

# Bacilos Gram Negativos Multi-Resistentes en el siglo XXI. ¿Fin de la era antibiótica?

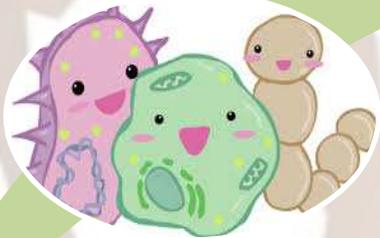


Bioq. Maria Alejandra Blanco.  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

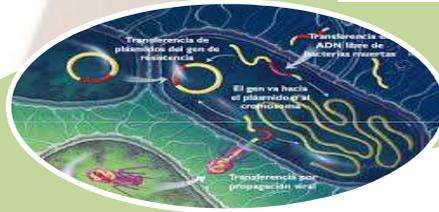
Era pre ATB

Era ATB

Era Post ATB



**Bacterias salvajes**



**Super bacteria**

**Acumulan cambios en ADN**  
**Transferencia de material genético**  
**Capitalismo genético**

Nadie Está a Salvo en...

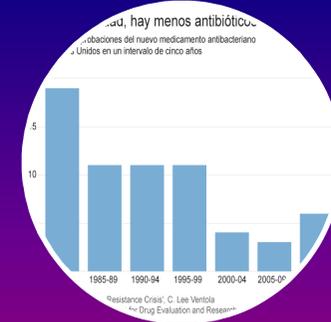
# La Era Post-Antibiótica



Uso y abuso  
de ATB en  
salud humana



Uso promotor  
de crecimiento  
en animales



Escaso  
desarrollo de  
nuevos ATB

Era

post

Antibiótica

# Era Post Antibiótica



700.000 muertes por año



Infecciones por gérmenes MULTIR

- 1 causa de muerte
- 1 muerte cada 3 segundos: 10 millones de muertes al año



Doble contribución de la resistencia

- Mortalidad directa
- Mortalidad indirecta: no se podrán realizar procedimientos médicos que alargan la vida o mejoran su calidad: tx órganos, quimioterapia, cirugías cardíacas, colocación de prótesis. Los mismos no se conciben sin ATB efectivos



Afecta a la economía mundial:

Pérdida en la productividad

Incremento en los costos de la atención médica: internaciones prolongadas, ATB más caros, etc

## 2017: OMS lista de patógenos

### Prioridad crítica

*Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos  
*Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos  
Enterobacteriaceae, resistentes a los carbapenémicos,  
productoras de ESBL

