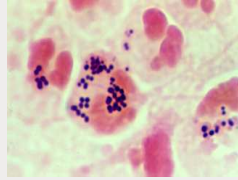


ANTIBIÓTICOS E MICRÓBIOS: TAO INIMIGOS E TAO AMIGOS....



Prof. Dra. Emilia Cercenado
Servicio de Microbiología
Hospital General Universitario "Gregorio Marañón"
Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España
8 Noviembre 2010. Porto

Resistencia a los antimicrobianos ¿qué aprendimos?

Uso de antimicrobianos ↔ resistencia:

- mutaciones, adquisición elementos genéticos de R, selección
- ↓ poblaciones sensibles
- ↑ unidades de resistencia
- ↑ unidades de captura génica
- capitalismo genético(multi-R) y amplificación clonal

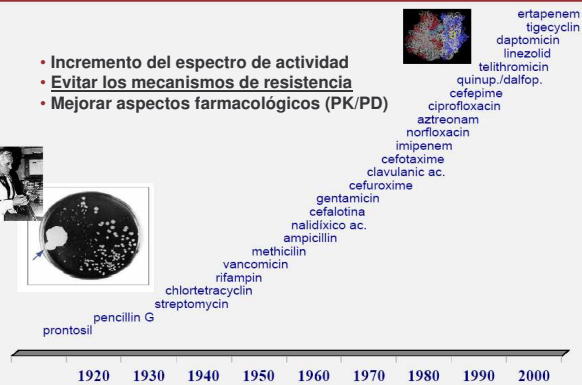
Densidad de selección



- Hospital:** estereotipo en el desarrollo de R
- globalización (la comunidad también es importante)

Desarrollo de antimicrobianos

- Incremento del espectro de actividad
- Evitar los mecanismos de resistencia
- Mejorar aspectos farmacológicos (PK/PD)



Resistencia y desarrollo de antimicrobianos

El principio de acción y reacción ...



S. aureus: paradigma de adquisición de R

Año	Antibiotic affected	Mechanisms
1940	Penicillin	β-lactamase
1960	Methicillin	PBP2a
	Tetracycline	efflux
	Chloramphenicol	CAT enzyme
	Macrolides	23s RNA methylase
	Aminoglycosides	altered ribosome modifying enzymes
1970	Cotrimoxazole	bypass
	Rifampicin	altered parC, gyrA
1980	Quinolones	efflux
	Mupirocin	altered enzyme
1990	Vancomycin	thick cell wall
2000	Linezolid	23sRNA mutations
	Daptomycin	23sRNA methylation
	Tigecycline	potential mb modif.
	Vancomycin	efflux
		vanA



SARM



VRSA

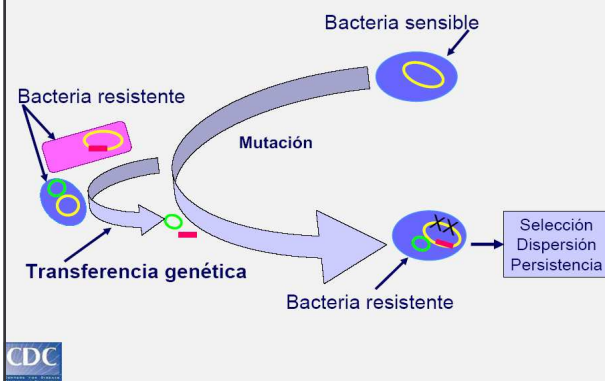
Resistencia a antimicrobianos

¿Cómo se produce la resistencia a los antimicrobianos?

- **Eventos genéticos**
 - mutación y adquisición de genes de resistencia
- **Selección (densidad de selección)**
 - erradicación de poblaciones sensibles y amplificación de (sub)poblaciones naturales resistentes
 - procesos de co-selección (multirresistencia)
- **Dispersión**
 - dispersión de unidades de resistencia

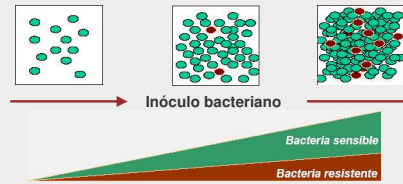
Lipsitch & Samore. *Emerg Infect Dis* 2002;8:347-354
Baquero et al. *ASM News* 2003; 69:547-52
Matlay et al. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:183-190

