

X CURSO DE ANTIBIÓTICOS 2015

Infecciones extrahospitalarias
por bacterias multirresistentes

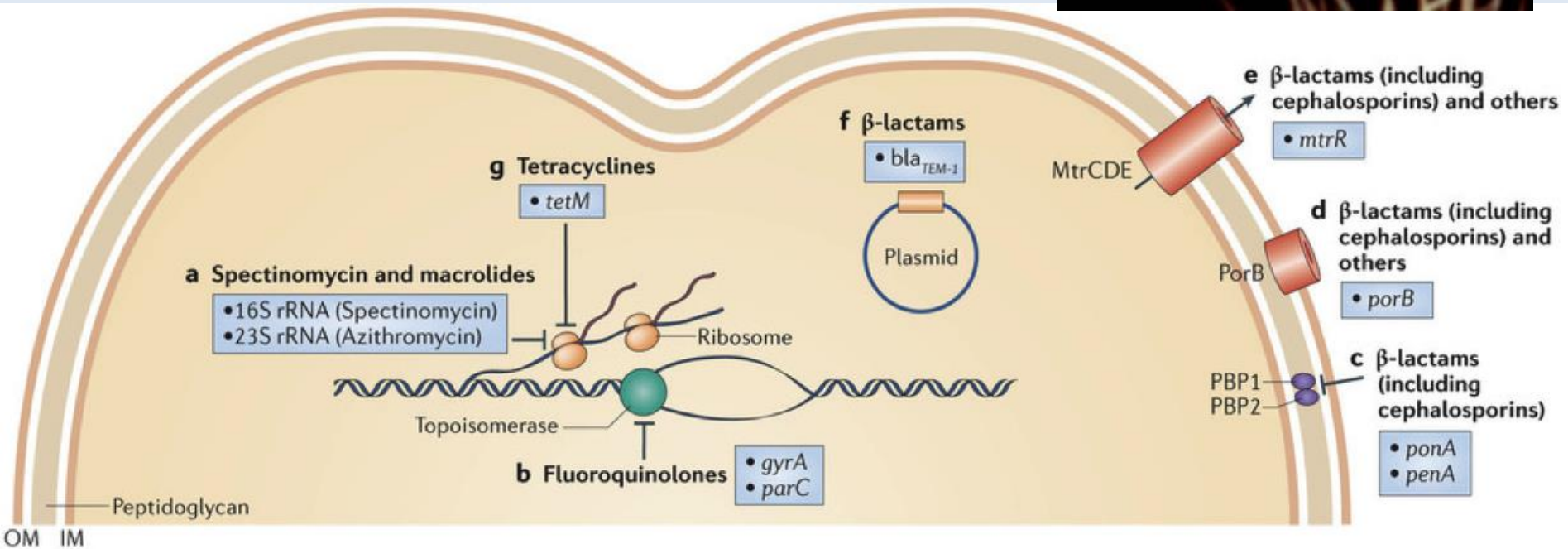


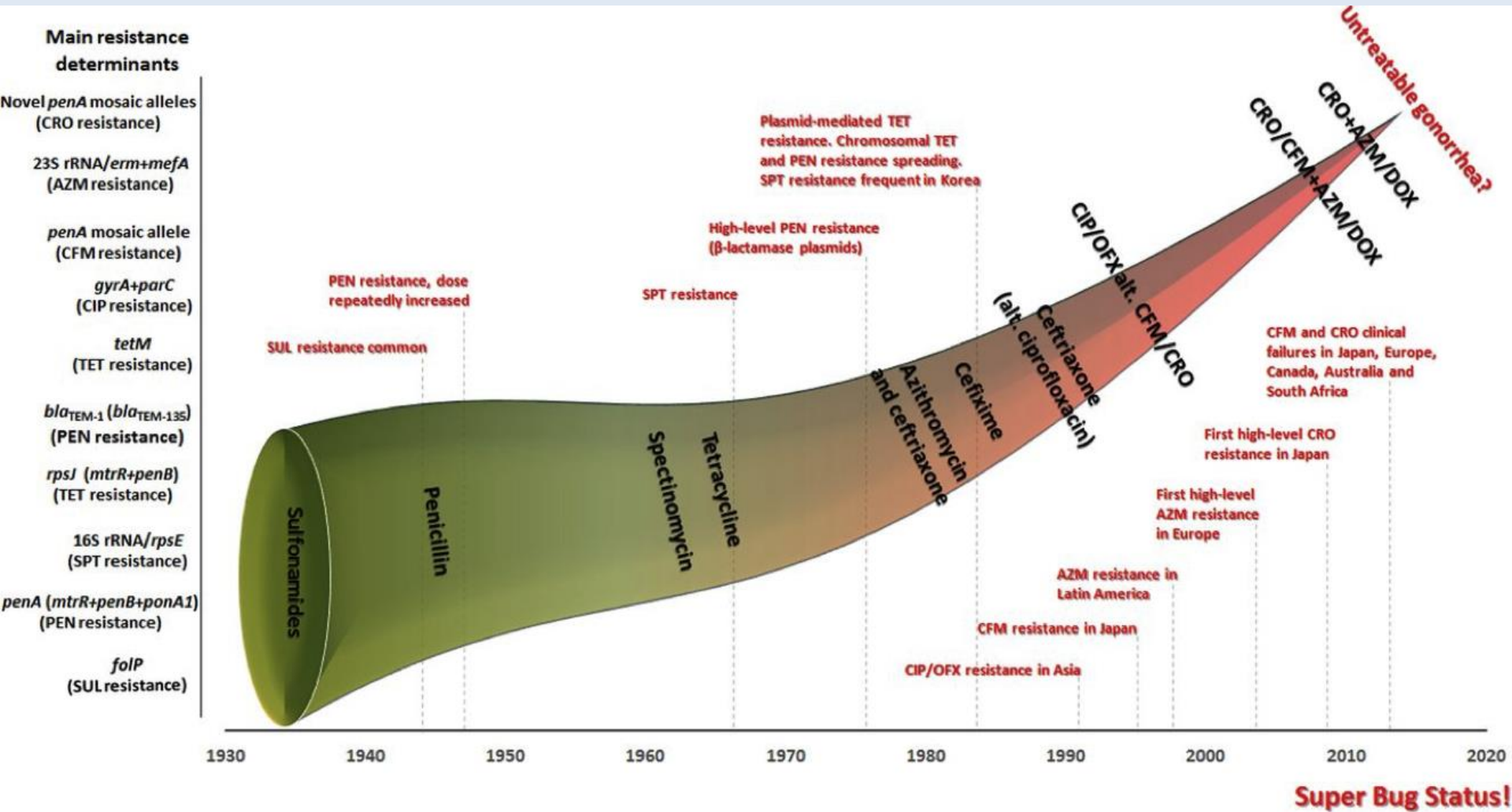
Resistencia en gonococo

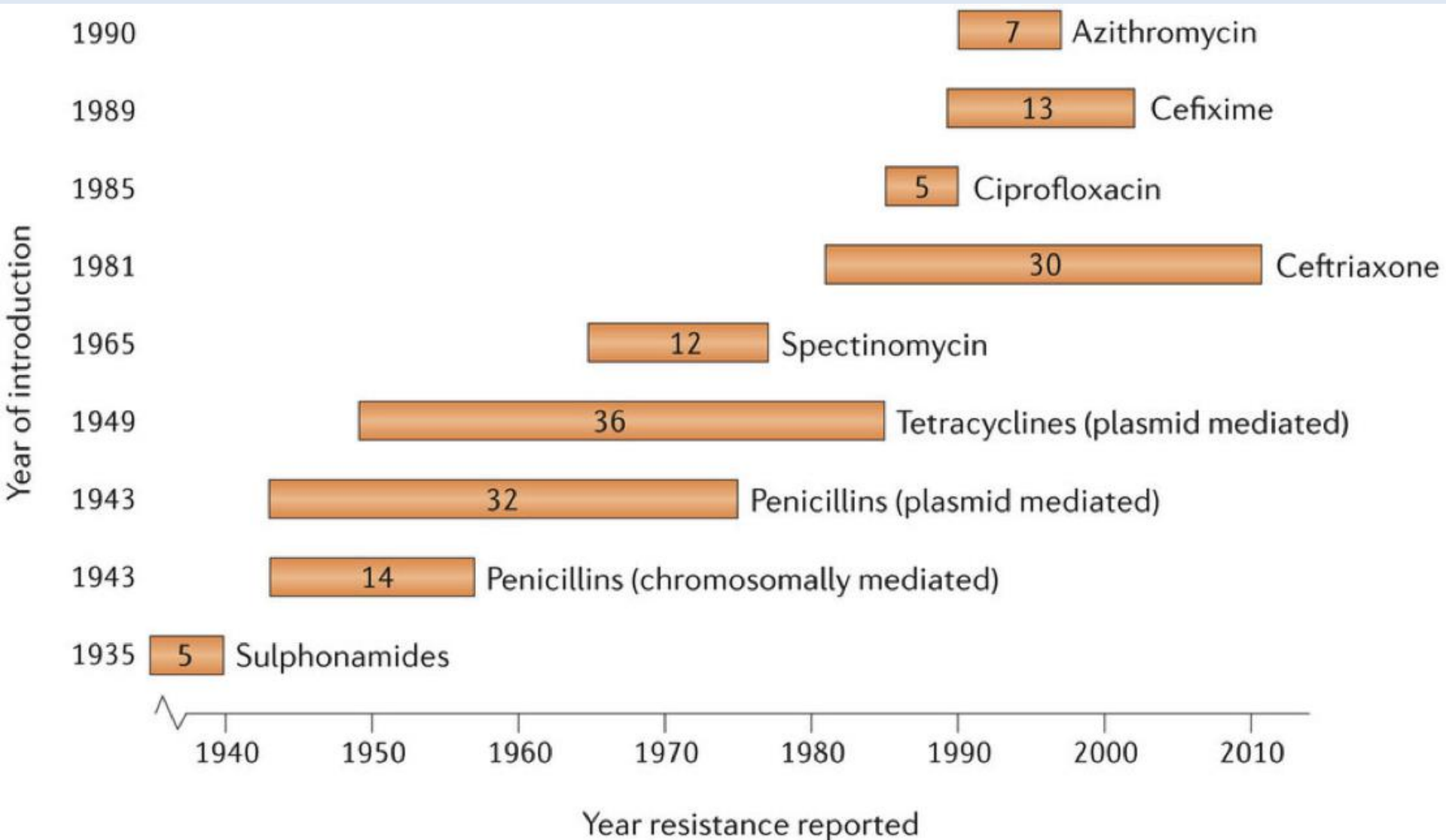
Epidemiología

Mecanismos de transmisión

Núria Borrell Solé
S. Microbiología Clínica
CAITS
HUSE







Sistemas de vigilancia epidemiológica de resistencias en gonococo

- USA: CDC (1986)
 - Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP)
 - CDC STD Surveillance Network (SSuN)
- Europa
 - 2004 Euro-Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (GASP)
 - European Surveillance of Sexually Transmitted Infections
 - European Centre for Disease Prevention and Control.
- WHO: Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (GASP)
 - 1992 Western Pacific Region
 - 2007 – 2008 with the addition of the South East Asia Region.

Sistemas de vigilancia epidemiológica de resistencias en gonococo

- España
 - Centro Nacional de Epidemiología ITS Instituto Carlos III Madrid
 - Centro Nacional de Microbiología Majadahonda
- Illes Balears
 - Centre de Epidemiologia Illes Balears Conselleria de Salut
 - CAITS (Noviembre 2010)
 - Laboratorio de Microbiología HUSE

Puntos de corte CMI: disminución sensibilidad ATB

