

Nuevas β -lactamasas en enterobacterias

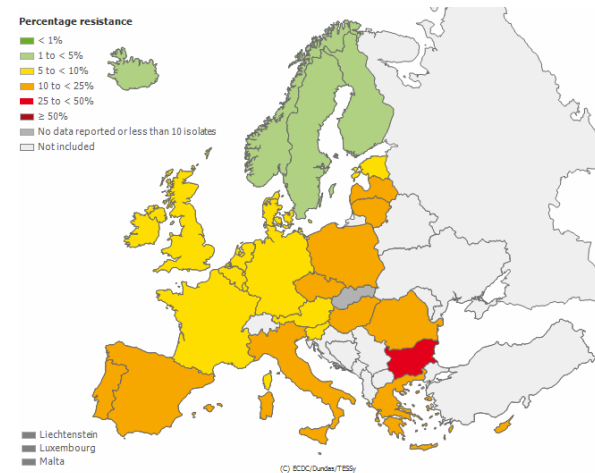
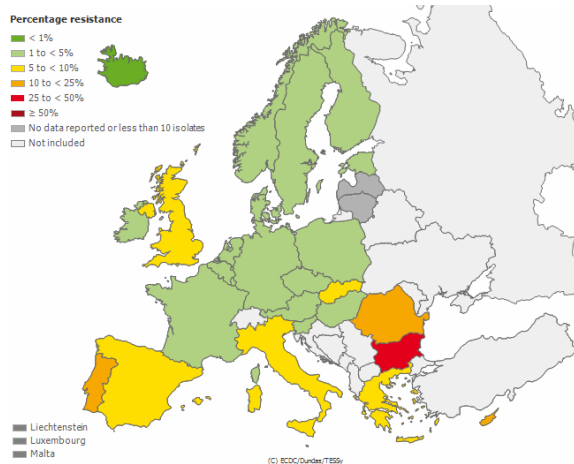
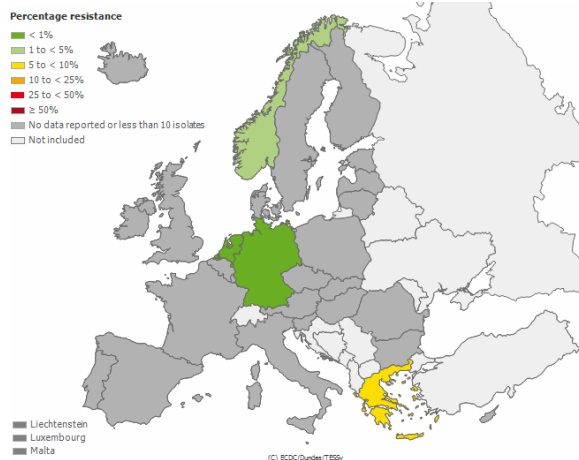


Dra. Elisenda Miró

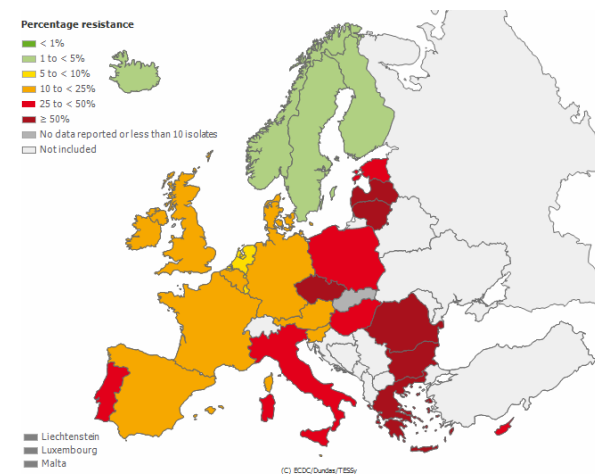
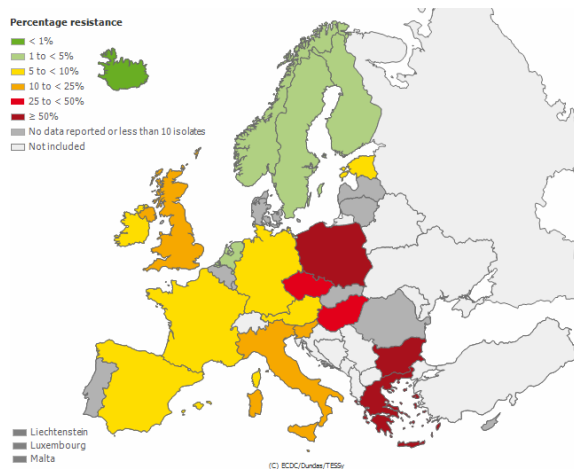
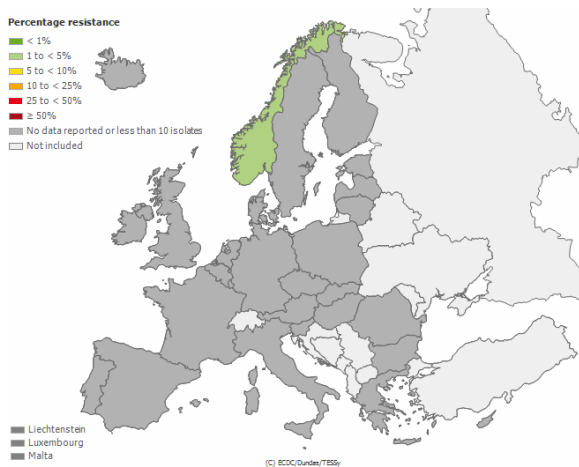
Servicio de Microbiología, Hospital Sant Pau, Barcelona

Evolución de la resistencia (R+I) a cefalosporinas de tercera generación en *E. coli* y *K. pneumoniae* en Europa.