Patógenos multirresistentes: bases genéticas



Resistencia a antimicrobianos: mutación

- En todas las poblaciones bacterianas existen de forma natural subpoblaciones resistentes (mutantes)
- El número de mutantes se incrementa con el inóculo



- Bajo la acción de un antimicrobiano puede desaparecer la población sensible y hacerse dominante la subpoblación resistente (selección)

Resistencia a antimicrobianos: adquisición

- La adquisición de genes de R depende de:
 - capacidad de compartir nichos ecológicos con otras bacterias
 - asociación de genes de R con unidades de captura génica y su mantenimiento (plásmidos, transposones, integrones....)
 - capacidad de integración de los genes de resistencia en la bacteria (recombinación)
- Bajo presión selectiva con antibióticos pueden eliminarse las bacterias sensibles pero no las que presentan genes de R (selección)

Resistencia a los antimicrobianos

- ¿Qué sucede en el hospital?



- Densidad de selección

Cantidad de antibiótico *por individuo por área geográfica*

Levy SB. Antibiotic resistance: an ecological imbalance
Ciba Found Symp. 1997; 207:1-9

Desarrollo de resistencia en el hospital

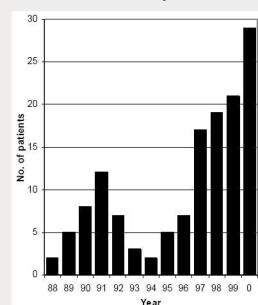


- Alta densidad de selección (mayor que en la comunidad)
 - menor nº antibióticos en el formulario (menor diversificación)
 - estrategias de rotación
 - acumulación espacio-temporal y superposición de pacientes
- Circulación (adquisición) de clones de alto riesgo
- Mantenimiento de genes de resistencia (persistencia)

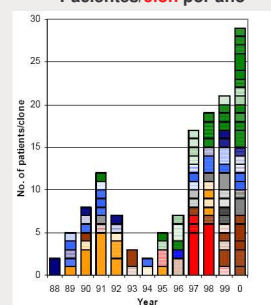
Emergencia y dispersión de bacterias resistentes

Brote de *K. pneumoniae*-BLEE

Pacientes/por año



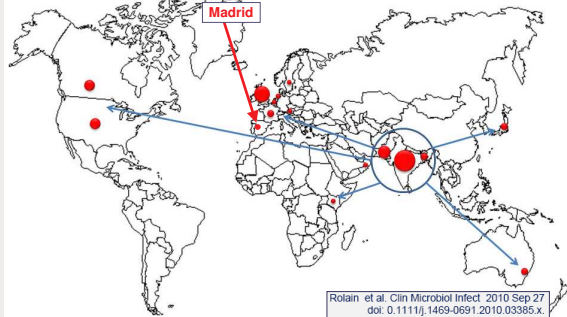
Pacientes/clon por año



Baquero et al. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:591-2

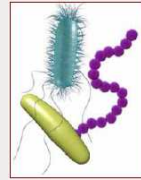
Emergencia y dispersión de bacterias resistentes

El nuevo reto de las metalo-beta-lactamasas: NDM-1

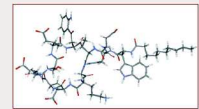


Desarrollo de resistencia en el hospital

¿Cuáles son las evidencias en cuanto a existencia de resistencia?



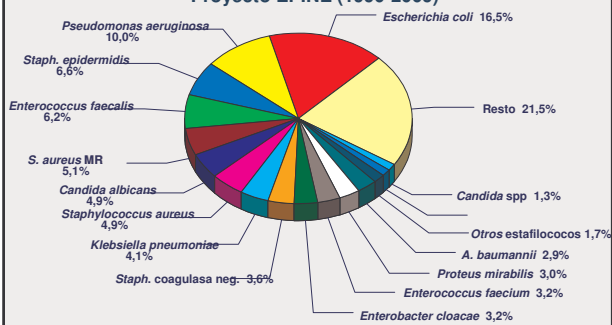
Bacterias



Antibióticos

Microorganismos asociados a infección nosocomial

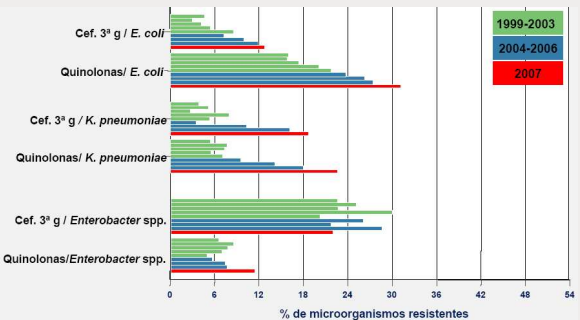
Proyecto EPINE (1990-2009)



