMICINA	4	S
TOBRAMICINA	8	I
AMIKACINA	<=4	S
NITROFURANTOINA	>64	R
ACIDO NALIDIXICO	>16	R
CIPROFLOXACINA	>2	R
MINOCICLINA	4	S
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL	>4/76	R
FOSFOMICINA	<=16	S
COLISTINA	<=4	S

ANTIMICROBIANOS	C.M.I.	REAL
AMOXICILINA	>16	R
AMOXICILINA/CLAVULANICO	>16/8	R
PIPERACILINA/AZOBACTAM	>64/4	R
CEFALOTINA	>8	R
CEFUROXIMA	>16	R
CEFOXITINA	>16	R
CEFTAZIDIMA	>16	R
CEFTAZIDIMA/CLAVULANICO	>8/4	-
CEFOTAXIMA	>8	R
CEFOTAXIMA/CLAVULANICO	>8/4	-
CEFEPIME	>8	R
AZTREONAM	>8	R
IMIPENEM	>8	R
MEROPENEM	>8	R
ERTAPENEM	>4	R
GENTAMICINA	<=2	S
TOBRAMICINA	<=4	S
AMIKACINA	<=4	S
NITROFURANTOINA	<=64	S
ACIDO NALIDIXICO	<=16	S
CIPROFLOXACINA	<=0.12	S
MINOCICLINA	8	I
TRIMETOPRIM/SULFAMETOXAZOL	<=2/38	S
FOSFOMICINA	>64	R
COLISTINA	<=4	S



# Antimicrobianos activos frente a EPC

## Polimixinas:

- Polimixina B, polimixina E (colistina)
- En combinación (carbapenemas, tigeciclina, fosfomicina, aminogl.)
- Emergencia de resistencia (cromosómica, plasmídica transferible)