	CMI cefixima µg/ml	CMI Ceftriaxona µg/ml	CMI azitromicina µg/ml
CLSI	≥ 0.5	≥ 0.5	
CDC “valor alerta”	≥ 0.25	≥ 0.125	≥ 2
EUCAST	≥ 0.25	≥ 0.25	≥ 1
WHO	≥ 0.25	≥ 0.125	

CLSI: Clinical Laboratory Standards Institution

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing

% Sensibilidad IB

	2012	2013	2014
Tetraciclina	11.4	4.7	8.7
Ciprofloxacino	39.47	26.19	35.96
Azitromicina	71.83	87	97.36
Ceftriaxona			100*

* 1 caso de CMI 0.125 µg/ml faríngeo- cepa uretral CMI: 0.032 (2 diluciones)

	2012	2013	2014
R bajo nivel $\geq 1\mu\text{g/ml}$	25.35	13	1.75
R alto nivel CMI $\geq 6\mu\text{g/ml}$	2.81	0	0.87

Parámetros PK/PD

$fT/CMI > 20h$

Table 4. Monte Carlo simulation of $fT_{>MIC}$ (h) for cefixime (oral 400 mg) and ceftriaxone (250 mg im or 1 g im) regimens

MIC (mg/L)	Cefixime 400 mg po			Ceftriaxone 250 mg im			Ceftriaxone 1 g im		
	median ^a	lower 95% CI	upper 95% CI	median ^a	lower 95% CI	upper 95% CI	median ^a	lower 95% CI	upper 95% CI
0.015	28.3	23.6	34.3	49.9	23.8	>90	65.4	32.6	>90
0.03	24.9	20.8	30.2	41.4	19.7	86.5	56.9	28.3	>90
0.06	21.5	17.9	26.2	32.8	15.1	68.8	48.5	23.9	>90
0.125	18.0	14.9	22.2	24.1	10.5	52.2	40.3	19.6	83.3
0.25	14.5	11.8	18.0	15.4	5.3	34.3	31.6	15.4	65.8
0.5	10.9	8.3	13.8	6.0	0.0	19.8	23.1	11.1	49.8