http://www.vhebron.net/preventiva/epine/diapos_epine_1990_2009_espana.pdf

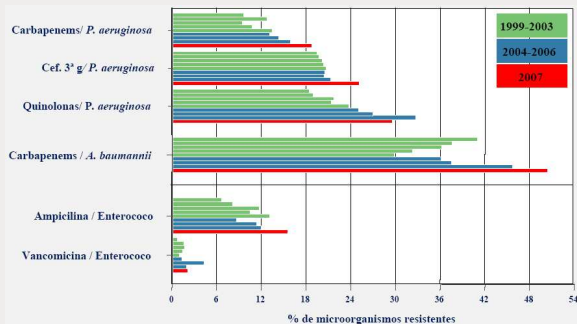
Microorganismos asociados a infección nosocomial

Proyecto EPINE (1990-2007)



Microorganismos asociados a infección nosocomial

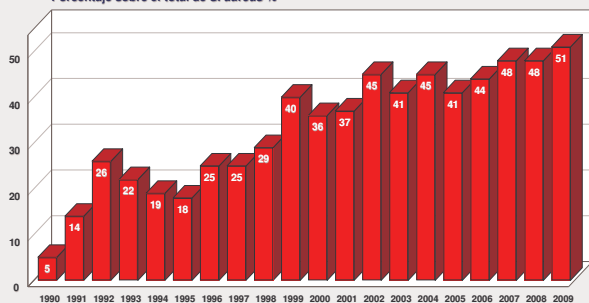
Proyecto EPINE (1990-2007)



Microorganismos asociados a infección nosocomial

S. aureus resistente a la metilicina. Proyecto EPINE (1990-2009)

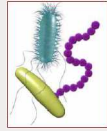
Porcentaje sobre el total de *S. aureus* %



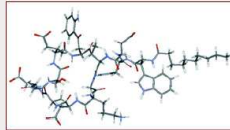
http://www.vhebron.net/preventiva/epine/diapos_epine_1990_2009_espana.pdf

Desarrollo de resistencia en el hospital

¿Cuáles son las evidencias en cuanto a uso de antimicrobianos?