## Tigeciclina:

- Solo si no hay otras alternativas, NO en monoterapia

## Aminoglucósidos:

- Monoterapia (ITU) o en combinación

## Fosfomicina:

- Mejor en combinación para evitar desarrollo de resistencia

## Temocilina: KPC

## Aztreonam: MBLs (VIM, NDM, IMP)

## Ceftazidima: OXA-48



# Resistencia a colistina

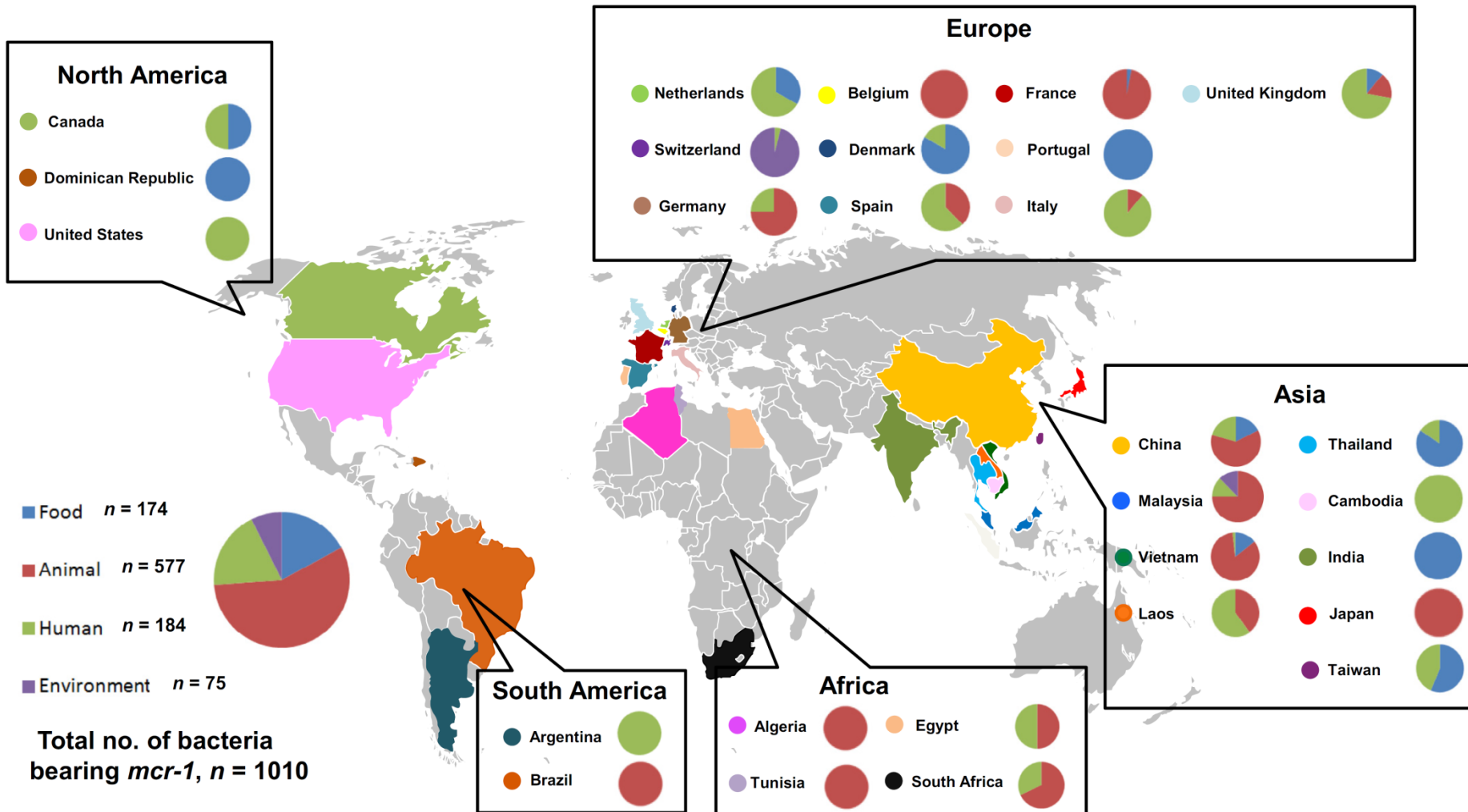


Fig. 2. Global distribution of plasmid-mediated *mcr-1* colistin-resistant strains isolated from environments, foods, animals and humans (November 2015 to April 2016).



# Antimicrobianos activos frente a EPC

## Carbapenemas:

- Siempre en combinación (alta dosis, infusión continua)
- Combinación de 2 carbapenemas (ertapenem + meropenem)???
- Combinación con otros antimicrobianos

## Ceftazidima-avibactam:

- Monoterapia (combinación no parece aumentar eficacia)
- KPC, OXA-48, OXA-48+BLEE, KPC+BLEE
- Combinación con aztreonam: MBLs

## Nuevos antimicrobianos:

- Meropenem-vaborbactam (KPC)
- Aztreonam-avibactam (KPC, OXA-48, MBLs)
- Imipenem-relebactam (KPC, OXA-48)
- **CEFIDEROCOL** (KPC, MBLs, OXA-48, *P. aeruginosa*, ABMR)
- Plazomicina (aminoglucósido)

**Ceftolozano-tazobactam:** NO activo frente a carbapenemasas

# Resistencia en *P. aeruginosa*

## POR MUTACIÓN:

### Inactivación del antibiótico:

- Hiperproducción de AmpC: *penicilinas, cefalosporinas, aztreonam*

### Reducción de la concentración del antibiótico:

- Hiperexpresión de bombas de expulsión: *múltiples antibióticos*
- Inactivación o represión porina OprD: *carbapenemas (imipenem)*

### Modificación de la diana:

- Topoisomerasas II y IV (QRDR): *fluoroquinolonas*

**Polimixinas (colistina):** desarrollo de resistencia por mutación (infrecuente) y resistencia transferible (genes *mcr*)

## TRANSFERIBLE:

- **Beta-lactamasas** (PSE-1, OXA...); **BLEEs** (PER, OXA, VEB. BEL, GES...)
- **Carbapenemasas** (VIM, IMP, SPM, GES, NDM, GIM, SIM, AIM, DIM...)



