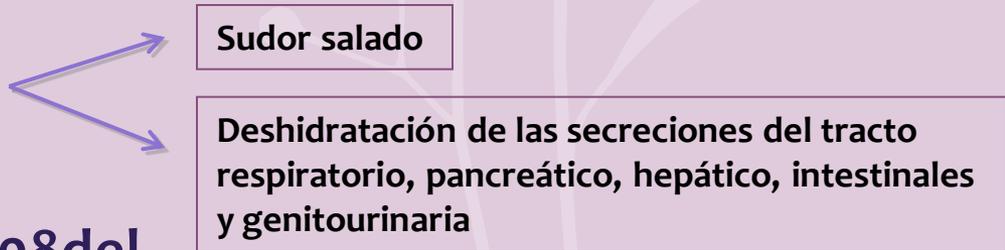


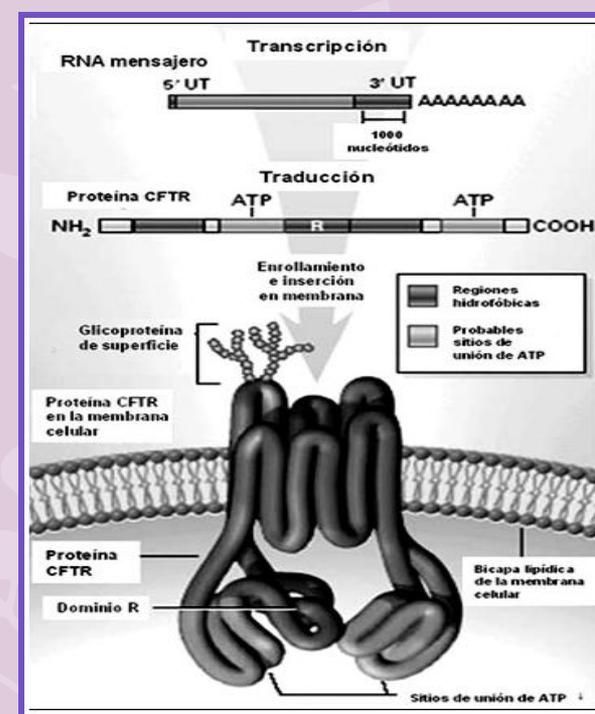


RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN FIBROSIS QUÍSTICA

ANA CORREA RUIZ
HOSPITAL DE LA PRINCESA
21- FEBRERO-2012

INTRODUCCIÓN

- Enfermedad hereditaria autosómica recesiva.
- Primera causa de patología pulmonar crónica en la infancia.
- Frecuencia: 1 de cada 5000 (España) recién nacidos vivos.
- Producida como consecuencia de mutaciones en el gen que codifica para el “regulador de la conductancia transmembrana de FQ” (CFTR) → cromosoma 7.
- CFTR actúa como canal de Cl.
- Defecto en el transporte del Cl 
- Mutación más común en la F508del.



PATOGÉNESIS DE LA INFECCIÓN BRONCOPULMONAR

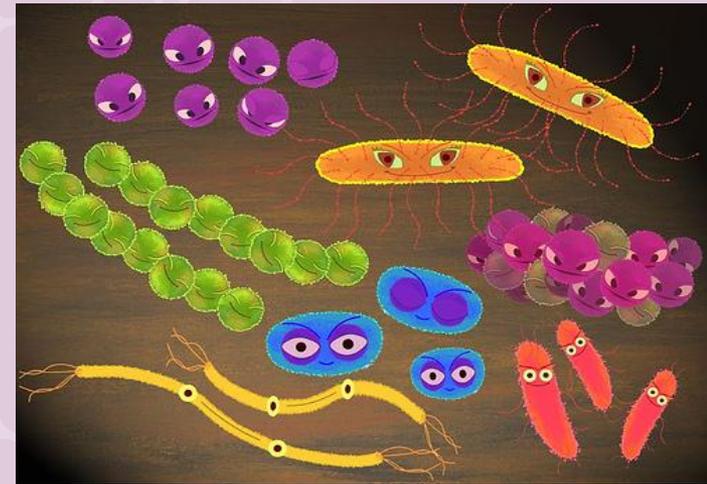
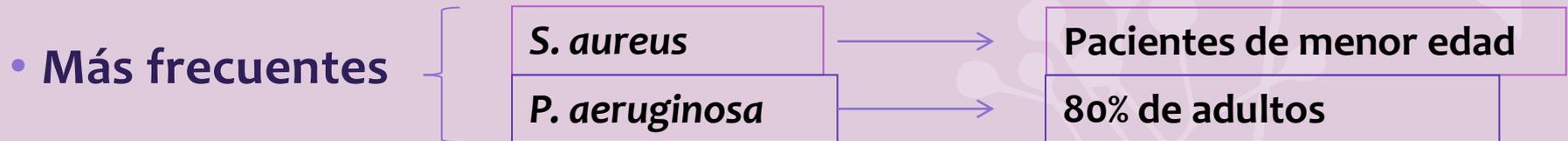