Bacterias



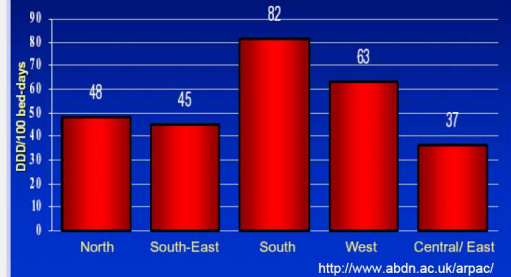
Antibióticos

Antimicrobianos en hospitales europeos



Median total antibiotic use: 2001

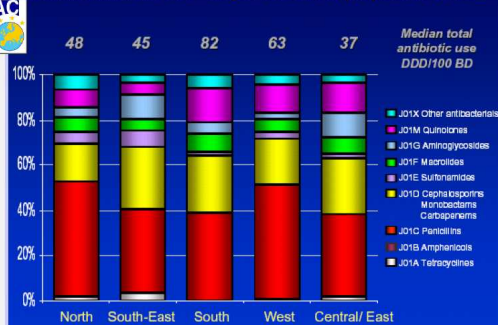
n = 140
p < 0.001



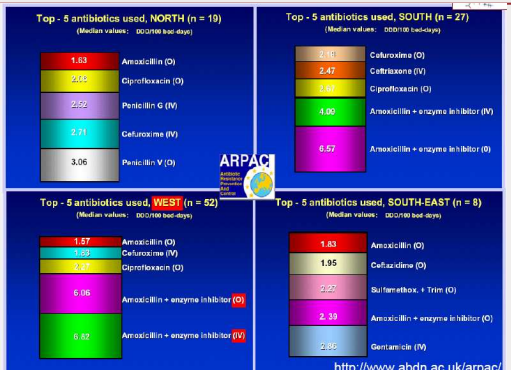
Antimicrobianos en hospitales europeos



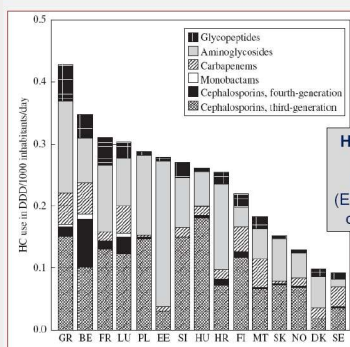
Median Antibiotic use – major classes as proportion of total



Antimicrobianos en hospitales europeos



Antimicrobianos en hospitales europeos



Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries (ESAC retrospective data collection, 1997-2002)

Vander Stichele et al. J Antimicrob Chemother 2006; 58:159-67

Resistencia y consumo de antibióticos: las evidencias

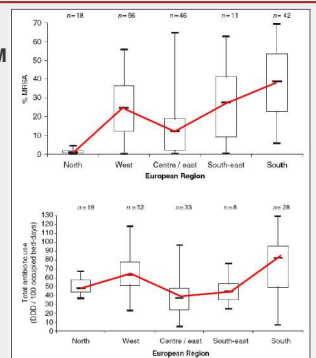
- Relación directa entre uso de un antimicrobiano y R (factor de riesgo):
- Aumento uso de antimicrobianos eleva la R
- Disminución uso de antimicrobianos reduce la R

¡¡NO SIEMPRE!!

- Elevadas tasas de (multi)resistencia en lugares con alta densidad de selección (compartimiento nosocomial, UCIs):
- áreas con > consumo > resistencia
- Pacientes con infecciones por bacterias (multi)resistentes han sido tratados con >nº de antimicrobianos
- Uso prolongado de antimicrobianos incrementa el riesgo de infección por un microorganismo (multi)resistente

Uso de antimicrobianos en el hospital y resistencia

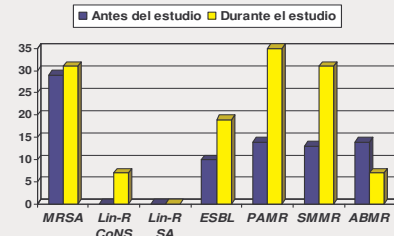
- Asociación significativa entre la prevalencia de SARM y consumo de:
 - macrólidos ($p < 0,001$)
 - Aumento de 1,6% por cada DDD/100 camas-día
 - cef. 3 gen. ($p < 0,001$)
 - fluoroquinolonas ($p = 0,02$)
 - todos los antib. ($p = 0,003$)



Mackenzie et al. Clin Microbiol Infect 2007; 13:269-76

Uso de antimicrobianos en el hospital y resistencia

- R a linezolid y a meropenem Hospital Gregorio Marañón. Madrid
- Tratamiento anticipado con linezolid + meropenem en VAP
- Influencia del tratamiento en la resistencia

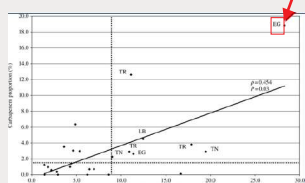
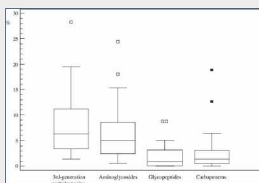


PAMR: *P. aeruginosa* meropenem-R; SMMR: *S. maltophilia* meropenem-R; ABMR: *A. baumannii* meropenem-R