# *Pseudomonas aeruginosa*: multi-resistencia

R a piperacilina-tazo+ ceftazidima+ fluoroquinolonas+ aminoglucósidos+ carbapenemas: evolución en España

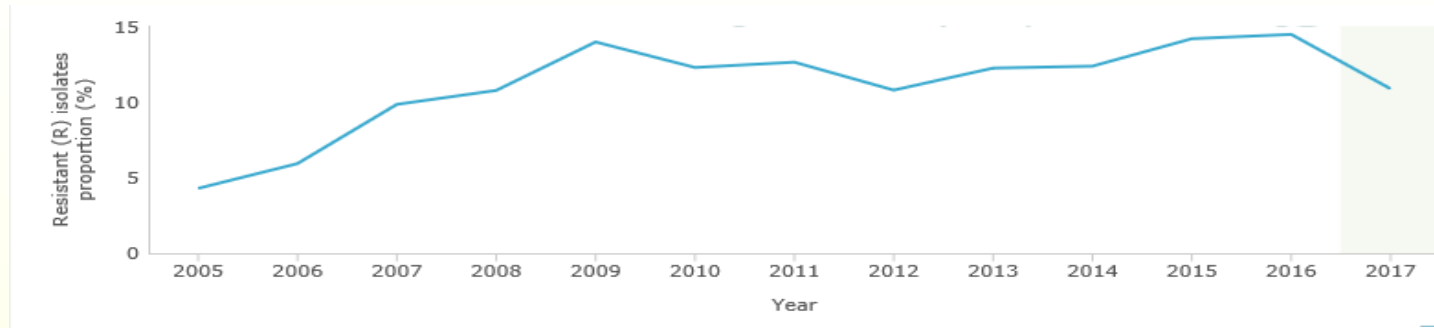
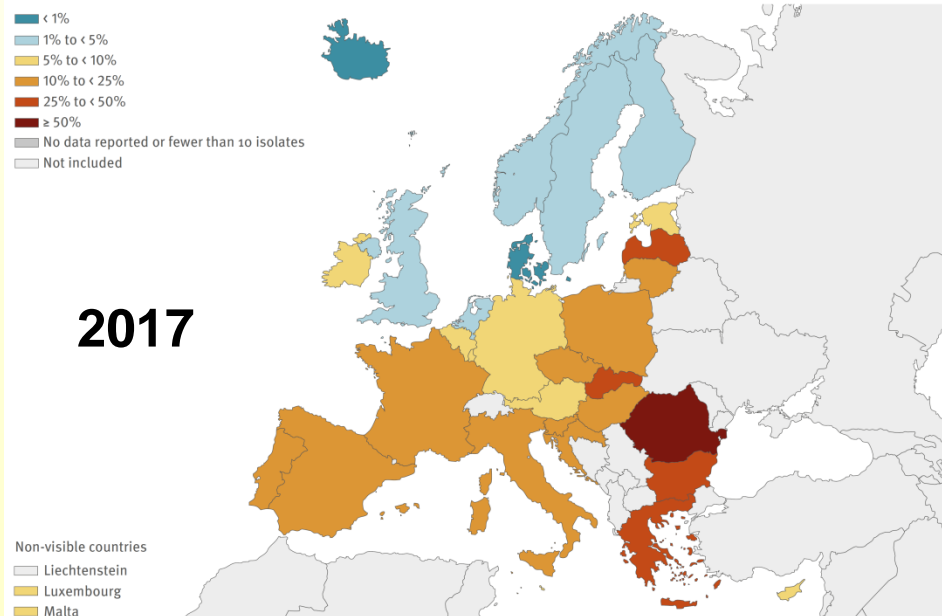


Figure 3.18. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance (resistance to three or more antimicrobial groups among piperacillin ± tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems), by country, EU/EEA countries, 2017



Aislados invasivos

2017

# *P. aeruginosa*: actividad de CAZ-AVI

- Distribución de CMI de ceftazidima y ceftazidima-avibactam
- Aislados de bacteriemia