E. coli



K. pneumoniae

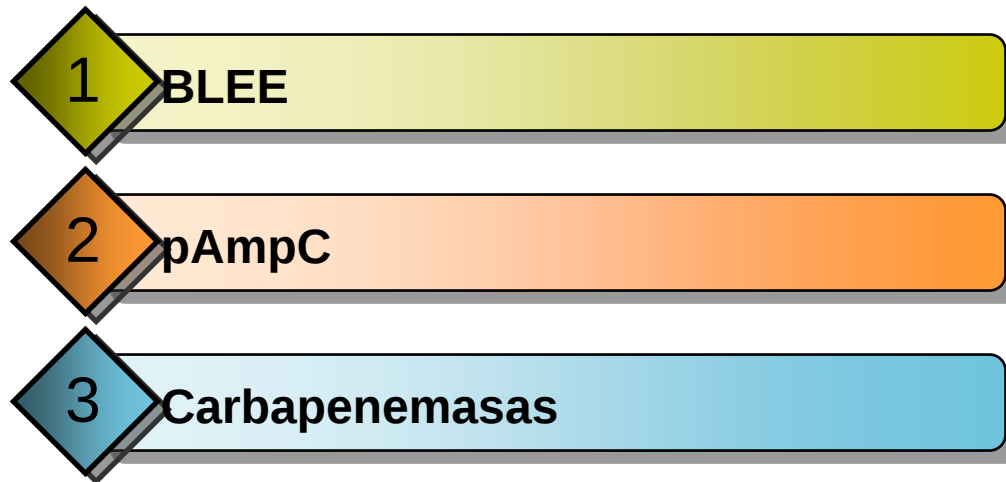


2000

2005

2010

Mecanismos implicados en la resistencia a cefalosporinas de tercera generación



E. coli y *K. pneumoniae* productores de BLEE, en España.

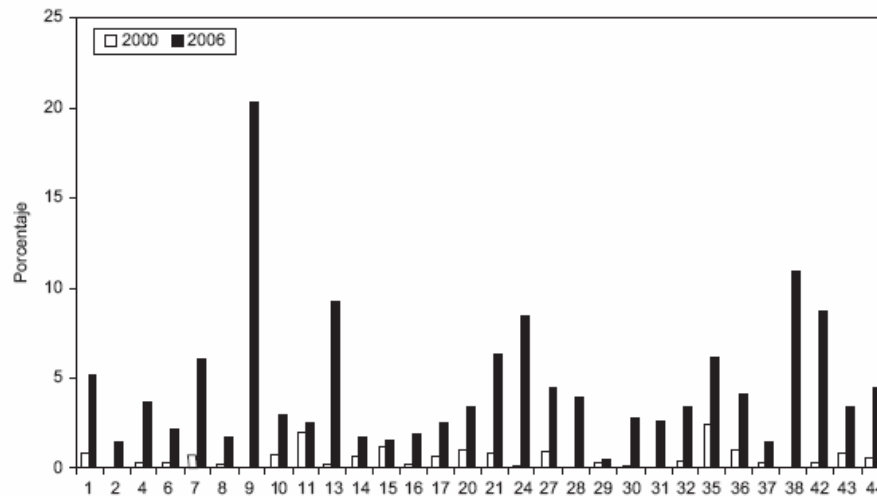


Figura 2. Porcentaje de aislados productores de betalactamasas de espectro extendido respecto del total de *Escherichia coli* en el año 2000 en comparación con el año 2006. La correspondencia de los números de los hospitales se detalla en la tabla 1.