- La actividad mucociliar → barrera del tracto respiratorio frente a los microorganismos y otros agentes extraños.
- El epitelio ciliado transporta la secreción mucosa por el árbol traqueobronquial arrastrando a su paso cualquier partícula o microorganismo que encuentre en su camino.
- La secreción → composición equilibrada
 - mucopolisacáridos
 - componentes acuosos (serosos)
- En pacientes con FQ → una alteración de la secreción mucosa

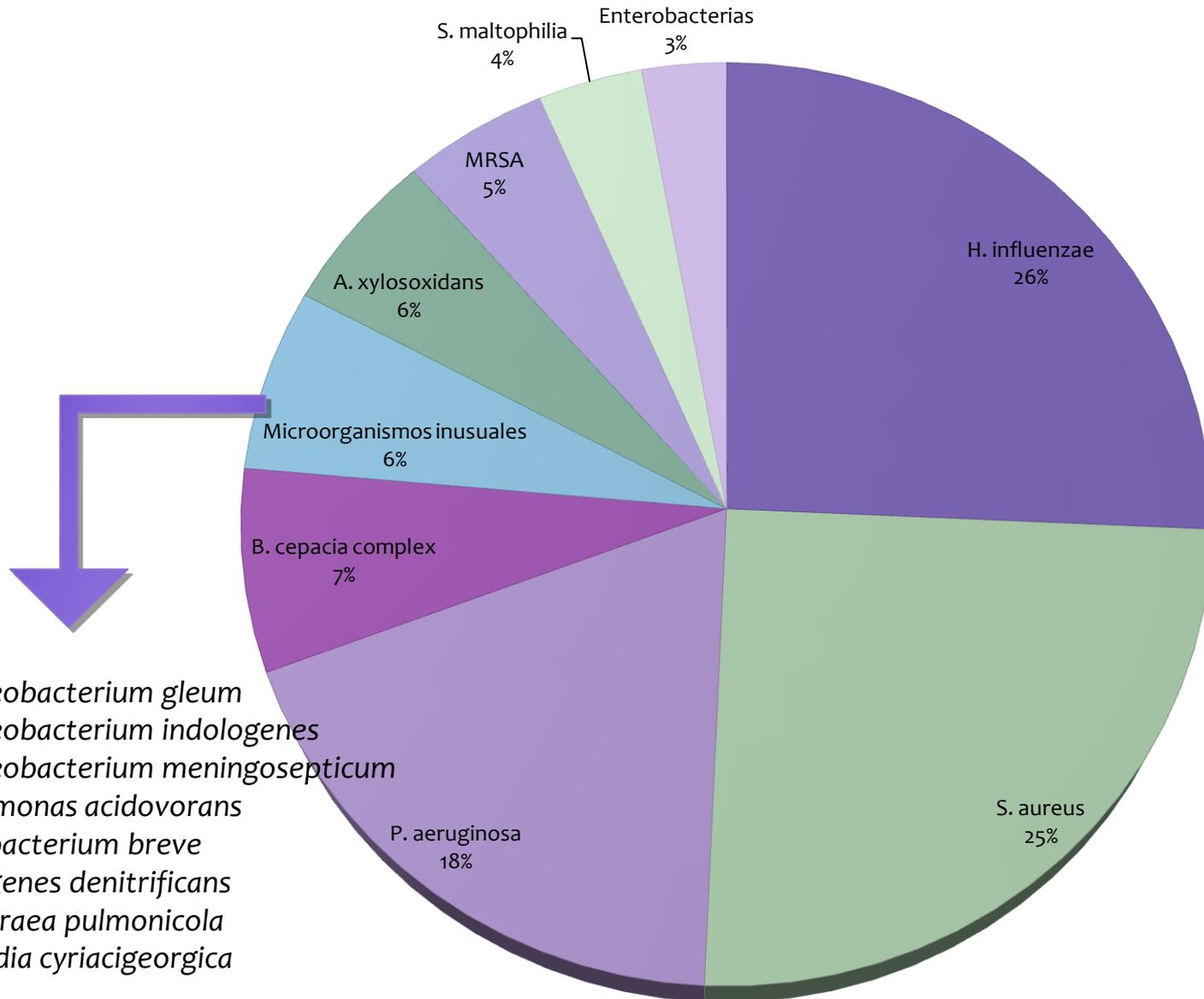


CRONOINFECCIÓN BRONCOPULMONAR EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

- La infección pulmonar crónica en el paciente con FQ → n° limitado de microorganismos.