1	6.8	3.8	9.6	0.0	0.0	6.5	14.6	5.32	34.4
2	0.25	0.25	4.6	0.0	0.0	0.0	6.05	0.0	20.3
4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	5.6

Dark shading <10 h above MIC, light shading 10–20 h above MIC, no shading >20 h above MIC.

^aValues differ slightly from Table 3, being population medians, whereas those in Table 3 are derived from fixed parameter values.

Parámetros PK/PD

Table 3. Simulation of $fT_{>MIC}$ values (h) for various cefixime and ceftriaxone regimens based on mean pharmacokinetic parameter values

MIC mg/L	Cefixime po				Ceftriaxone im				
	200 mg	400 mg	2 × 200 mg, 6 h apart	2 × 400 mg 6 h apart	125 mg	250 mg	500 mg	1 g	2 g
0.008	29.2	32.6	36.5	39.9	50.3	58.7	67.2	75.6	84.1
0.015	25.8	29.2	33.1	36.5	41.8	50.3	58.7	67.2	75.6
0.03	22.3	25.7	29.5	32.9	32.9	41.4	49.9	58.3	66.8
0.06	18.8	22.2	26.1	29.5	24.3	32.8	41.3	49.8	58.2
0.125	15.3	18.8	22.6	26.1	15.6	24.3	32.8	41.3	49.8
0.25	11.7	15.3	19.0	22.6	6.6	15.6	24.3	32.8	41.3
0.5	7.8	11.7	15.2	19.0	0.0	6.6	15.6	24.3	32.8
1	1.4	7.8	7.1	15.2	0.0	0.0	6.6	15.6	24.3
2	0.0	1.4	0.0	7.1	0.0	0.0	0.0	6.6	15.6
4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	6.6



Dark shading <10 h above MIC, light shading 10–20 h above MIC, no shading >20 h above MIC.