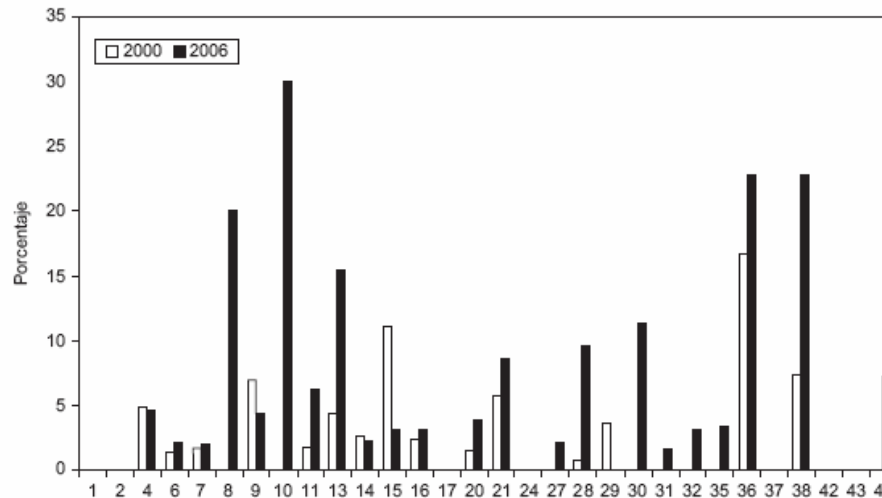
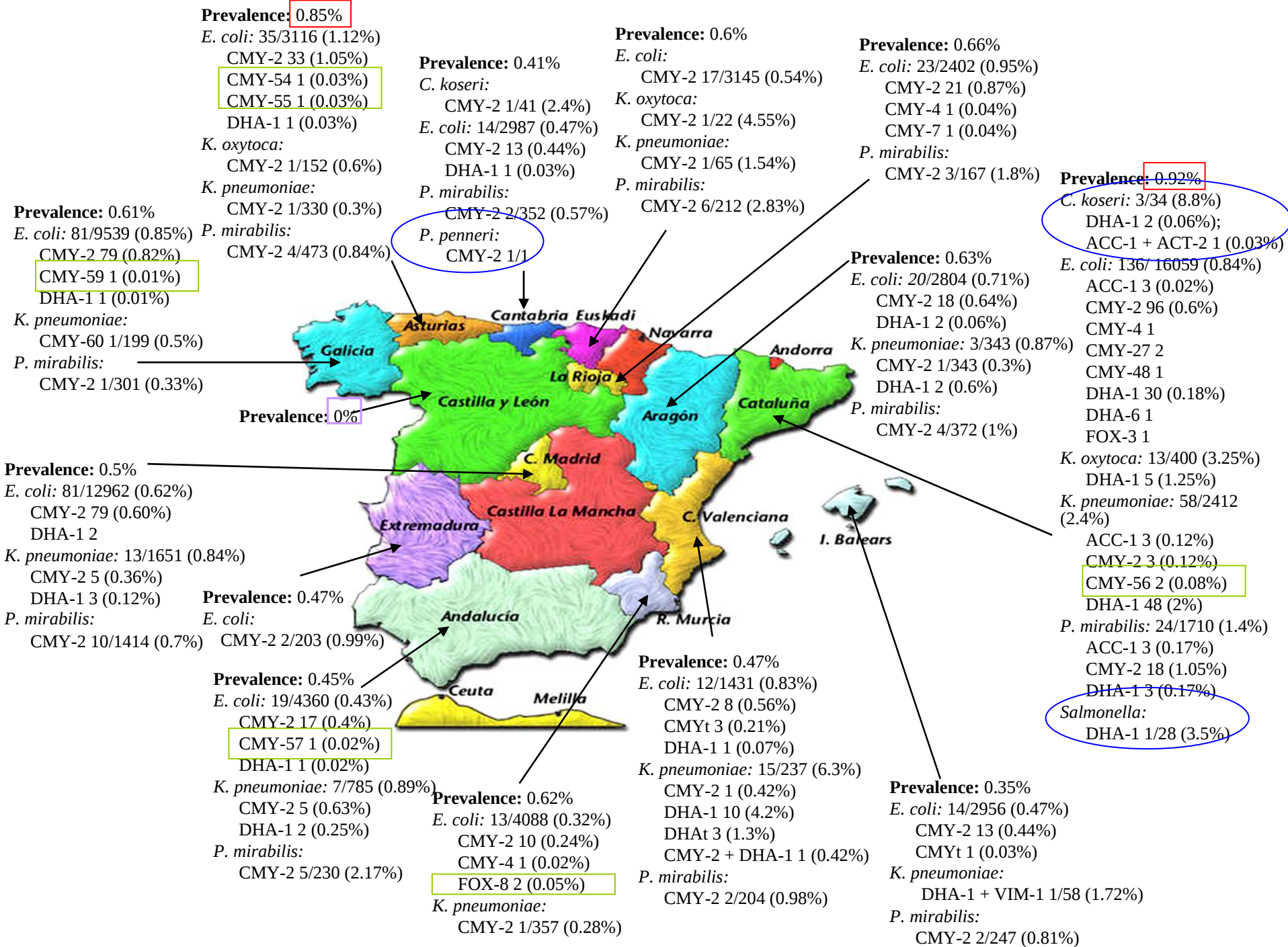


Figura 3. Porcentaje de aislados productores de betalactamasas de espectro extendido respecto del total de *Klebsiella pneumoniae* en el año 2000 en comparación con el año 2006. La correspondencia de los números de los hospitales se detalla en la tabla 1.