Microorganismos en unidad de FQ en HUP



- Relativamente frecuente

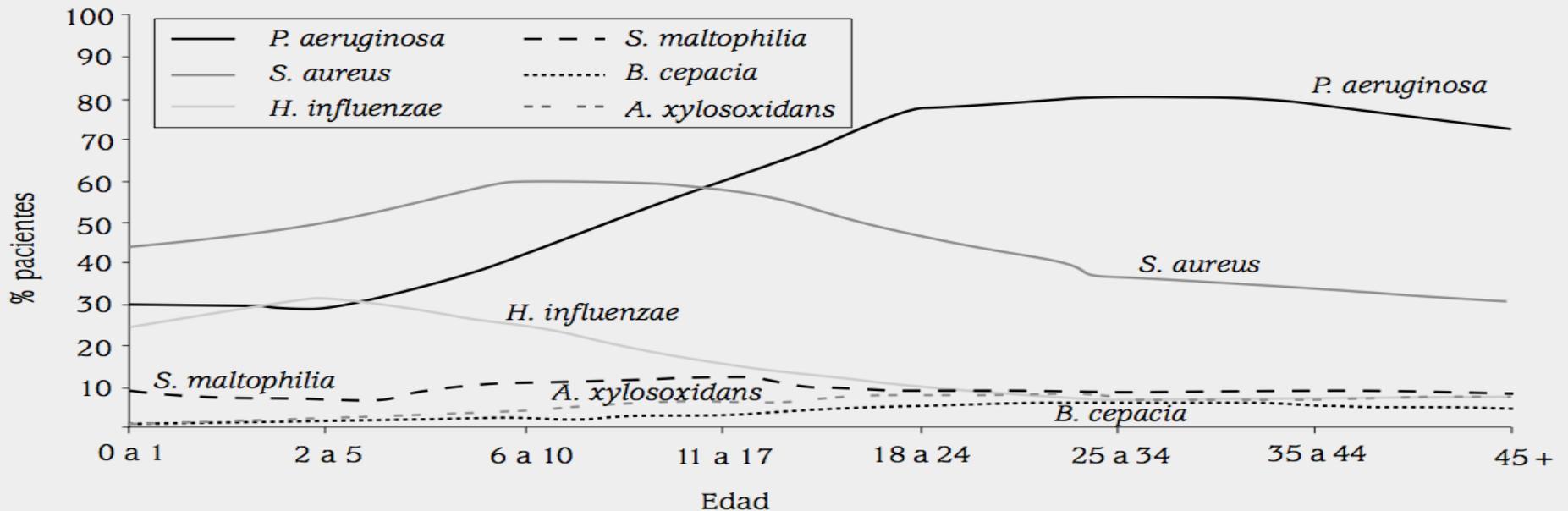
Aspergillus

Diferentes especies de levaduras

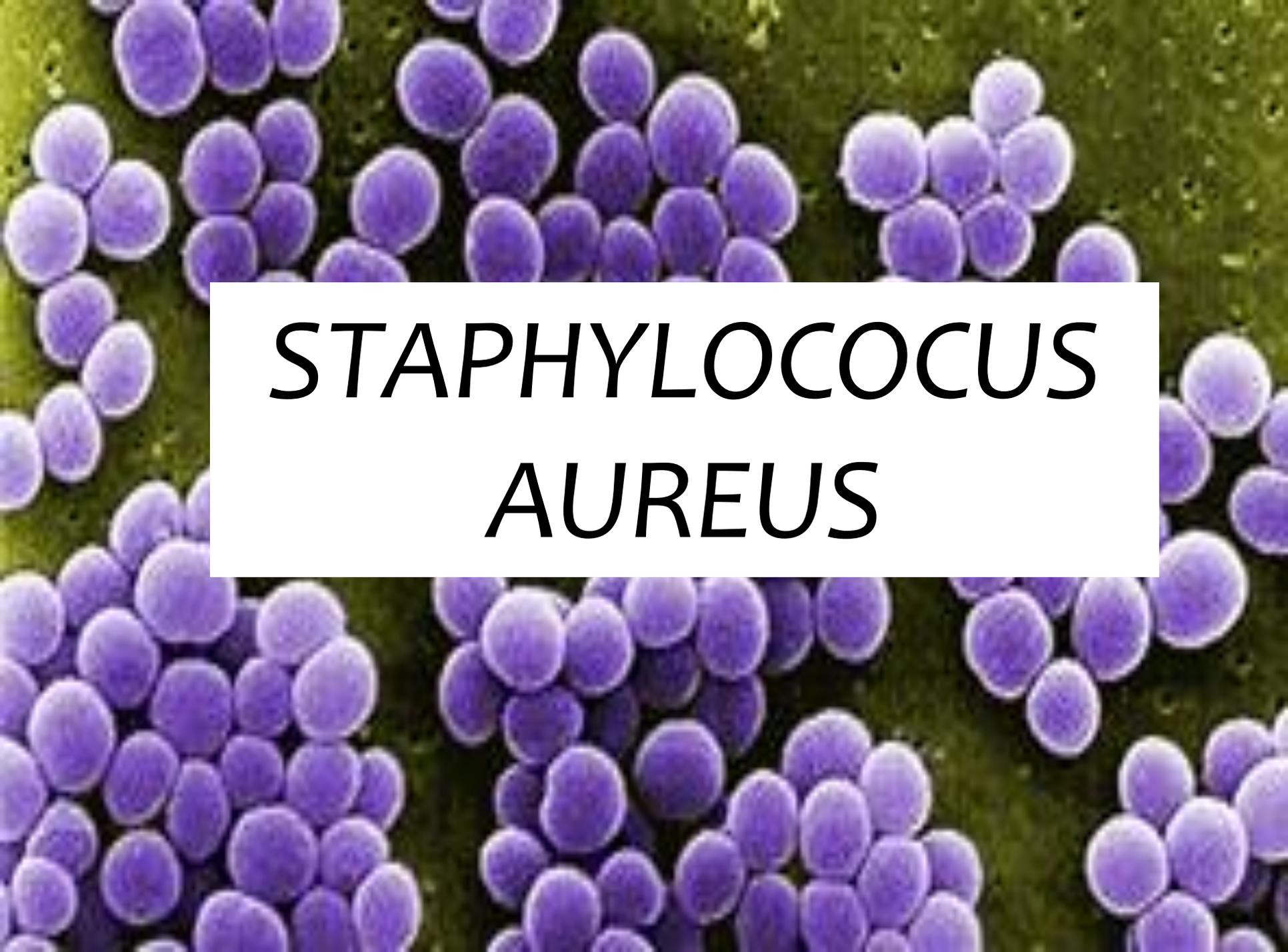
Micobacterias atípicas (*M. avium* y *M. abscessus*)

- Otros patógenos que pueden encontrarse ocasionalmente en las secreciones del pacientes con FQ son las enterobacterias aunque muy rara vez colonizan crónicamente el árbol bronquial