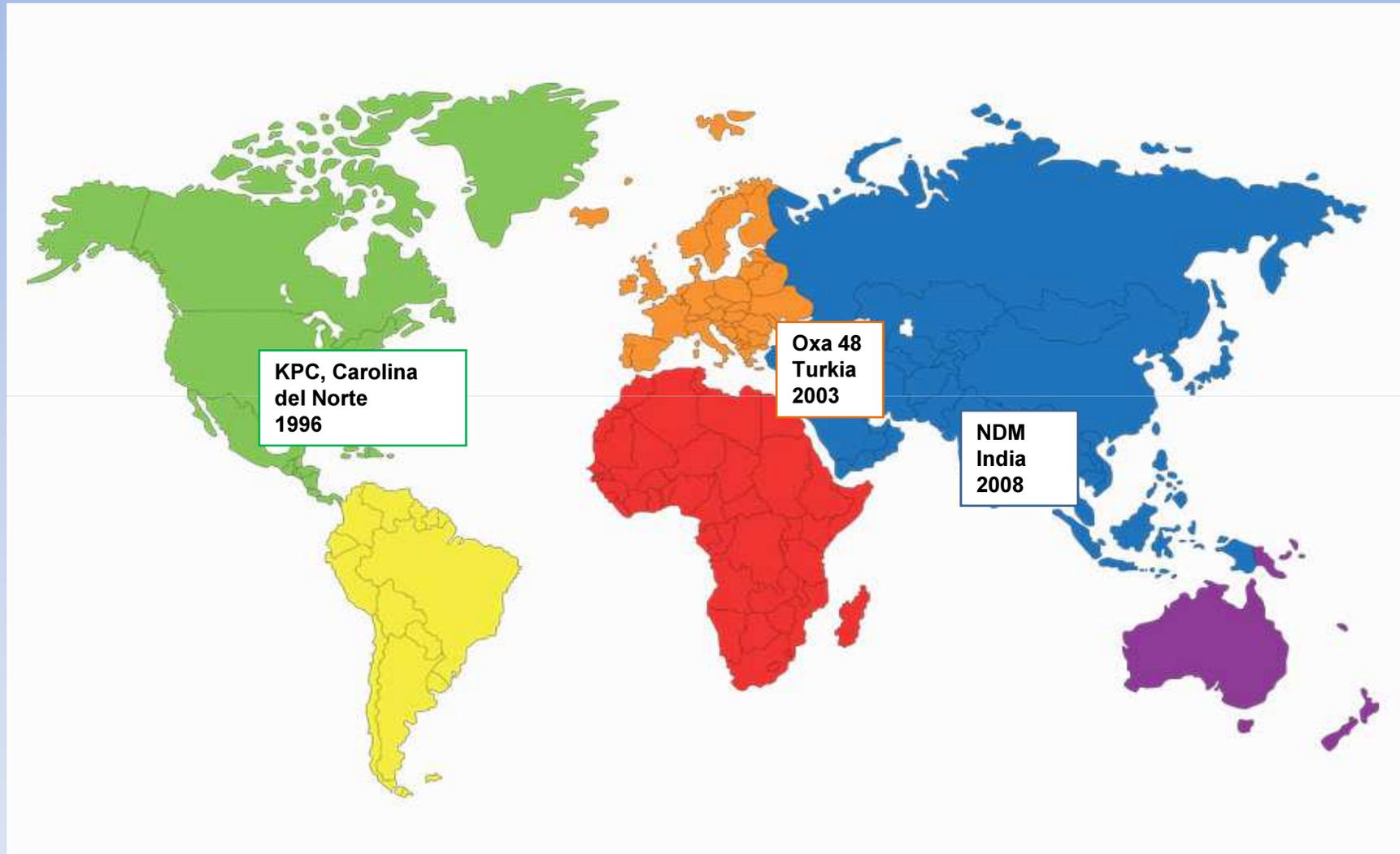
### Prioridad elevada

- *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina
- *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina
- *Helicobacter pylori*, resistente a la claritromicina
- *Campylobacter spp.*, resistente a las fluoroquinolonas
- *Salmonellae*, resistentes a las fluoroquinolonas
- *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas

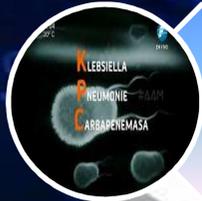
### Prioridad media

- *Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a la penicilina
- *Haemophilus influenzae*, resistente a la ampicilina
- *Shigella spp.*, resistente a las fluoroquinolonas

# Aparición de carbapenemasas en enterobacterias



# Clases de Carbapenemasas: KPC



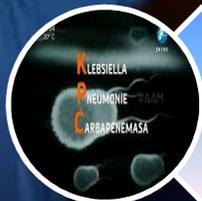
**Clase A. Capacidad de hidrolizar a penicilinas, cefalosporinas de todas las generaciones, monobactames y carbapenemes**