2006
BLEE 4-5%
(rango 0.4-30%)

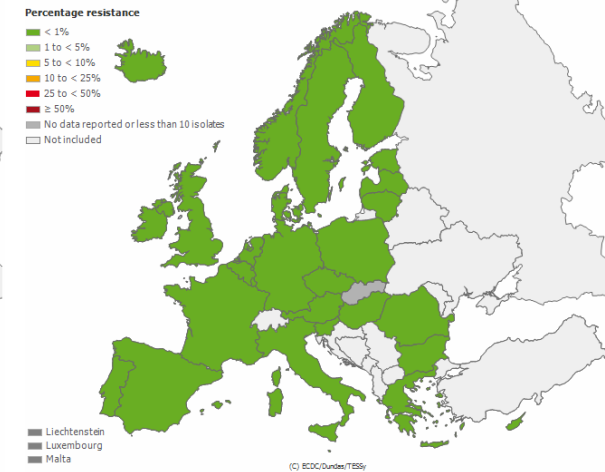
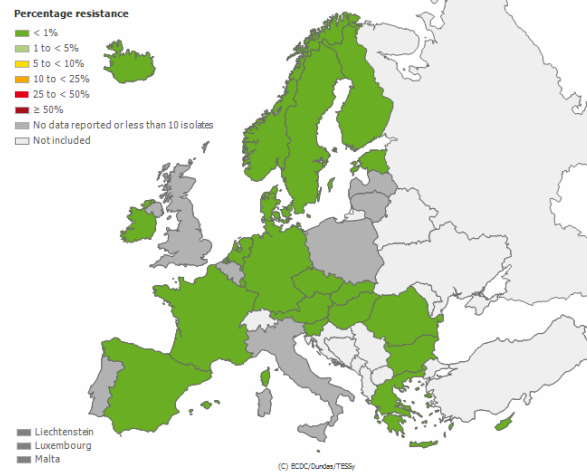
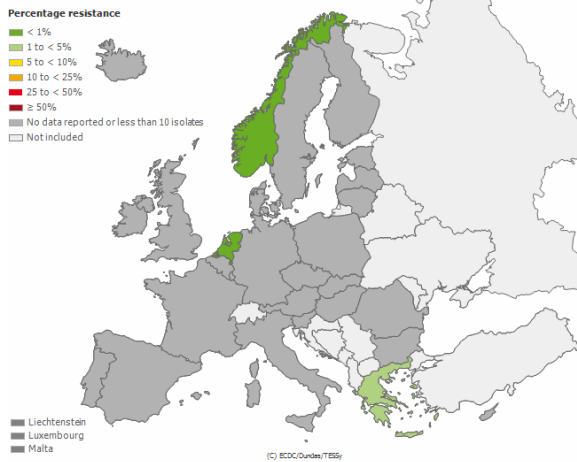
Porcentajes de enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación (R+I), en España.

2009
pAmpC 0.64%

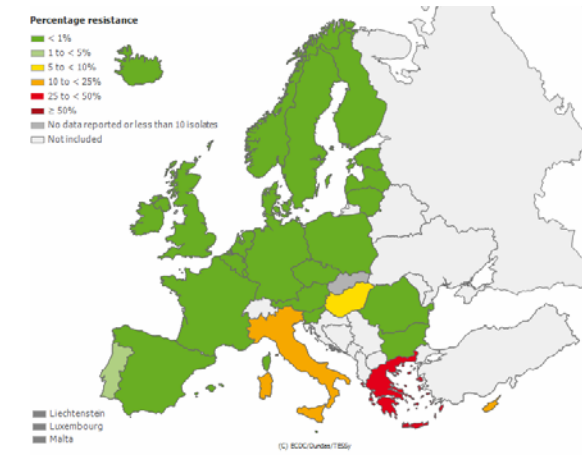
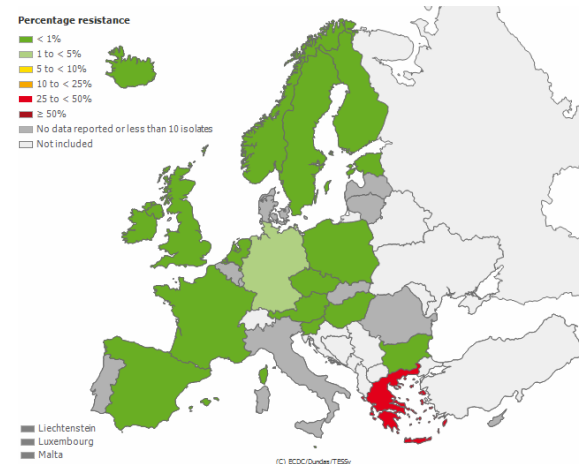
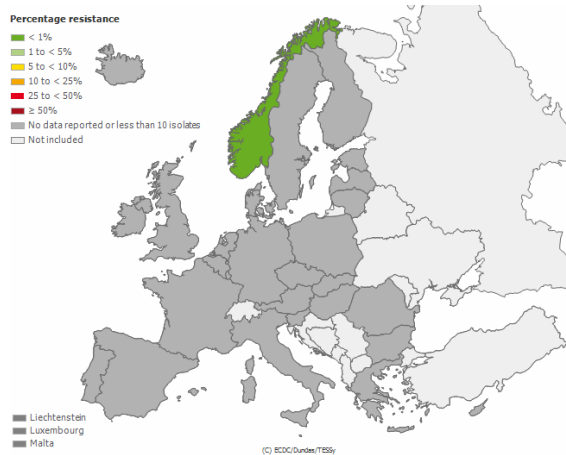


Evolución de la resistencia (R+I) a carbapenems en *E. coli* y *K. pneumoniae* en Europa.