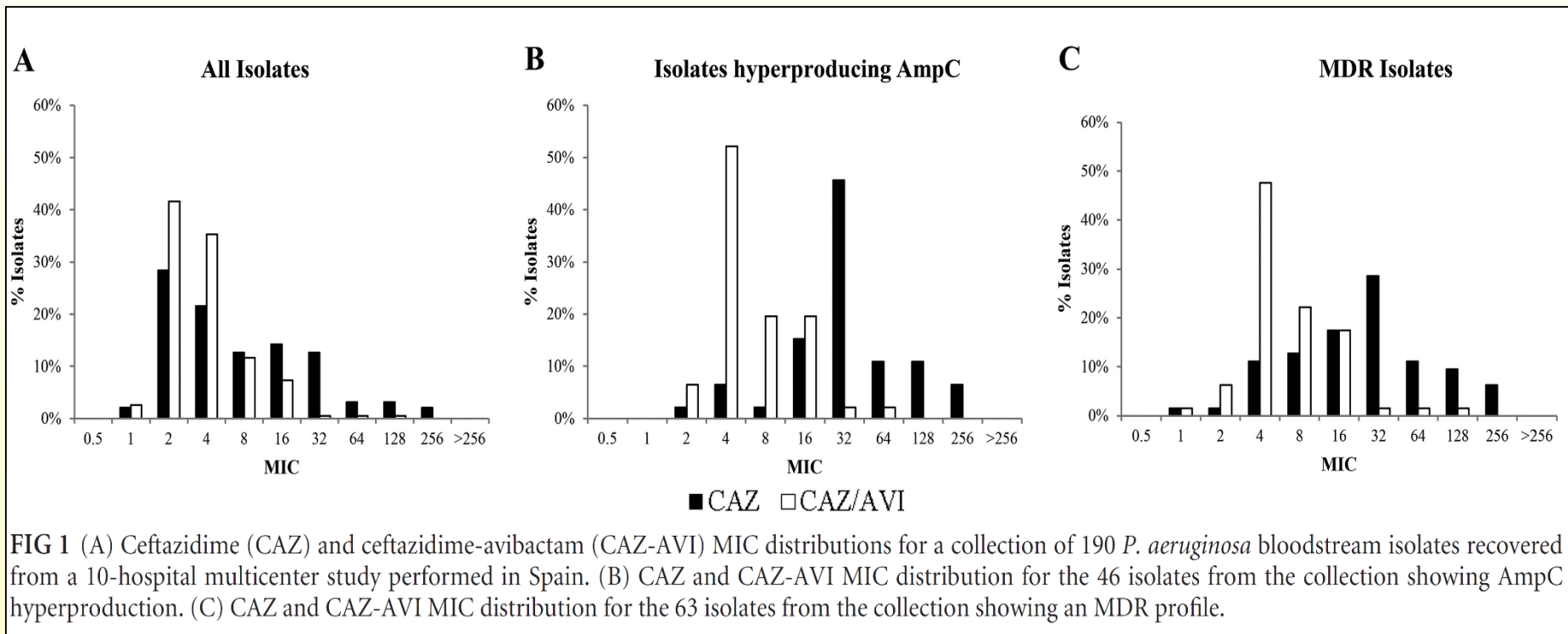


FIG 1 (A) Ceftazidime (CAZ) and ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) MIC distributions for a collection of 190 *P. aeruginosa* bloodstream isolates recovered from a 10-hospital multicenter study performed in Spain. (B) CAZ and CAZ-AVI MIC distribution for the 46 isolates from the collection showing AmpC hyperproduction. (C) CAZ and CAZ-AVI MIC distribution for the 63 isolates from the collection showing an MDR profile.