Resistencia a cefalosporinas

- Inhibidores de formación peptidoglicano en pared celular: bactericida
- Principales determinantes de R
 - Mutaciones modificadoras de PBPs (*pen A*)
 - Incremento de CMI cefixima > ceftriaxona
 - Hiperexpresión de bomba de expulsión (*mtr*)
 - Alteración porinas (*pen B*)

Cronología y causas aparición R a cefixima/ceftriaxona

- 2001-2003: Japón (origen emergencia de R)
 - 2009 CMI ceftriaxona: 2
 - 2010-2012 XDR
- 2010-2011: Europa
 - 2010-2011: Europa
 - 2010 Francia CMI ceftriaxona: 1-2
 - 2011: S ↓ cefixima: 7.6% ceftriaxona: 0.5%
 - 2011: Alemania y Austria CMI ceftriaxona ≥ 0.125
 - España
 - 2011 cefixime: 15%
 - 2011 ceftriaxona CMI 1-1.5 (Barcelona)
- América del Norte: USA y Canada
 - 2006: 0.1% cefixima / 0.05% ceftriaxona
 - 2011: 1.7% cefixima / 0.5% ceftriaxona

Resistencia a Macrólidos

- Inhibición de síntesis de proteínas: efecto bacteriostático
- Principales determinantes de Resistencia
 - Modificación en diana de unión
 - Modificación metilasa rRNA (gen *erm*)
 - Mutaciones 23S rRNA
 - Hiperexpresión de bomba de eflujo (*mtr*)

Parámetro PK/PD: AUC24h/CMI > 25

Cronología y causas aparición R azitromicina

- América
 - América Latina 1990s
 - USA 2009 R de alto nivel
- Europa
 - 2011: sensibilidad ↓ azitromicina 5.3%
 - Resistencia alto nivel: Escocia, Inglaterra, Italia, Suecia
- España
 - 2011: sensibilidad ↓ azitromicina 14%

% Sensibilidad IB

	2012	2013	2014
Tetraciclina	11.4	4.7	8.7
Ciprofloxacino	39.47	26.19	35.96
Azitromicina	71.83	87	97.36
Ceftriaxona			100*

* 1 caso de CMI 0.125 µg/ml faríngeo- cepa uretral CMI: 0.032 (2 diluciones)

	2012	2013	2014
R bajo nivel $\geq 1\mu\text{g/ml}$	25.35	13	1.75
R alto nivel CMI $\geq 6\mu\text{g/ml}$	2.81	0	0.87

Combinación antibiótica

- Antibióticos con diferentes mecanismos de acción es una posible estrategia para combatir aparición de R
- Estudios de sinergia *in vitro* entre Cefalosporinas + azitromicina han mostrado
 - Disminución de las CMI de azitromicina
 - Efecto aditivo