E. coli



K. pneumoniae

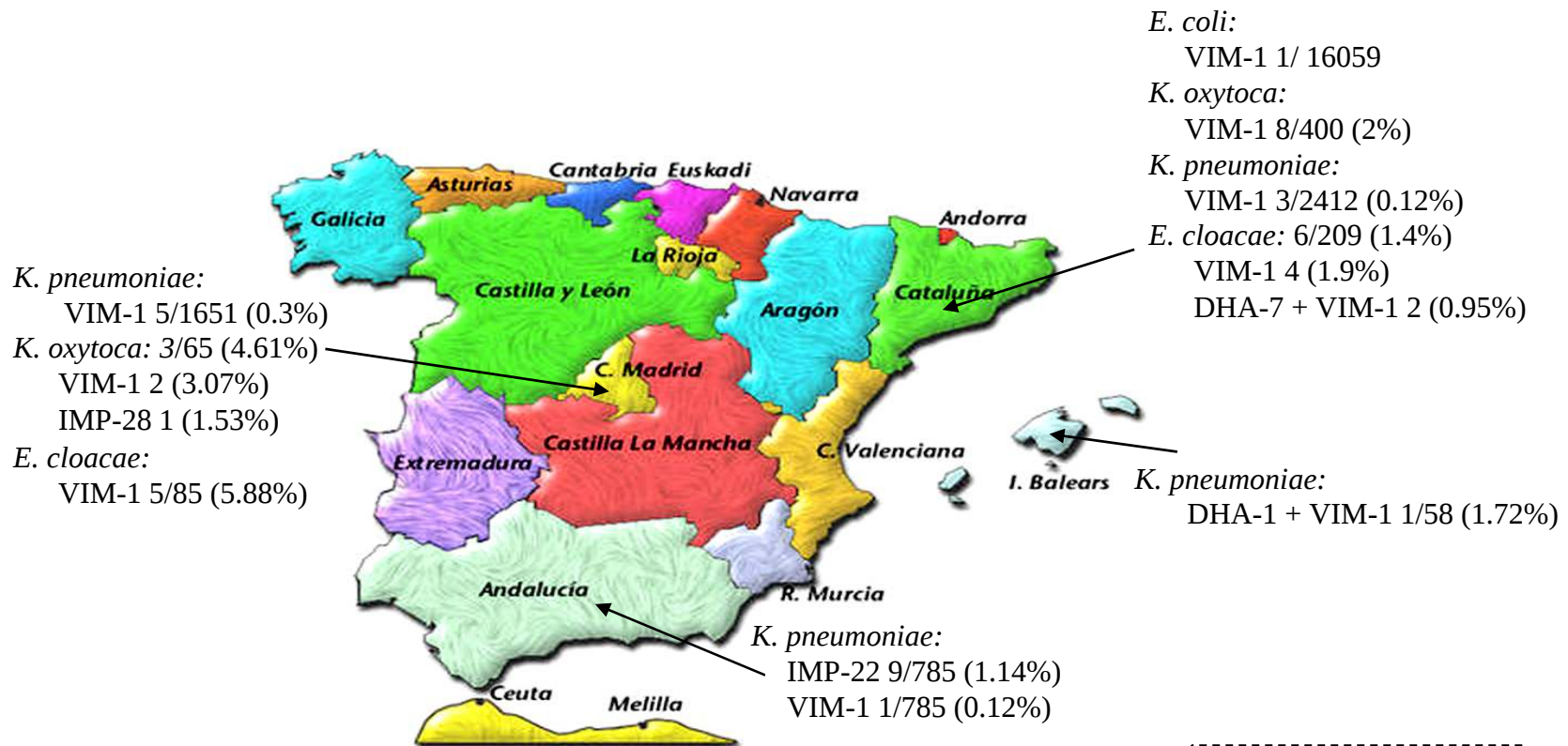


2000

2005

2010

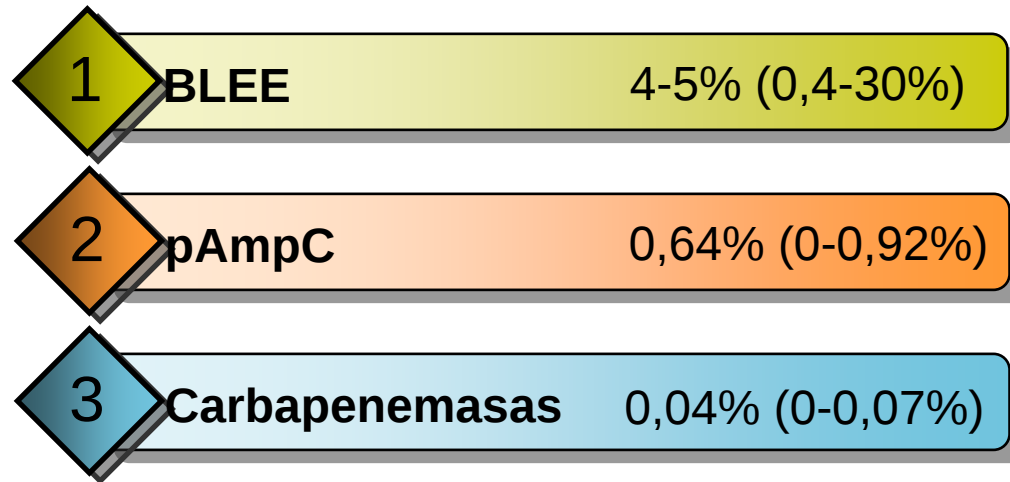
Evolución de la resistencia (R+I) a carbapenems en *Enterobacterias* en España.