# *P. aeruginosa*: actividad ceftolozano-tazobactam

- Multicéntrico en España: 500 aislados de *P. aeruginosa*

**94,4% sensibles**

Table 1

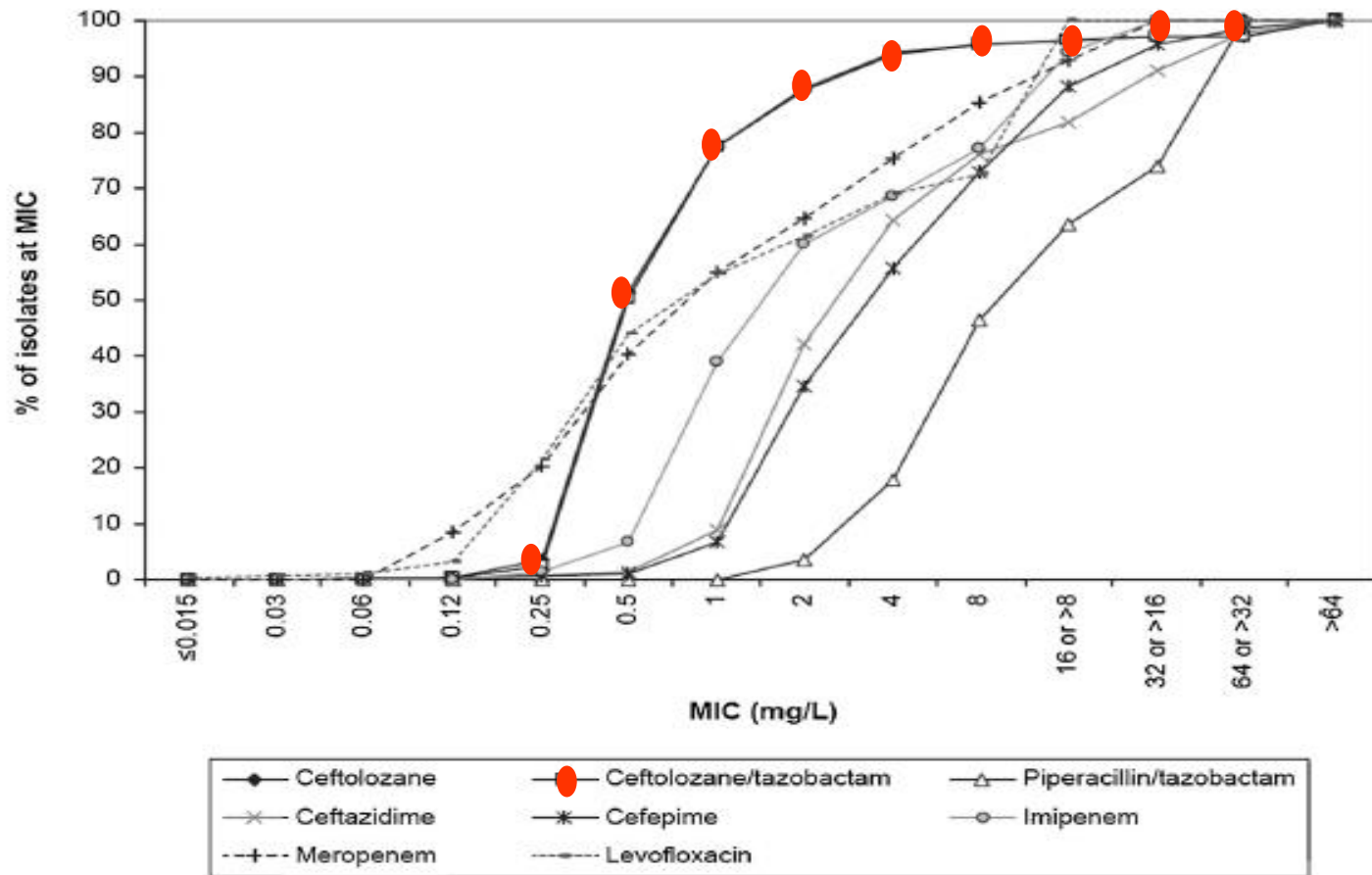
Antimicrobial activity of ceftolozane/tazobactam and comparator agents against *Pseudomonas aeruginosa*, including resistant phenotypes.<sup>a</sup>

Organism (no. tested)/antimicrobial	MIC (mg/L)			Susceptibility					
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range	EUCAST			CLSI		
				%S	%I	%R	%S	%I	%R
All <i>P. aeruginosa</i> (n = 500)									
Ceftolozane	0.5	4	0.12 to >64	-	-	-	-	-	-
Ceftolozane/tazobactam	0.5	4	0.12 to >64	-	-	-	94.4 <sup>b</sup>	1.2 <sup>b</sup>	4.4 <sup>b</sup>
TZP	16	>32	≤2 to >32	63.6	-	36.4	63.6	36.4 <sup>c</sup>	
Ceftazidime	4	32	0.12 to >64	76	-	24	76	5.8	18.2
Cefepime	4	32	0.06 to >64	73	-	27	73	15.2	11.8
Imipenem	2	16	≤0.25 to >16	68.6	8.4	23	60	8.6	31.4
Meropenem	1	16	≤0.12 to >16	64.6	20.8	14.6	64.6	10.8	24.6
Levofloxacin	1	>8	≤0.015 to >8	54.6	7	38.4	61.6	7.4	31