JAC 2013; 68:640-643

JAC 2014; 69:1572-1578

Incremento de cepas R a cefalosporinas y diseminación

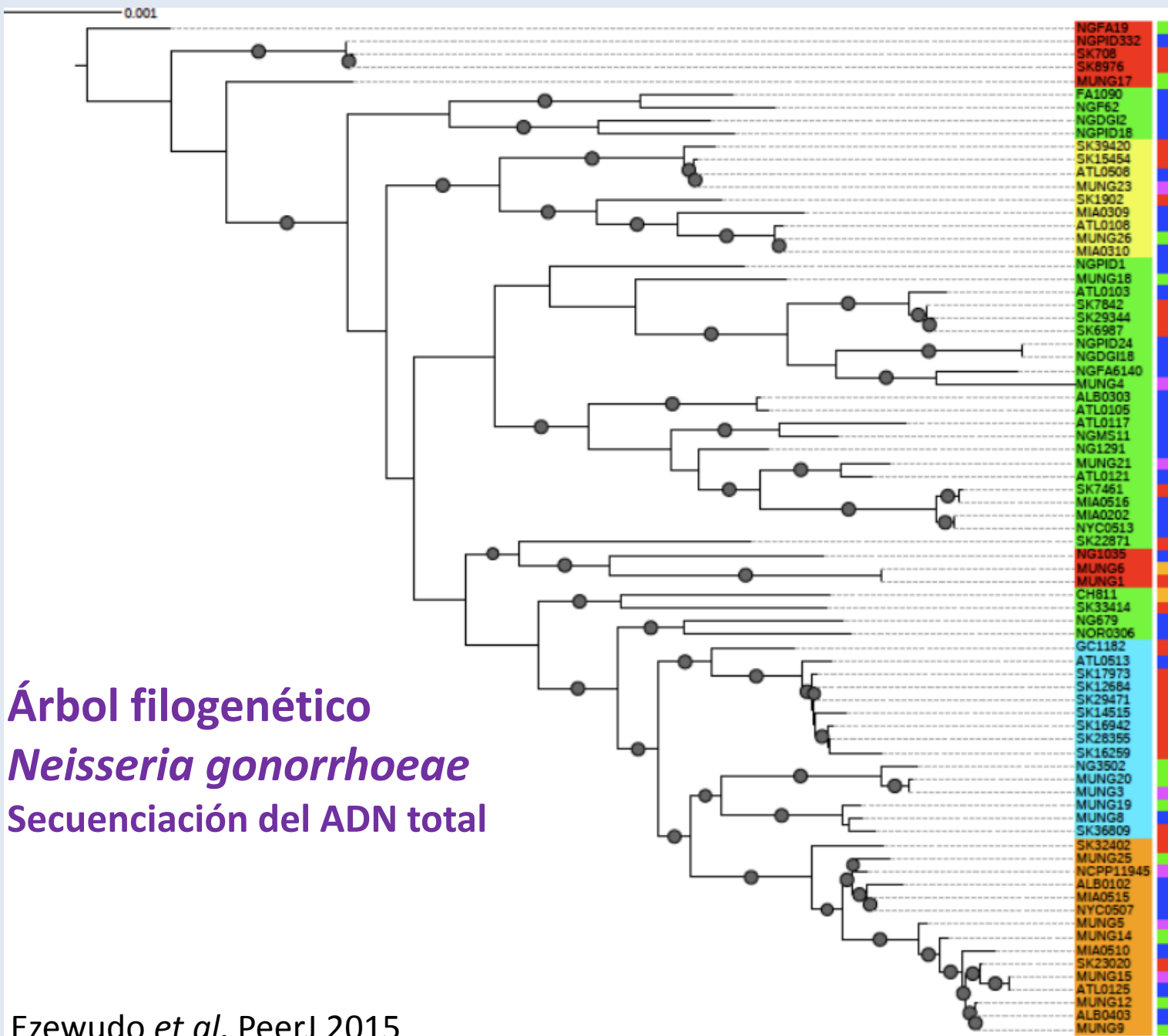
- *N. gonorrhoeae* ejemplo de bacteria con diversos mecanismos para sobrevivir en ambiente hostil en hombre
 - Todo tipo de mecanismos de R cromosómicos y plasmídico (para penicilina-*Bla*_{TEM} y tetraciclinas-*tetM*)
 - Acumulación de determinantes de R acaban determinando fracaso terapéutico
 - Adquisición de determinantes de R por transformación-recombinación en genoma o mutaciones específicas

Incremento de cepas R a cefalosporinas y diseminación