2009

Carb: 0.04%

Prevalencia de los mecanismos implicados en la resistencia a cefalosporinas de tercera generación y/o carbapenémicos



Nuevas carbapenemasas

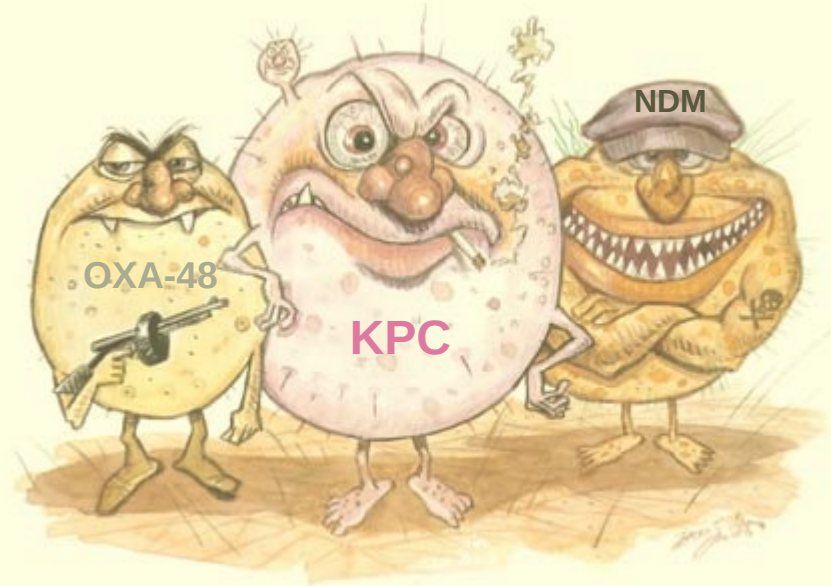
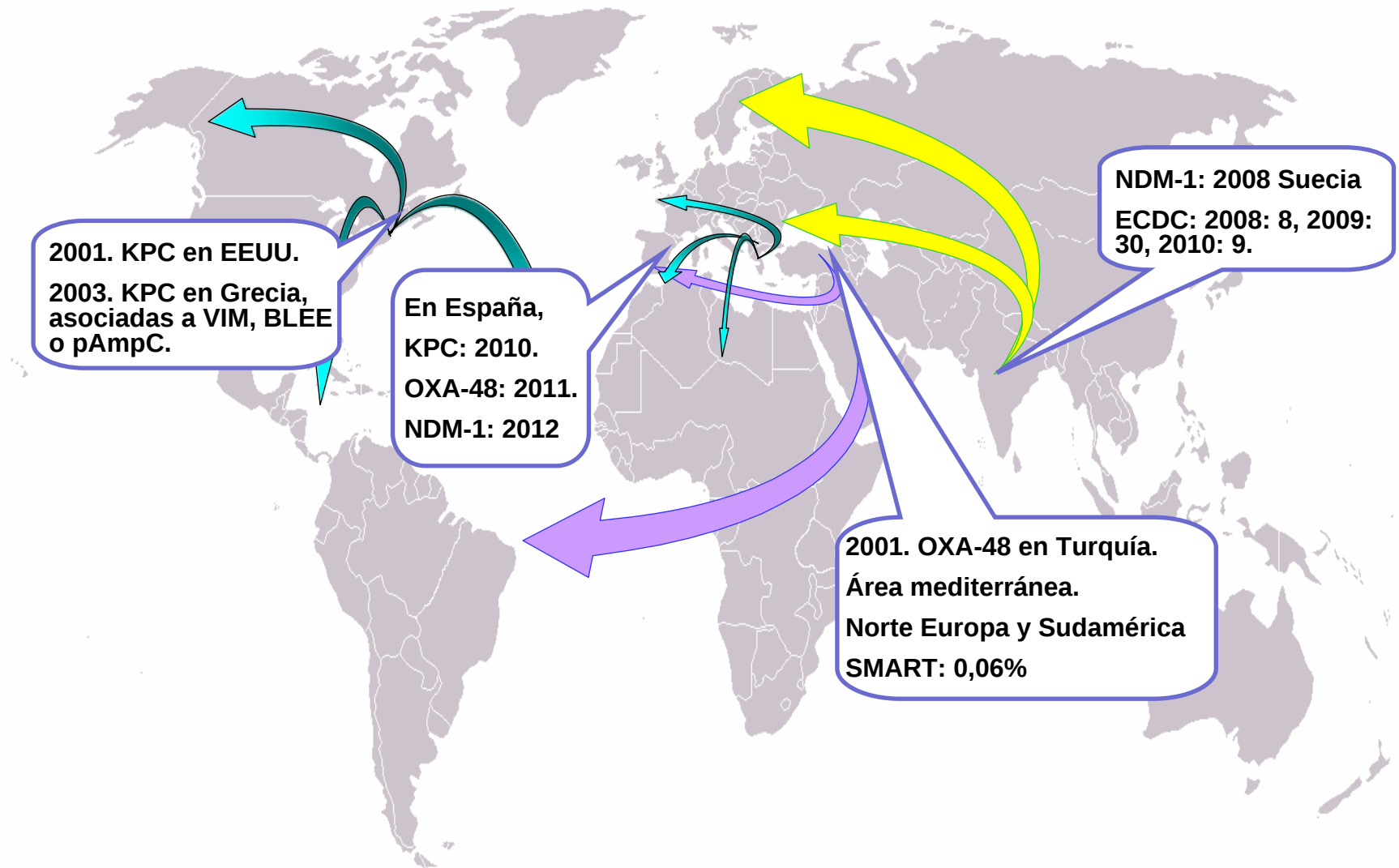