**Naturaleza plasmídica asociadas al trasposón  
Tn4401**



**Su diseminación a nivel mundial se debe a introducción del plasmido en un clon hiper epidémico denominado ST258.**



**Descriptas también en PAE y  
Acinetobacter sp.(diseminación del plasmido)**

# KPC



**1° aislamiento KPC en 2006, paciente adulto TXR, internación prolongada, Tto: 16 días de Meropenem**

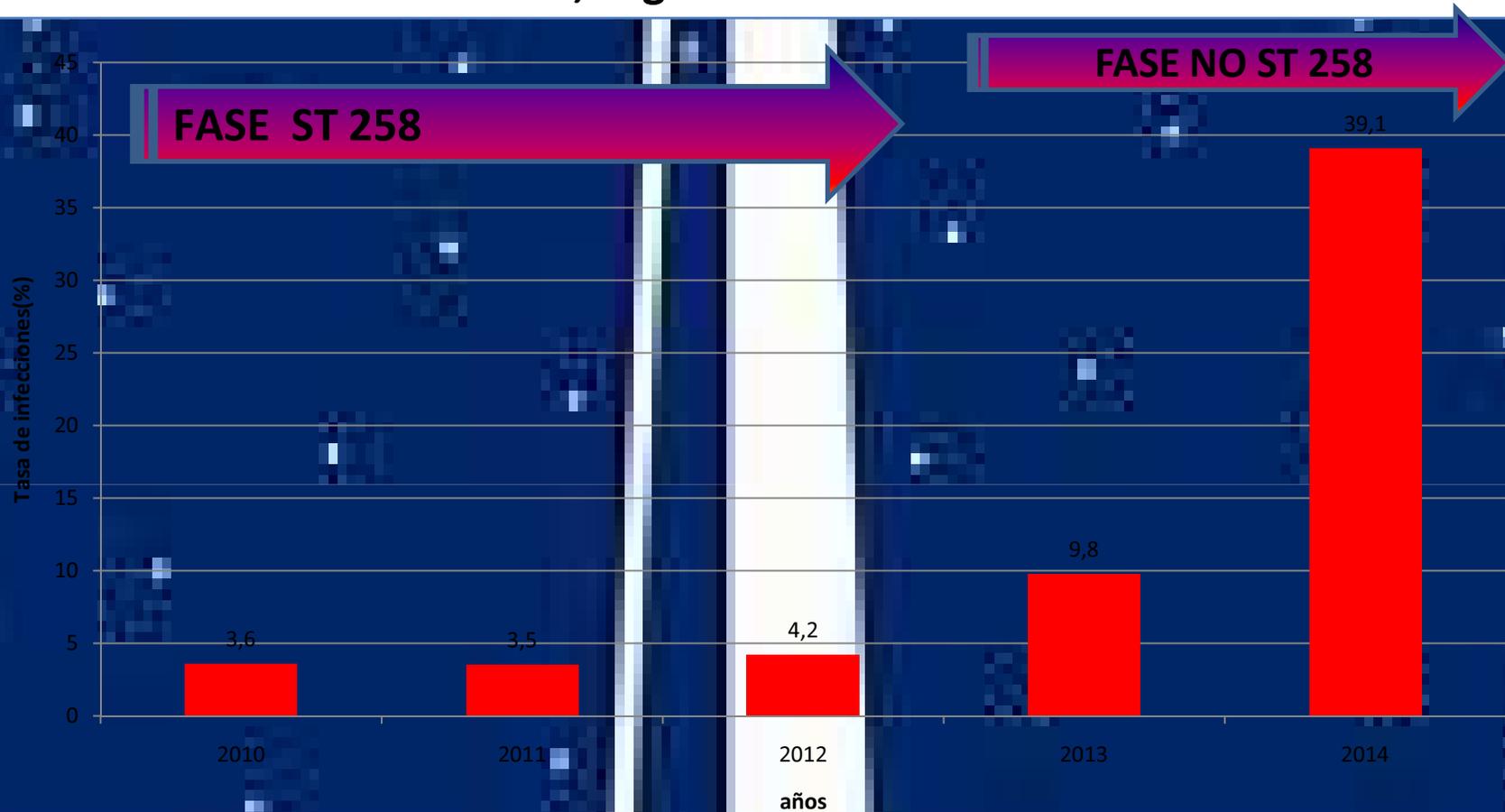


**1° fase: 2006-2012: Diseminación del clon – hiper-epidémico ST 258**



**2° fase: 2013-actualidad: Introducción de otros ST diferentes del 258, y aparición en bacterias diferentes a *Klebsiella* sp. (diseminación plasmídica)**