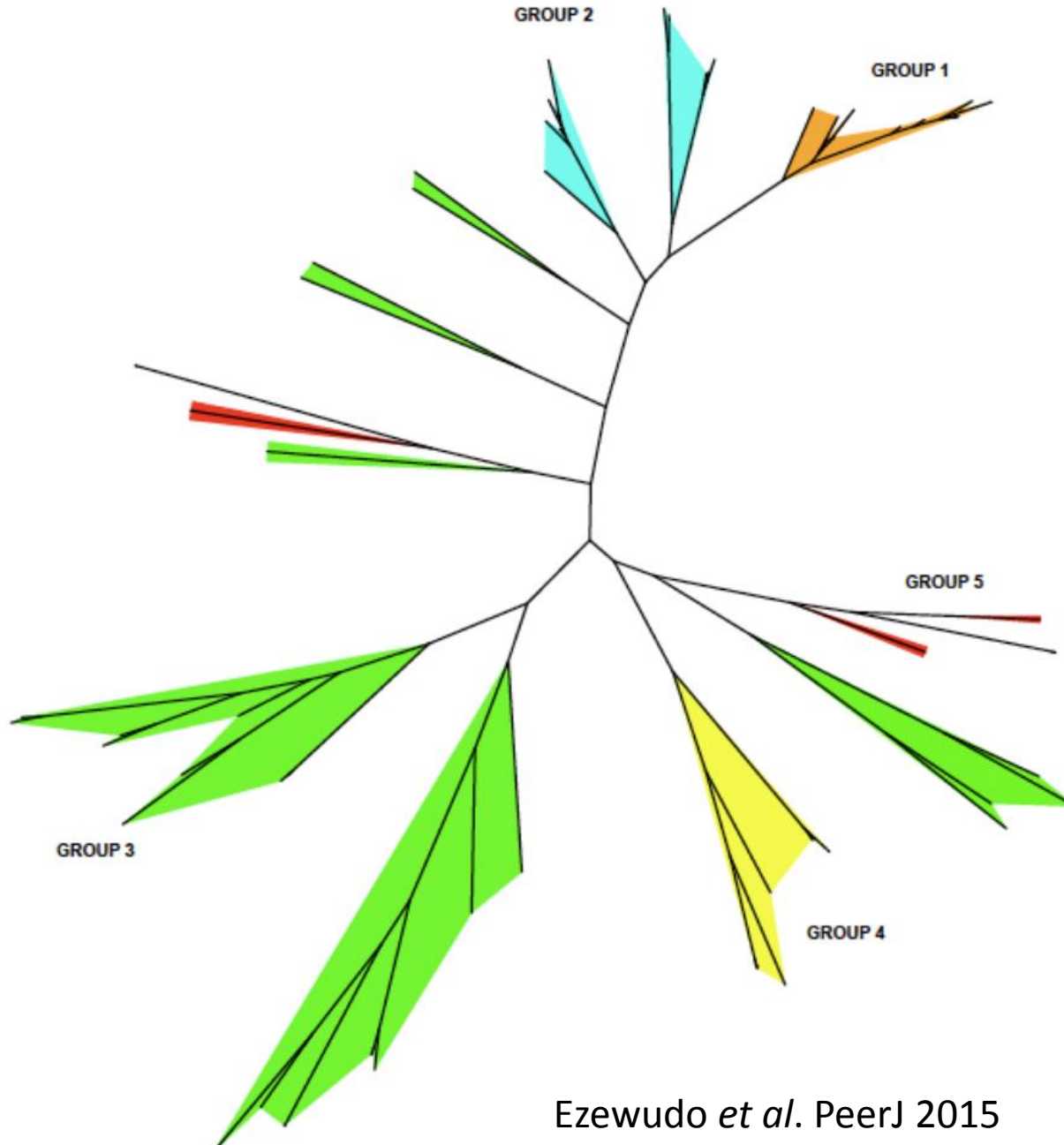
- *Neisseria sp.* son comensales en diversas localizaciones en humanos (tracto digestivo) en contacto con diversos ATB
- Determinantes de R podrían empezar en estas especies que actuarían de reservorio de genes con determinantes de R y que pasarían a gonococo por transformación en infecciones asintomáticas faríngea o rectal al coexistir durante tiempo prolongado
- Cepas gonococo R podrían diseminar estos determinantes de R (cromosómicos o plasmídicos) entre otras de gonococos a nivel geográfico local y posteriormente internacionalmente