# *P. aeruginosa*: actividad ceftolozano-tazobactam

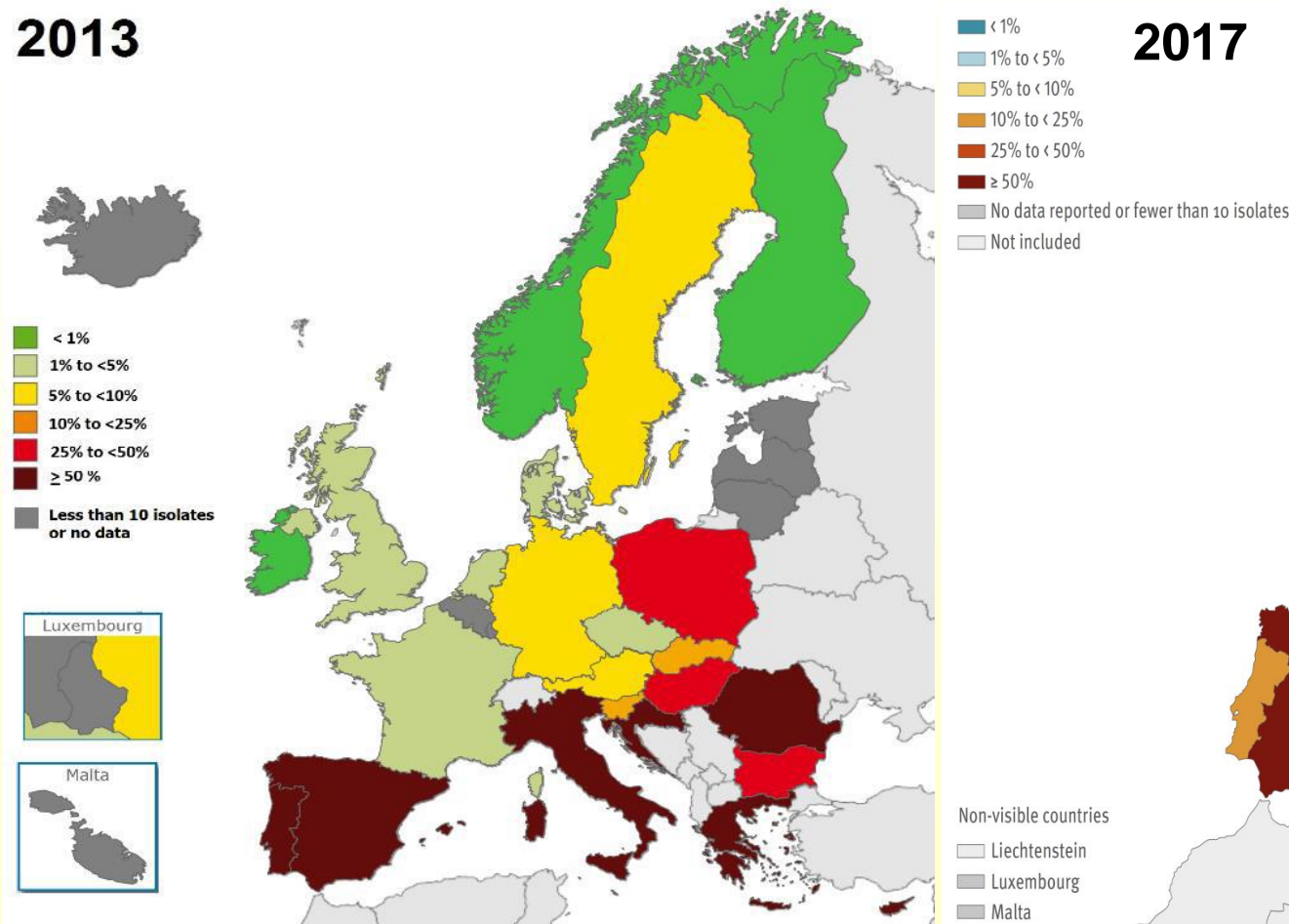
- Distribución de CMI de ceftolozano-tazobactam
- Multicéntrico en España: 500 aislados de *P. aeruginosa*