## Tasa de infecciones KPC cada 10000 egresos en hospitales de la Ciudad de Bs AS, Argentina 2010-2014



Fuente: en base a datos de la Red Whonet, Argentina

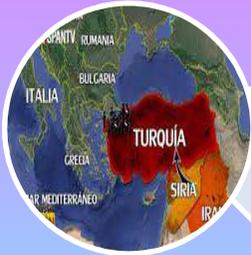
# Oxacilinasas 48/163



**Oxa 48: NO hidrolizan cefalosporinas de 3º y 4ºG  
y actividad débil sobre carbapenemes**



**En Argentina tenemos la variante Oxa 163, que afecta a cef 3º y 4ºG además a carbapenemes.**



**Principalmente en *k.pneumoniae*, pero también en *E.coli*, *C. freundii*, *E.cloacae* y *Serratia marcescens***

# NDM: Nueva Delhi metalo- $\beta$ -lactamasa



**Surge en la India en 2008 (paciente Sueco).  
Se hace endémica rápidamente**



**2013 en Argentina: Paciente adulto, internación prolongada, sin antecedentes de viajes, en punta de catéter: colonización: Co producción de Per-2+ NDM**



**Confiere R a todos los beta-lactámicos excepto Aztreonam**



**Prefiere Tribu Proteae, Providencia pero tb descrita en otras especies**



**Reservorios en comunidad.**



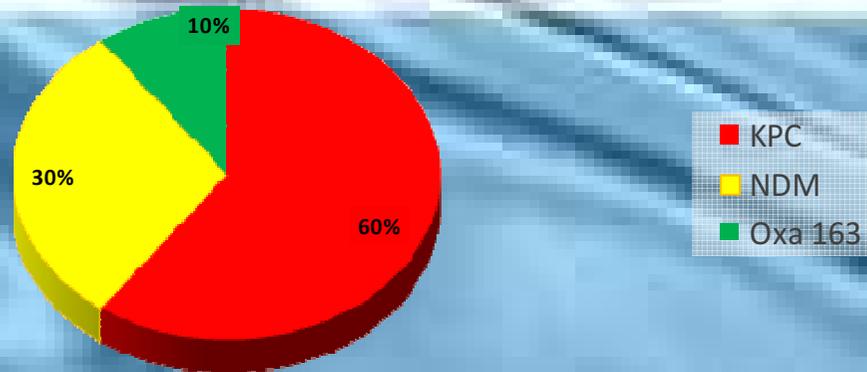
**Enorme potencial de diseminación: vesículas**