illustration: Don Smith

Distribución de KPC, NDM y OXA-48

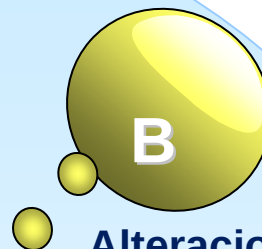
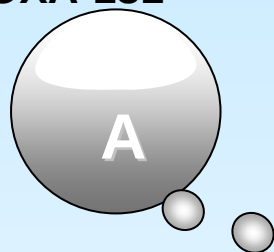


Perfil de sustrato

	Clasificación (Ambler / Bush)	Espectro	Inhibidores
KPC	A / 2f	Todos los betalactámicos	Ác. Clavulánico / Tazobactam
NDM	B / 3a	Todos los betalactámicos Excepto aztreonam	Resistentes
OXA-48t	C / 2d	Hidrolizan penicilinas y carbapenemas pero no C3G o C4G ni aztreonam	Resistentes

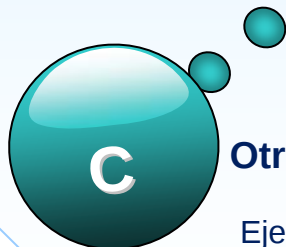
Nivel de resistencia a imipenem

- KPC-2 a KPC-12 (KPC-4 y KPC-5 con menor afinidad)
- NDM-1 a NDM-6.
- OXA-162, OXA-163, OXA-181



Alteraciones permeabilitat:
Kp y OmpK36

	MIC IMP (mg/l)
KPC	0.25 - 32
NDM	8 - 16
OXA-48t	4 - 32



Otras β -lactamasas: BLEE, pAmpC, OXAs, etc.

Ejemplo, NDM-1:

- CTX-M-15 + SHV-28 + OXA-1 + OXA-9 + CMY-9 + ArmA (Omán)
- CTX-M-15 + OXA-1 + OXA-9 + CMY-6 + RmtC (Omán)
- CTX-M-15 + TEM-1 + SHV-11 + OXA-1 + OXA-9 + OXA-10 + CMY-16 + CMY-30 + ArmA + Qnr (Ginebra)
- CTX-M-15 + TEM-1 + Δ DHA-1+ ArmA + Qnr (España)

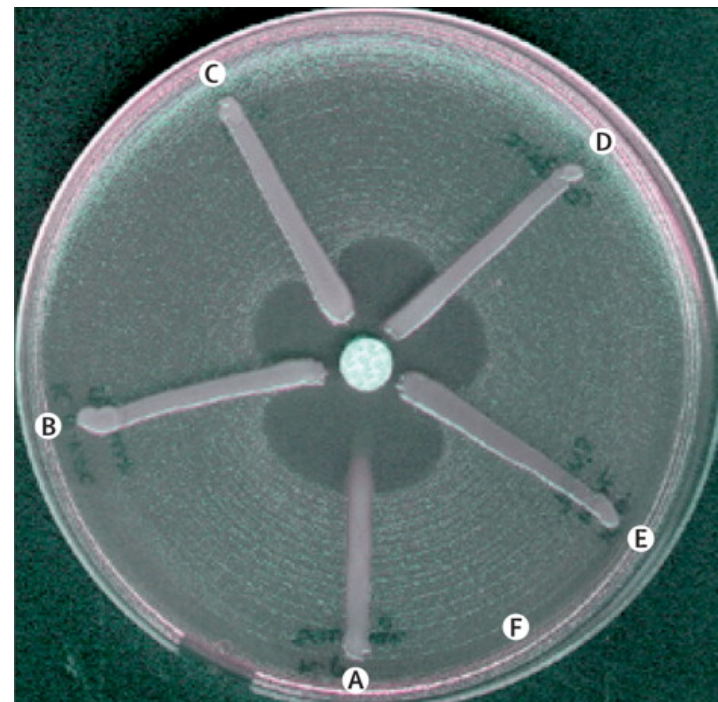
Detección

- El método para su detección es observar reducción del halo de ertapenem y corroborarlo con el test modificado de Hodge.

Girlich D, et al. (2012 JCM. 50:477-9). *"The modified Hodge test has an excellent sensitivity for detecting enterobacterial isolates producing Ambler class A (KPC) and class D (OXA-48) carbapenemases. Its sensitivity is low for NDM-1 producers (50%) but is increased to 85.7% by adding ZnSO(4) (100 µg/ml) in the culture medium. However, this test has a low specificity and is time-consuming"*.