Pérez-Granda et al. ICAAC 2010

Uso de antimicrobianos en el hospital y resistencia

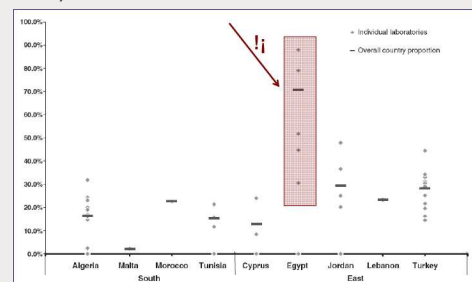
- Proyecto ARMed: consumo y resistencia a antimicrobianos en 25 hospitales del sur y este mediterráneo
- Chipre, Egipto, Jordania, Líbano, Malta, Túnez, Turquía
 - 112 DDD/100 camas-día (rango intercuartil 84-428)
 - elevado consumo de cefalosporinas de 3 gen./carbapenemas



Borg et al. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 830-6
Borg et al. Clin Microbiol Infect 2008; 14:789-96

Uso de antimicrobianos en el hospital y resistencia

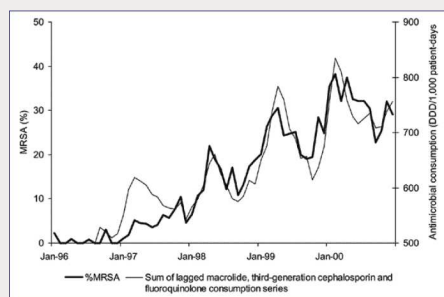
- Proyecto ARMed: *E. coli* resistente a cefalosporinas de 3ª gen. (2003-2005)



Borg et al. J Antimicrob Chemother 2008; 62: 830-6
Borg et al. Clin Microbiol Infect 2008; 14:789-96

Uso de antimicrobianos en el hospital y resistencia

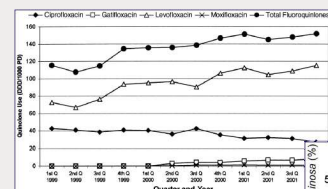
SARM y series temporales. Aberdeen, 1996-2000



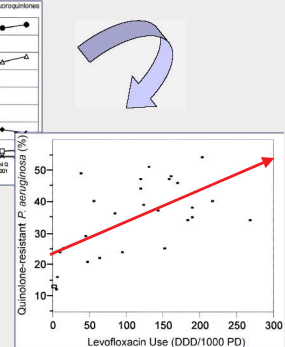
Monnet et al. Emerg Infect Dis 2004; 10:1432-41

Uso de antimicrobianos en el hospital y resistencia

P. aeruginosa y fluoroquinolonas (EEUU, 1999-2001)

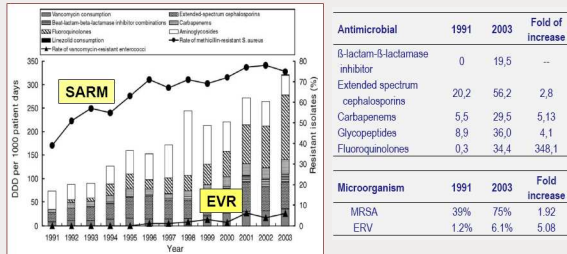


Polk et al. Clin Infect Dis 2004; 39:497-503



Uso de antimicrobianos en el hospital y resistencia

Aumento de SARM y ERV con el consumo de antimicrobianos (Taiwan, 1996-2003)



Hsueh et al. Int J Antimicrob Agents 2005; 39:43-9

Uso de antimicrobianos en el hospital y resistencia

Los **resultados esperados...**

- Si un antimicrobiano se asocia con su resistencia...

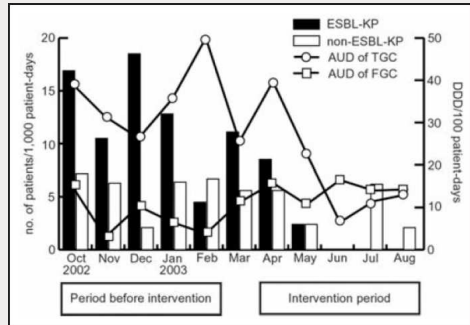
....la **reducción** en la utilización de un antimicrobiano debería provocar una **reducción** de la resistencia a ese antibiótico



- Menor número de ejemplos publicados
- Resultados observados a corto plazo
- Control limitado de patógenos

Uso de antimicrobianos en el hospital y resistencia

Disminución del consumo de cef. 3ª gen y de *K. pneumoniae* BLEE



Lee et al. et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2004; 25:832-7

Uso de antimicrobianos en el hospital y resistencia

- **Restricción de antimicrobianos** (fluoroquinolonas y ceftazidima) en una UCI general en Atenas