# Clases de carbapenemasas circulantes en aislamientos clínicos en Argentina

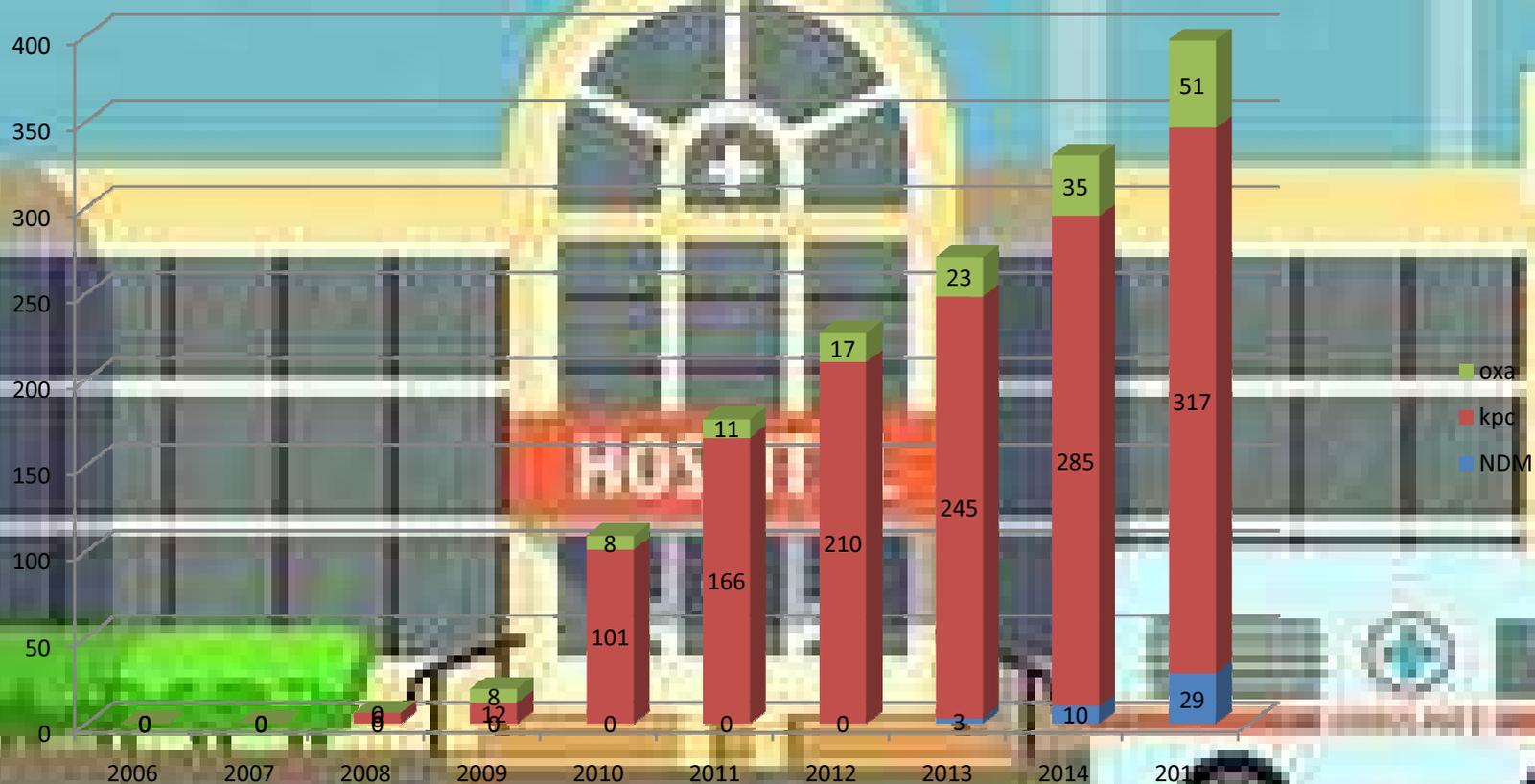
EB productoras de Carbapenemasas en Adultos, 2017. Red Whonet Argentina



EB productoras de Carbapenemasas en Pediatría, 2017. Red Whonet Argentina



## Número acumulativo de hospitales con aislamientos de Enterobacterias productoras de carbapenemasas en Argentina, 2006-2015