Incremento de cepas R a cefalosporinas y diseminación

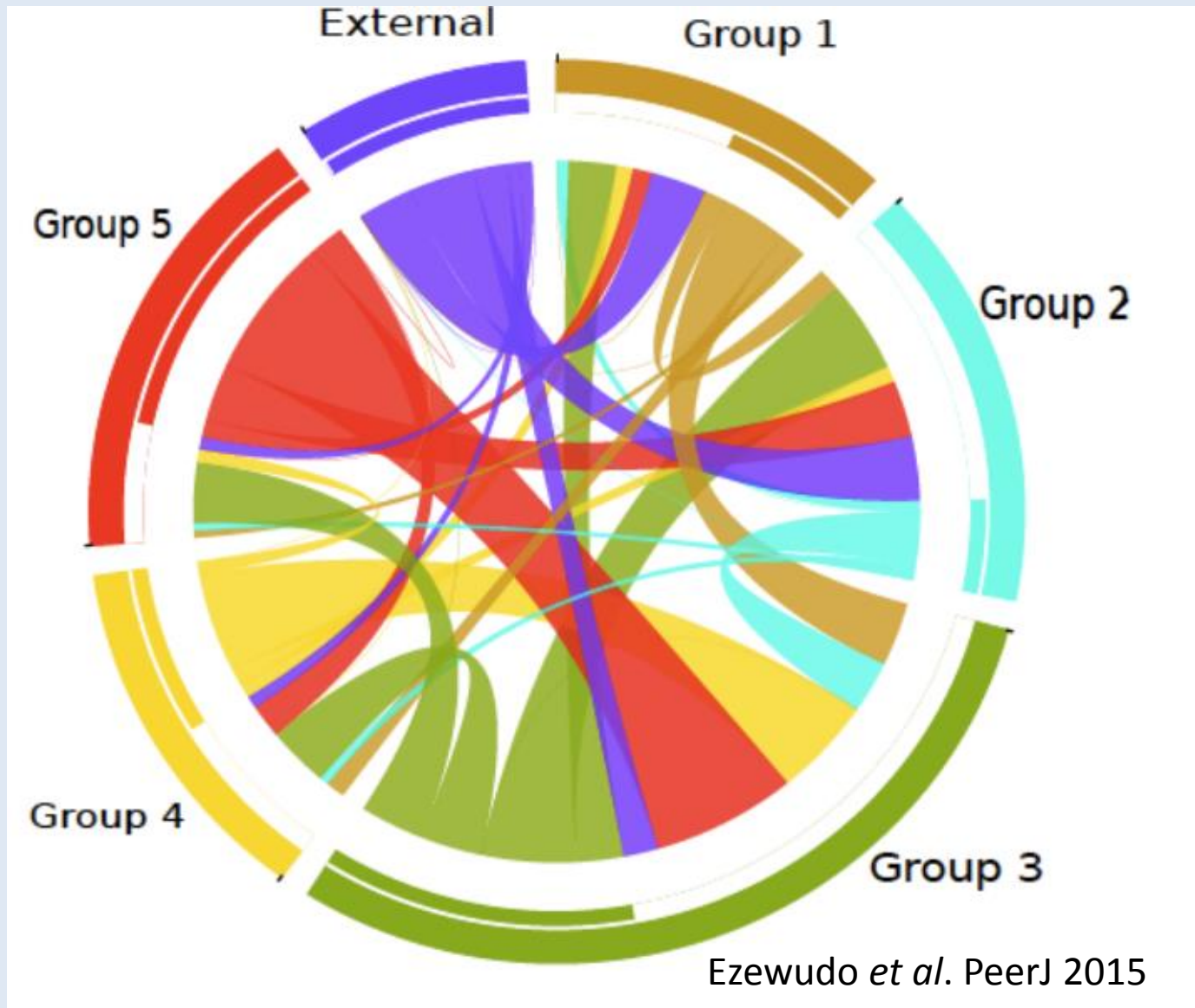
- *N. gonorrhoeae* dispone de un sistema de incorporación de ADN de otras cepas de gonococo o de especies relacionadas muy efectivo ($10^{-2}\mu\text{g}$ ADN/ 10^8 UFC) y base de diseminación de determinantes de R
- La alteración en la unión del ATB a lugares específicos de la bacteria disminuyen su afinidad sin provocar grandes alteraciones en la fisiología bacteriana lo que permite mantener los determinantes de R sin presencia de presión ATB