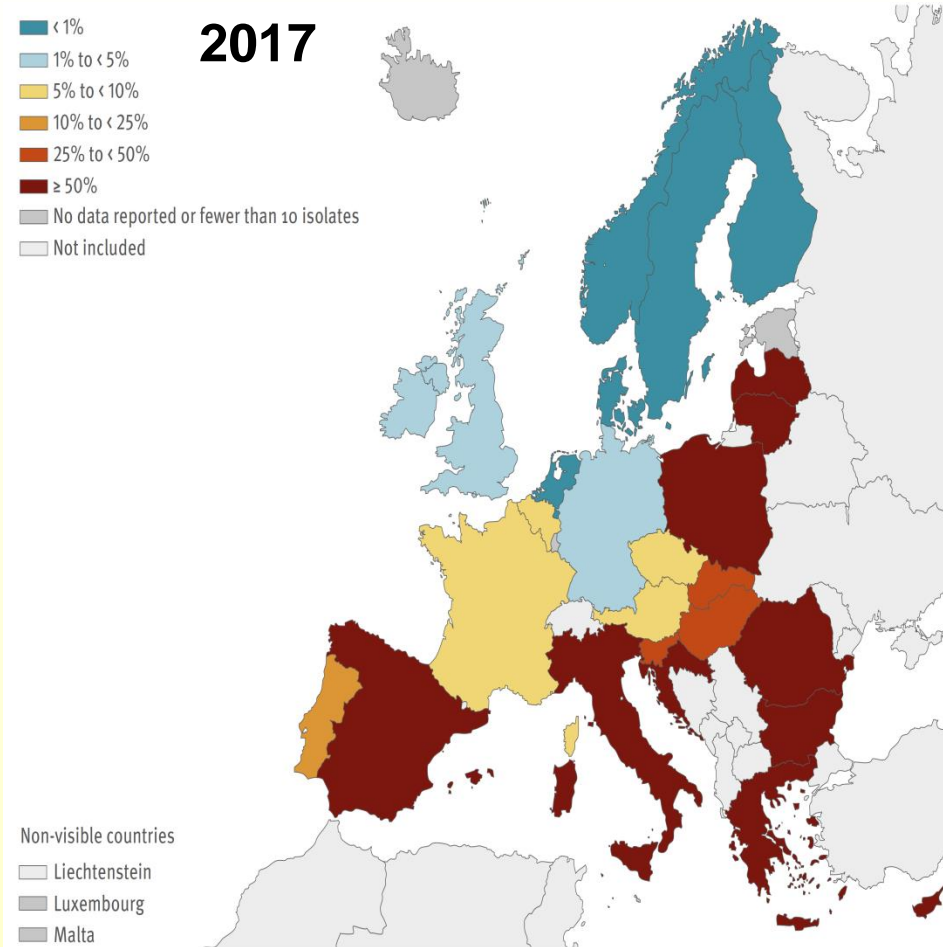
# Acinetobacter baumannii MDR

## Resistencia a fluoroquinolonas + aminoglucósidos + carbapenemas

2013



2017



Extraído de: European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2014

Extraído de: European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2017. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2018

# Actividad de nuevos antimicrobianos: Gram-negativos

## Beta-lactámicos/inhibidores de beta-lactamasas

	Enterobacterias					BGNNF	
	BLEE	AmpC	Carba KPC	Carba OXA-48	Carba MBL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Ceftolozano/ tazobactam	+	-/+	-	-	-	++	-
Ceftazidima/ avibactam	++	++	++	+	-	++	-
Aztreonam/ avibactam	++	++	++	+	++	+	-
Imipenem/ relebactam	++	++	++	(-)	-	+	-
Meropenem/ vaborbactam	++	++	++	(-)	-	+	-
Cefepima/ zidebactam	++	++	++	++	++	++	-
Cefiderocol	++	++	++	++	++	++	+

# Actividad de nuevos antimicrobianos: Gram-negativos

## Nuevos no-beta-lactámicos

	Enterobacterias					BGNNF	
	BLEE	AmpC	Carba KPC	Carba OXA-48	Carba MBL	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Eravaciclina	++	++	++	++	++	-	++
Plazomicina	++	++	++	++	++/-	++	+
Omadaciclina	+						
Octapeptinas	+	+	+	+	+	+	+
Novarifina							+
Murepavadina						+++	

Eravaciclina: fluorociclina (tetraciclina)

Plazomicina: aminoglucósido semisintético

Omadaciclina: aminometilciclina (tetraciclina)

Octapeptinas: lipopéptidos cíclicos

Novarifina: péptido sintético

Murepavadina: ciclopéptido anti- *Pseudomonas*

# Conclusiones

- Incremento de Gram-negativos multirresistentes:
  - Enterobacterias productoras de carbapenemasas
  - *Pseudomonas aeruginosa* multi-R
  - *Acinetobacter baumannii* multi-R
- Múltiples alternativas terapéuticas
- Control de la infección nosocomial



**MUCHAS GRACIAS**