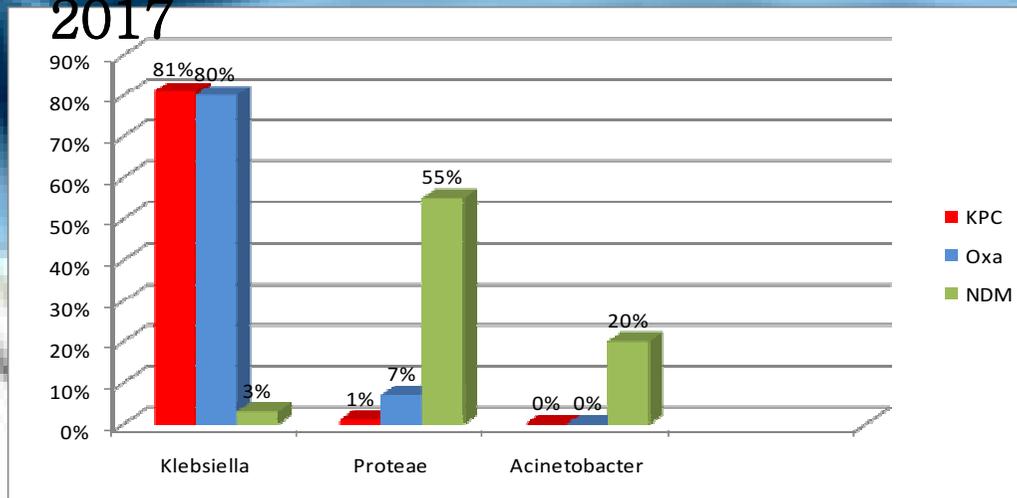


Fuente: en base a datos de la Red Whonet, Argentina

# Distribución relativa de carbapenemasas por especies en Argentina

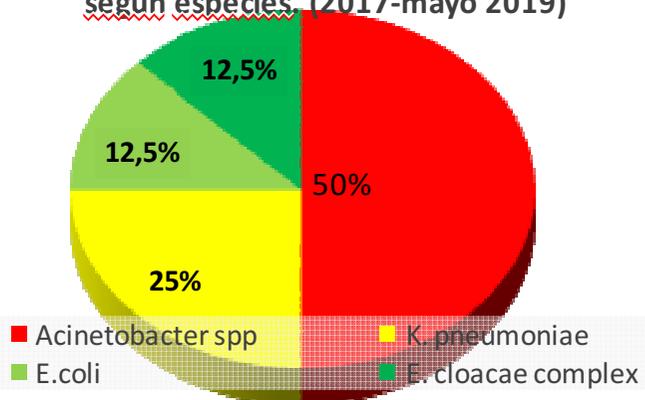
Datos de la Red Whonet, Argentina,

2017

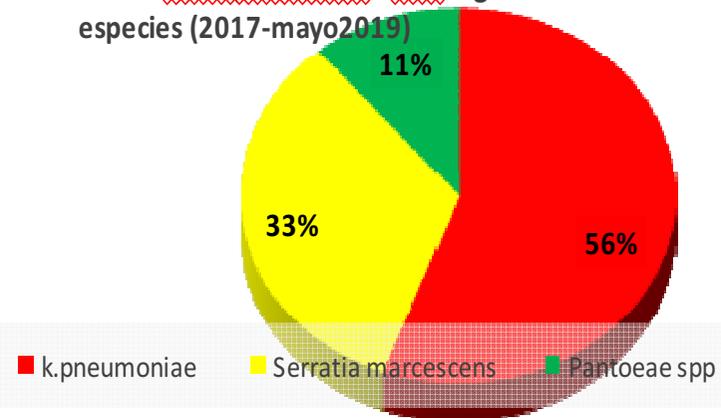


## Datos del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

Distribución de Carbapenemasas NDM según especies. (2017-mayo 2019)



Distribución de Carbapenemasas Oxa según especies (2017-mayo 2019)



# Presencia de Carbapenemasa



**Carbapenemasa**



**Terapia  
combinada**



**CIM a  
Meropenem**



**Drogas de 2da  
línea**

## Cepas productoras de carbapenemasas: Terapia combinada vs monoterapia y la combinación con un carbapenem

**Tabla 1. Reportes clínicos distintivos de alto impacto en la comunidad científica.**

Primer Autor	Gérmén y mecanismo de resistencia	Tipo de infección	Mortalidad <sup>1</sup>			Referencia
			Monoterapia	Terapia combinada		
				Todas las combinaciones	Combinación con un carbapenem <sup>2</sup>	
Daikos G.	Kpn KPC	Bacteriemia	NC <sup>3</sup>	35.5%	11.5% (CIM ≤4)	Clin Microb Infect 2011;17:1135
Qureshi Z.	Kpn KPC	Bacteriemia	57.8%	13.3%	NC	<a href="#">Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:2108-13</a>
Tzouvelekis L.	Kpn KPC y MBL	Bacteriemia y NAV	47-54%	29%	8% (CIM ≤4)	<a href="#">Clin Microbiol Rev. 2012. 25(4):682</a>
Tumbarello M.	Kpn KPC	Bacteriemia	53.3%	34.1%	12.5% (CIM ≤16)	Expert Rev Anti Infect Ther. 2013;11: 1053-63
Daikos G.	Kpn KPC, MBL y KPC+MBL	Bacteriemia	44.4%	27.2%	19.3% (CIM ≤8)	Antimicrob Agents Chemother. 2014, 58:2322.

<sup>1</sup> mortalidad a 28 o 30 días.

<sup>2</sup> meropenem o doripenem en alta dosis y en infusión > 3hs. Entre paréntesis se muestra el valor de CIM de meropenem de los aislados que fueron incluidos en el grupo que recibieron carbapenem como parte del tratamiento combinado.