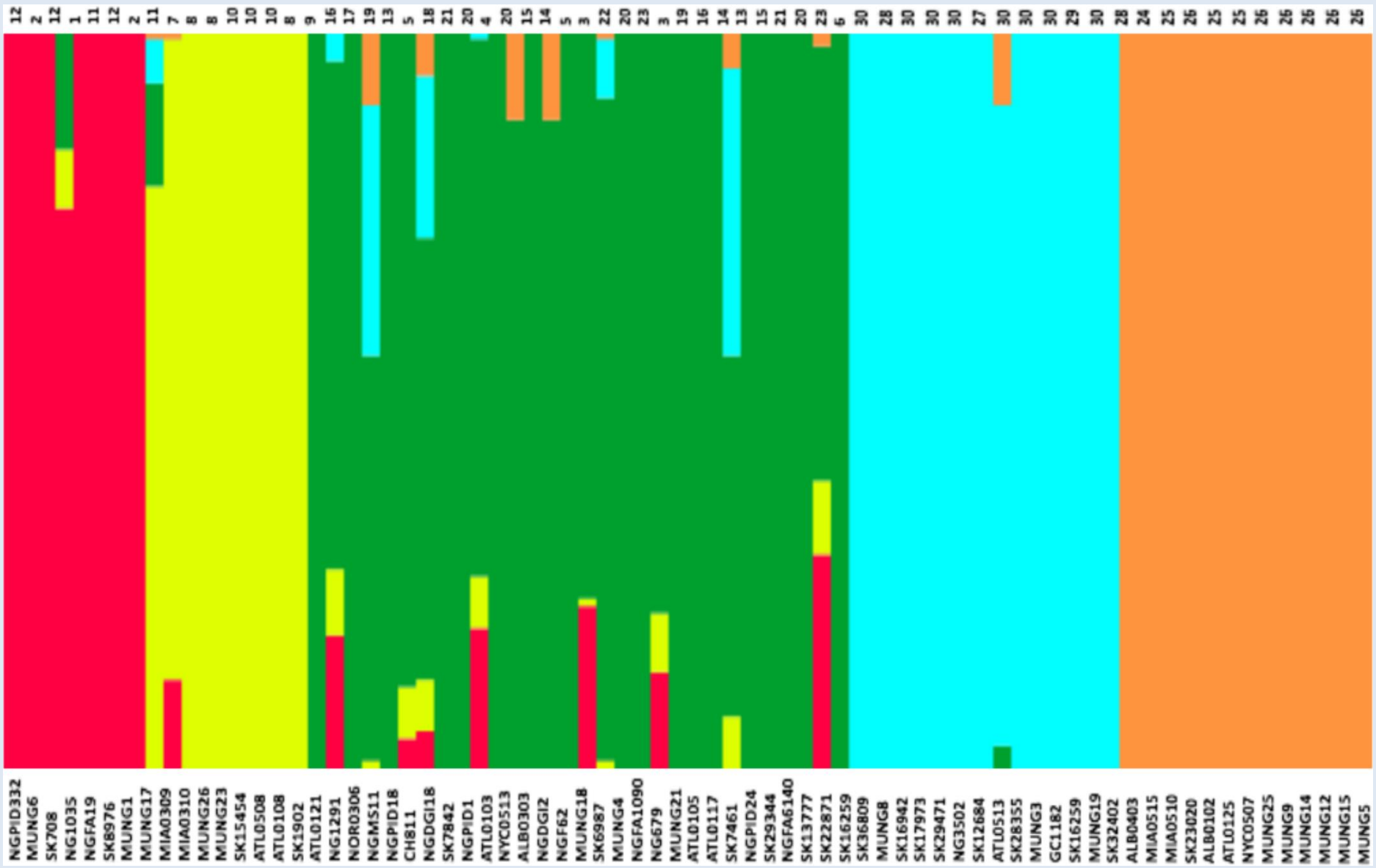


Árbol filogenético
Neisseria gonorrhoeae
 Secuenciación del ADN total

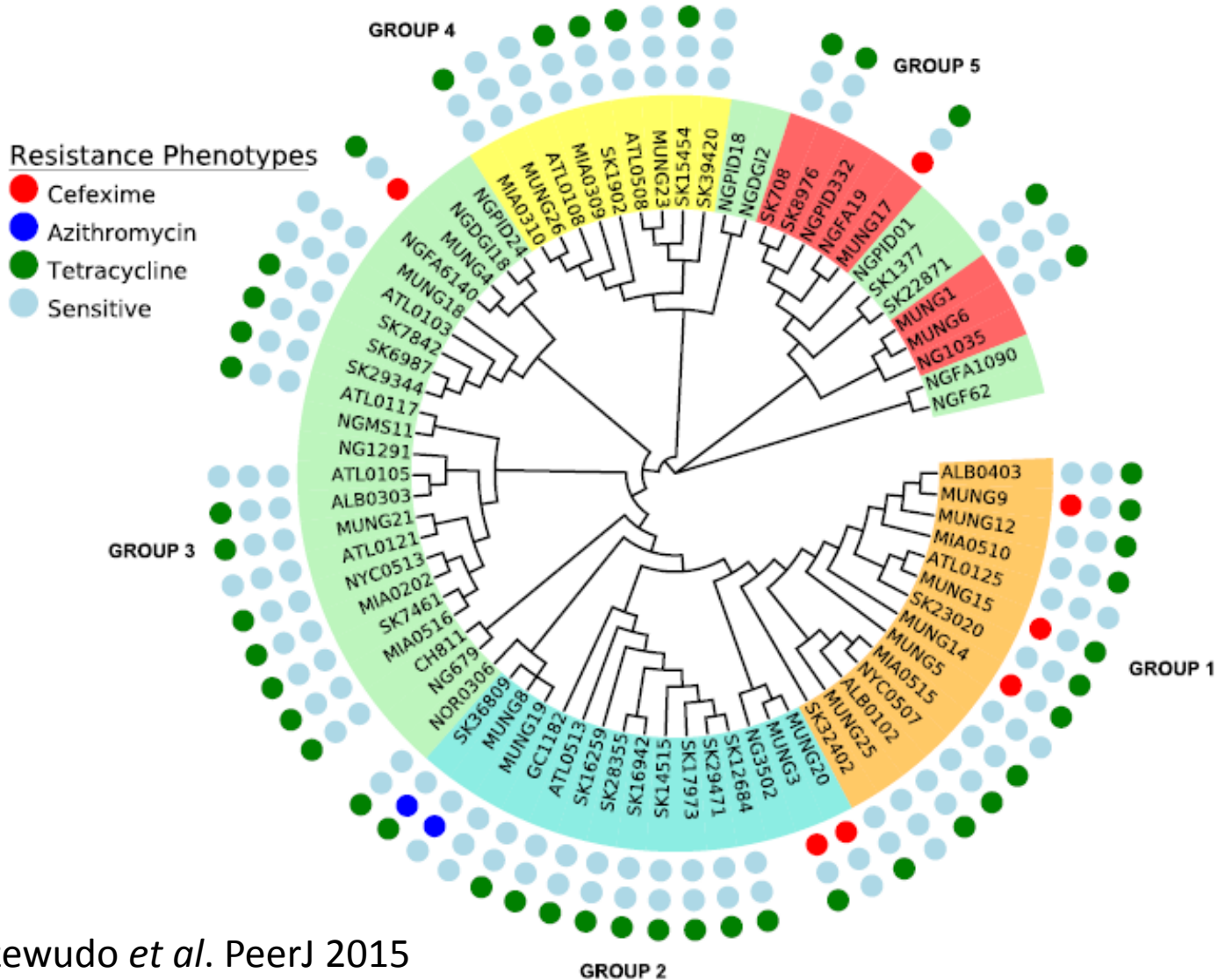


Vías de intercambio genético





Perfil de resistencia según grupos



Conclusiones

- *N. gonorrhoeae* globalmente está formado por 5 subgrupos genéticos de diversa procedencia geográfica
 - Subgrupo 3 foco de intercambio genético entre especies
 - Subgrupo 1 y 2 ramas más actuales con mayor % de cepas resistentes a ATB
- Dinámica de población con diversas olas de rápida expansión internacional
- Alto grado de recombinación genética

Conclusiones

- Aparición de resistencia en *N. gonorrhoeae* a cefalosporinas de amplio espectro relacionado con:
 - Tratamiento ATB utilizado en condiciones subóptimas
 - Persistencia de cepas en localizaciones asintomáticas que permite intercambio genético
 - Llegada de clones con determinantes de R
- Como intentar evitar aparición de resistencias
 - Estandarizar tratamiento eficaz para pacientes infectados (sintomáticos y asintomáticos) y contactos últimos 2 meses
 - Mantener cultivo microbiológico para estudio evolución CMIs locales y detección de posibles casos que requieran seguimiento para asegurar curación microbiológica