- cambio en los patrones de resistencia

Susceptibility of Gram-negative microorganisms before and after the 18-month application of the antibiotic restriction policy

Antibiotic	<i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	Before	After	Before	After	Before	After
Piperacillin/tazobactam	27	20	77	82	65	18 ^a
Cefepime	45	54	45	55	35	19 ^a
Imipenem	70	40 ^b	67	65	57	70
Meropenem	35	30	48	24 ^a	30	19 ^a
Ciprofloxacin	10	14 ^b	10	28 ^b	5	39 ^a
Ceftazidime	20	23	13	45 ^b	15	18
Gentamicin	25	64 ^b	22	42 ^b	42	100 ^a
Amikacin	47	15 ^a	22	21	71	80
Colistin	100	100	100	100	100	100

^a P < 0.05 compared with 'before' period.

^b P < 0.01 compared with 'before' period.

Ntgiopoulos et al. Int J Antimicrob Agents 2007; 30: 360-5

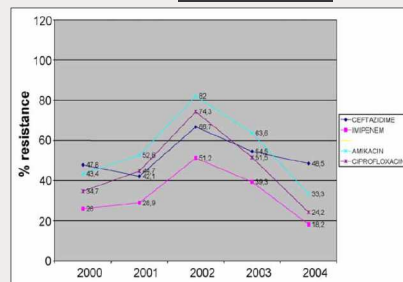
Uso de antimicrobianos en el hospital y resistencia

Los **resultados inesperados.....**

- La **disminución en el uso de un antimicrobiano....**
 - no siempre reduce la resistencia a ese antimicrobiano
 - puede reducir la resistencia a otro antimicrobiano
 - puede provocar aumento de resistencia a otro antimicrobiano por el aumento del uso de otros antimicrobianos

Uso de antimicrobianos en el hospital y resistencia

- Seguimiento de resistencia (2001-2004) de *P. aeruginosa* de adquisición nosocomial en pacientes ingresados en una unidad de quemados de Túnez con **DIVERSIFICACIÓN** de antibióticos

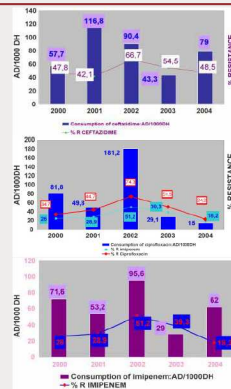


Messadi et al. Burns 2008; 34:1098-102

Uso de antimicrobianos en el hospital y resistencia

• La reducción del uso de CAZ no se asoció con disminución de *P. aeruginosa* CAZ-R

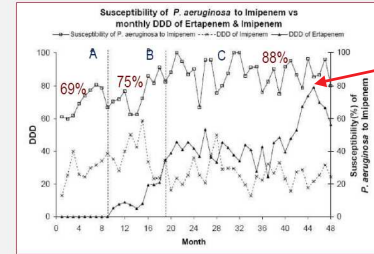
• La reducción del uso de CIP se asoció con disminución de *P. aeruginosa* CIP-R y también IMP-R a pesar de no disminuir el consumo de IMP



Messadi et al. Burns 2008; 34:1098-102

Uso de antimicrobianos en el hospital y resistencia

• Introducción de ertapenem y sustitución posterior de amp/sulbactam por ertapenem en infección intraabdominal: impacto sobre IMP-R

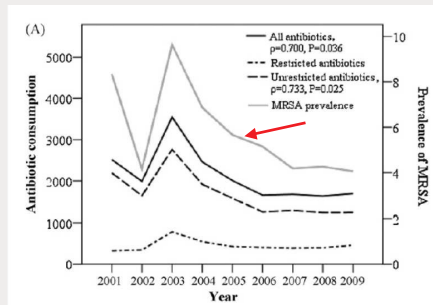


A: Introducción de ertapenem B: Sustitución de amp/sulb por ertapenem C: Post introducción de ertapenem

Goldstein et al. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:5122-26

Uso de antimicrobianos en el hospital y resistencia

Reducción de SARM hospitalario con la disminución del consumo de antimicrobianos (Taiwan, 2001-2009)