<sup>3</sup> NC, no calculado

Opciones terapéuticas para una infección por un aislamiento productor de carbapenemasas  
 % de Sensibilidad según tipo de carbapenemasa

- : >80%,
- : 60%
- 40%
- < 20%



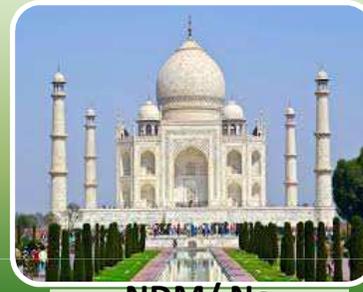
**KPC**

TIGE  
 FOSFOMICINA  
 COLISTIN  
 AMIKACINA  
 Gentamicina  
 MERO ≤8  
 CIPRO  
 TMS



**NDM/Proteae**

MERO ≤8  
 AMIKACINA  
 AZTREONAM  
 FOSFOMICINA  
 TMS  
 GENTAMICINA  
 CIPROFLOXACINA



**NDM/ No proteae**

TIGECICLINA  
 COLISTIN  
 FOSFOMICINA  
 MERO ≤8  
 AZTREONAM  
 CIPROFLOXACINA  
 TMS  
 GENTA/AK



**OXA 48/163**

TIGECICLINA  
 COLISTIN  
 FOSFOMICINA

# Resistencia a Colistín: Plasmídica y transferible: MCR-1



## Primera descripción en China: Nov 2015

- *Escherichia coli*
- Cerdos y otros animales de consumo, alimentos y muestras clínicas de pacientes



MCR ya se asoció a patógenos productores de BLEE, BLAP y carbapenemasas (KPC, NDM, VIM y Oxa 48)

## Epidemiología de la Resistencia a Colistín por MCR-1 en el Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

- **Período: 2016 – mayo 2019**
- **18 pacientes con infecciones por MCR-1**
- **16 fueron ITU:**
- **Todos tenían patologías crónicas de base: 14 urópatas, 1 SMD, 1 gastroquiasis. Todos habían recibido esquemas ATB.**
- **Ninguno fue MultiR**
- **Las resistencias acompañantes principales: AMP, Cipro y TMS. 4 fueron BLEE**
- **Todos tuvieron opciones terapéuticas.**

Apareció en COLONIZACIÓN, CO-PRODUCCIÓN de :  
NDM Y MCR-1: 1 paciente  
OXA 163 Y MCR1: 1 paciente

# Nuevos antibióticos

- **Ceftazidime avibactam: KPC y Oxa 48 like**



- **Meropenem vaborbactam: KPC**



- **Eravacycline: No es activa en PAE**



- **Imipenem Relebactam: KPC**
- **Plazomicina: KPC**

# LA SALUD MUNDIAL

¿Qué estamos haciendo para combatir la RAM?



## RESOLUCIÓN 4/2015

**COMPROMISO PARA TRABAJAR EN EL USO PRUDENTE DE ATB EN AGRICULTURA Y PROMOVER BUENAS PRÁCTICAS EN SISTEMAS ALIMENTARIOS Y AGRÍCOLAS**

## 5 objetivos:

- 1: CONCIENTIZAR A LA SOCIEDAD**
- 2: REFORZAR LA VIGILANCIA Y LA INVESTIGACIÓN**
- 3: REDUCIR Y PREVENIR LA INFECCIONES**
- 4: USO RACIONAL DE ATB EN HUMANOS Y ANIMALES**
- 5: AUMENTAR LA INVERSIÓN EN NUEVOS ATB Y MÉTODOS DX, VACUNAS**

**Plan Nacional de acción contempla la interacción entre salud animal y humana como un TODO**

En enero de 2019 : ley que prohíbe el uso de colistín en animales, y se está gestando un plan de prohibición gradual de otros ATB en animales.

SENASA vigila niveles de R en muestras de frigoríficos

Red de vigilancia del Malbrán se une al plan de acción mundial encarado OMS.

# CONCLUSIÓN

LA RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS  
SUPONE UNA GRAVE AMENAZA PARA  
LA SALUD MUNDIAL



## COMBATAMOS LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS



Si no actuamos hoy,  
no habrá cura mañana