- Técnica definitiva: PCR.

- En su mayoría son cepas también resistentes a aminoglucósidos (*aac-6'-Ib-cr* o *arm*) y quinolonas (*qnrB2*).
- Las cepas productoras de NDM son normalmente sólo sensibles a colistina.



Expansión

•Difusión clonal:

- Clones predominantes en KPC: ST258 (Europa y América) y ST11 (Asia).
- Clones predominantes en NDM:
 - India: ST14, ST11, ST149, ST231, ST147, **ST101**
 - UK: **ST101**, ST405, ST648, ST90, ST410, ST156
 - Francia: ST15
 - Omán: ST14, ST340
- Clones predominantes en OXA-48:
ST101(CTX-M-15, TEM-1, OXA-1) (Turquía, UK, España)

•Difusión del entorno genético:

- *bla*_{KPC} y *bla*_{OXA-48} están situados en *Tn4410* (a o b) y *Tn1999*, respectivamente.
- En *bla*_{NDM} se han encontrado numerosas IS (*IS26*, *ISCR1*, *tnpU*, *tnpACp2*, *tnpD*), siendo la más frecuente la *ISAbi125*

•Difusión de un plásmido:

- En KPC: Tamaño: 23 Kb, 50 Kb, 70 Kb / Grupos de incompatibilidad: IncN, incFIIA, incX, colE types
- En NDM: Tamaño: 88 Kb, 170 Kb, 300 Kb / Grupos de incompatibilidad: IncA/C, incL/M, inc F
- OXA-48 difunde mayoritariamente en un plásmido de 70 kb del grupo incL/M o ColE.
- *bla*_{OXA-181} se ha relacionado con un plásmido ColE de 7,6 Kb y la *ISEcp1*.
- *bla*_{OXA-162} se ha relacionado con un plásmido incL/M y la *IS1999*.

En España

•KPC:

- Curiao T., *et al.* 2010. Emergence of bla KPC-3-Tn4401a associated with a pKPN3/4-like plasmid within ST384 and ST388 *Klebsiella pneumoniae* clones in Spain. J Antimicrob Chemother. 65:1608-14.
- Pintado V, *et al.* 2012. Estudio comparativo de las infecciones producidas por enterobacterias productoras de carbapenemasas de tipo MBL y KPC. XVI SEIMC P-299.

•NDM:

- Struelens *et al.* 2010. Una cepa de *K. pneumoniae* aislada de un absceso abdominal de un paciente de 36 años que había sido hospitalizado en la India. Euro Surveill. 15(46):pii=19716
- Solé *et al.* 2011. Una cepa de *E. coli* aislada de un coprocultivo de un paciente con diarrea del viajero proveniente de la India. AAC. 55:4402-4404.
- Sanz *et al.* 2012. *Klebsiella pneumoniae* productora de una carbapenemasa NDM-1: nuevo caso en España. XVI SEIMC P-550.

•OXA-48:

- Pitart *et al.* 2011. First outbreak of a plasmid-mediated carbapenem-hydrolysing OXA-48 β -lactamase in *Klebsiella pneumoniae* in Spain. AAC:55:4398-4401.
- XVI Congreso SEIMC:
 - Vilamala *et al.* 2012. Brote de *Klebsiella pneumoniae* OXA-48 en un hospital comarcal. Abstrat 526.
 - Rodríguez *et al.* 2012. Asociación de los genes blaOXA-48 y qnrB1 en aislados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* en España. Abstrat 664.
 - Gómez-Gil *et al.* 2012. Emergencia de un nuevo fenotipo BLEE con resistencia a carbapenem en *Enterobacteriaceae*: Carbapenemasa OXA-48 con BLEE CTX-M-15. Abstrat 670.
 - Torres *et al.* 2012. Caracterización de un aislado de *Enterobacter aerogenes* productor de OXA-48 y no productor de betalactamasas de espectro extendido. XVI Congreso SEIMC. Abstrat 676.
 - Miró *et al.* 2012. Difusión de dos clones de *Klebsiella pneumoniae* productora de OXA-48. Caracterización de los plásmidos portadores de esta carbapenemasa y de su entorno. Abstrat 677.

Conclusiones

- ☺ En España las nuevas betalactamasas en Enterobacterias tienen una incidencia <1%.
- ☺ En general muestran un fenotipo de resistencia a todos los betalactámicos debido que en su mayoría van asociadas a BLEE y/o pAmpC. Presentan también resistencia a aminoglucósidos y quinolonas.
- ☺ Las técnicas fenotípicas son poco sensibles y específicas. EL test de Hodge modificado parece la mejor técnica, con una alta sensibilidad para KPC y OXA-48, pero no para NDM.
- ☺ La difusión de estas enzimas:
 - ☺ No se debe a la expansión de un clon concreto, aunque hay ST más predominantes.
 - ☺ No se debe a la expansión de un plásmido concreto.
 - ☺ En el caso de las KPC y OXA-48 el entorno genético parece conservado encontrándose dos transposones, el Tn4401 y Tn1999, respectivamente.



Gracias