Lee et al. Int J Antimicrob Agents 2010 Sep 18 [Epub ahead of print]

Algunas intervenciones no tienen efecto beneficioso sobre las bacterias resistentes y los determinantes de resistencia

ROTACIÓN:

- Intervention trials of cycling fail to show clear advantage

Toltzis et al. Pediatrics 2002; 110:707-11

- Concomitant interventions interfere with specific effects in cycling programs

Fridkin et al. Clin Infect Dis 2003; 36:1438-44

- Theoretical works in the community suggests that cycling may facilitate the spread of resistant bacteria

Bonhoeffer et al. PNAS 1997; 94:12106-11

- Ecological theory and mathematical models suggest that cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals

- Heterogeneous antibiotic use slows the spread of resistant bacteria and resistant genes

Bergstrom et al. PNAS 2004; 36:13285-90

Comparison of antimicrobial cycling and mixing strategies in two medical intensive care units*

José-Antonio Martínez, MD, PhD; Josep-Maria Nicolás, MD, PhD; Francesc Marco, MD, PhD; Juan-Pablo Horcajada, MD, PhD; Gloria García-Segarra, MD; Antoni Trilla, MD, PhD; Carlos Codina, PhD; Antoni Torres, MD, PhD; Josep Mensa, MD

Crit Care Med 2006 Vol. 34, No. 2

• Infección por *P. aeruginosa* en dos UCIs médicas

Cycling: rotación mensual cefepima/cefotazidima, ciprofloxacino
Mixing: uso consecutivo carbapenem, piperac./tazobactam

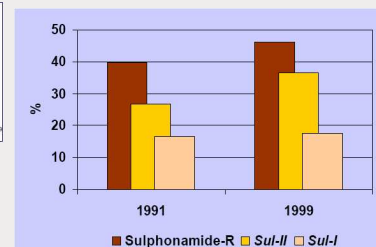
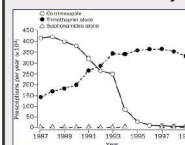
Mayor frecuencia de adquisición de *P. aeruginosa* resistente a diferentes antibióticos en situación de "mixing" que de "cycling"



Conclusions: In critically ill medical patients, a strategy of monthly rotation of anti-*Pseudomonas* β -lactams and ciprofloxacin may perform better than a strategy of mixing in the acquisition of *P. aeruginosa* resistant to selected β -lactams. (Crit Care Med 2006; 34:329-336)

¿La reducción del uso de antimicrobianos no siempre se correlaciona con la disminución de la resistencia!

E. coli y resistencia a sulfonamidas en Reino Unido

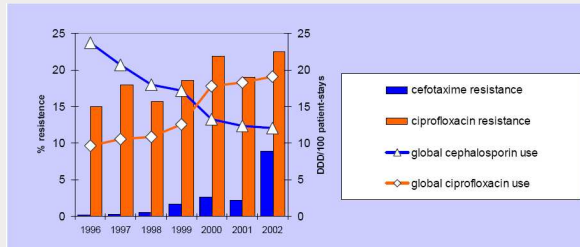


La relación genética de los determinantes de resistencia puede afectar a la reducción de la resistencia con el tiempo

Enne, Livermore, Stephens, Hall. Lancet 2001; 28: 357:1325-8

¡La reducción del uso de antimicrobianos no siempre se correlaciona con la disminución de la resistencia!

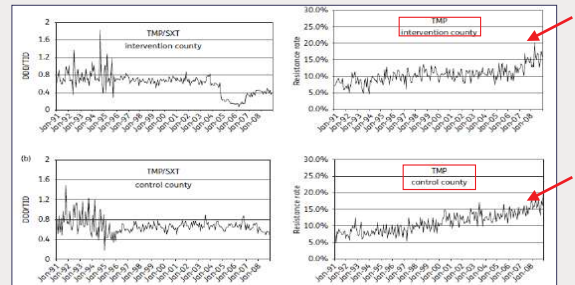
Resistencia en *E. coli* y uso de antimicrobianos



Cobo et al. ICAAC 2003

Little evidence for reversibility of trimethoprim resistance after a drastic reduction in trimethoprim use

M. Sundqvist^{1,2,9}, P. Getti^{3,4,5}, D. I. Andersson⁶, M. Sjölund-Karlsson^{7,8}, A. Runeheger⁹, H. Cars⁷, K. Abelson-Storby⁹, O. Cars^{1,9} and G. Kahlmeter^{2,10}



CAPITALISMO GENÉTICO

• Las bacterias resistentes tienden a ser más resistentes

- Selección bajo la acción de los antimicrobianos:

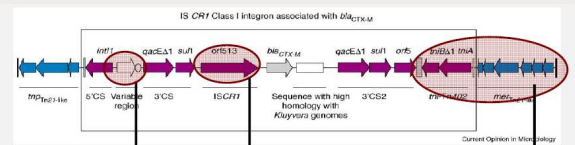
- mayor en lugares con alta densidad de selección
- co-selección por diferentes antimicrobianos

- Facilidad para la adquisición de genes de resistencia:

- oportunidad: "persistencia clonal"
- disponibilidad: plataformas / estructuras genéticas capaces de incorporar genes de resistencia

Baquero, Coque, Cantón. ASM News 2003; 69: 547-51
Cantón, Coque, Baquero. Curr Opin Infect Dis 2003; 16:315-25

BLEE: CAPITALISMO GENÉTICO



Region variable, integración de cassettes de resistencia
RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS

Tn21-like, implicado en diseminación / mantenimiento de genes blaCTX-M
RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS Y BIOCIDAS

Secuencia de inserción, movilización / expresión de genes de resistencia
RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS

Cantón & Coque. Current Opin Microbiol 2006; 9:466-75
Valverde et al. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:799-802
Novais et al. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:2741-50



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eime

Editorial

Consumo de antimicrobianos y resistencia en el hospital: una relación difícil de medir y compleja de interpretar

Hospital antibiotic use and resistance: A relationship that is difficult to measure and complex to interpret

Rafael Cantón^{a,b,*} y Javier Cobo^c

^a Servicio de Microbiología, CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Unidad Asociada al Centro Nacional de Biotecnología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Resistencia a los antibióticos y virulencia bacteriana, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España



Uso de antimicrobianos en el hospital y resistencia

Otros puntos de discusión....

- Presión de colonización
- Tiempo/período de medida de la resistencia
- Capacidad intrínseca de selección (efectos colaterales)
- Globalización de compartimentos (medio extrahospitalario)
- Medida del consumo de antimicrobianos
 - DDD y duración del consumo
 - antimicrobianos y familias, antimicrobianos coselectores
- Medida de la resistencia:
 - puntos de corte
 - % de resistencia y fenotipos
 - unidades de resistencia (genes, clones...)

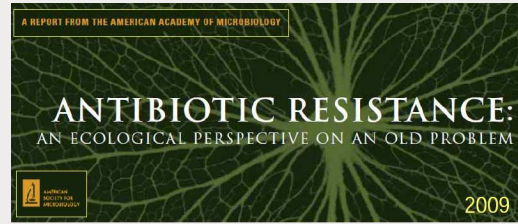
Cantón & Cobo. Enferm Infect Microbiol Clin 2009; 27:437-440

Uso de antimicrobianos y resistencia

- El uso de antimicrobianos genera resistencia
- Se produce mayor nivel de resistencia en escenarios con mayor densidad de selección (hospitales)
- El incremento en el uso de antimicrobianos determina aumento de la resistencia. Por el contrario, la reducción del uso de antimicrobianos no siempre reduce la resistencia
- Se pueden producir resultados inesperados cuando se correlacionan datos de consumo con resistencia

Las infecciones producidas por bacterias resistentes y multi-resistentes son uno de los mayores problemas en Europa para lograr el control de las enfermedades infecciosas

http://www.ecdc.europa.eu/en/Epi_report-2007.pdf



Antibiotic resistance is never going to go away. No matter how many drugs we throw at it, no matter how much money and resources are sacrificed to wage a war on resistance, it will always prevail. Humans are forced to coexist with the fact of antibiotic resistance. Public health officials, clinicians, and scientists must find effective ways to cope with antibiotic resistant bacteria harmful to humans and animals and to control the development of new types of resistance.

<http://academy.asm.org/images/stories/documents/antibioticresistance.pdf>