Colonización bacteriana por grupos de edad



**PRINCIPALES
MICROORGANISMOS
IMPLICADOS EN LA
COLONIZACIÓN/INFECCIÓN
BRONCOPULMONAR
CRÓNICA**



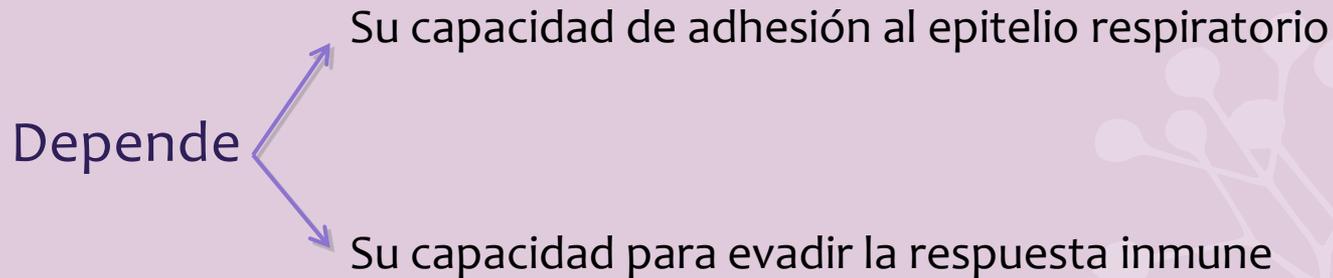
*STAPHYLOCOCCUS
AUREUS*

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

- Primer microorganismo reconocido como causante de infección pulmonar crónica en pacientes con FQ.
- Era preantibiótica → fue uno de los principales responsables de la elevada y temprana mortalidad.
- Terapia antiestafilocócica → reducción de la morbilidad y mortalidad.
- Hace 20 años → se aislaba con más frecuencia.
- Hoy en día → se aísla en un 50% de los pacientes y predomina en niños menores de un año
- Con elevada frecuencia → formas auxotróficas de *S. aureus* (timidín-dependientes ó variantes de colonia pequeña)

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

FACTORES DE VIRULENCIA



Acido teicoico
Slime (polisacárido complejo que contiene azúcares, ác urónico y Aa)

- Una vez unido al epitelio, *S. aureus* produce una serie de factores de virulencia (leucocidina, cápsula, proteína A, etc) que le permiten evadir la respuesta inmune.
- Otros factores: hemolisinas, hialouronidasa, coagulasa, catalasa, y varias exotoxinas

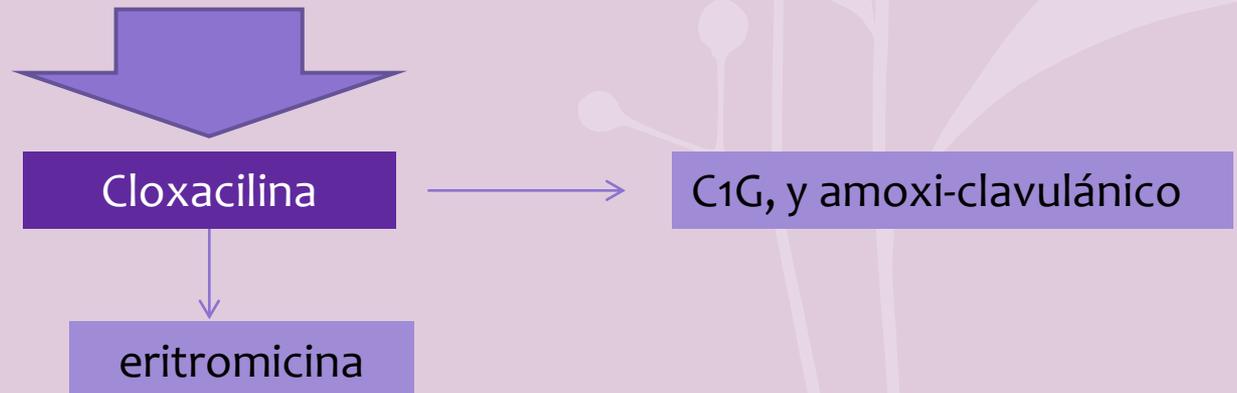


STAPHYLOCOCCUS AUREUS

SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA

- El tto profiláctico con β -lactámicos ha mejorado el pronóstico, sin embargo, existe **cierta controversia** en torno al tto indiscriminado ya que un tto prolongado podría llevar a la sustitución de *S. aureus* por *P. aeruginosa*.

- Actualmente más del 95% → resistente a **penicilina** (β -lactamasa codificada por un plásmido que puede transportar genes de resistencia a otros ATBs)



STAPHYLOCOCCUS AUREUS

- Ej. de resistencia por **presión antibiótica** → pacientes tratados durante mucho tiempo TMP-SMX.

?

S. aureus timidín-dependiente

El tratamiento profiláctico prolongado con cotrimoxazol se ha asociado con la selección de cepas dependientes de timidina por inactivación del gen *thyA* que codifica para la timidilato sintetasa. Estas cepas, además de ser resistentes al cotrimoxazol, se caracterizan por producir colonias con morfologías anómalas, de pequeño tamaño (SCV) que incluso muchas veces no crecen en medios convencionales pudiendo pasar desapercibidas.

- Hace unos años apareció ***S. aureus* resistentes a meticilina** (MRSA)



En FQ: 0-23%

Nuestra unidad: 5%

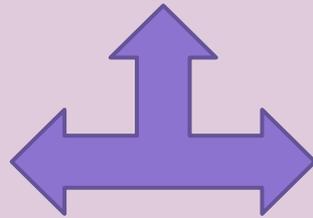
Se debe a PBP2a (Resistencia a todos los β -lactámicos)

Resistencia a otros ATBs como aminoglucósidos.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

- Alta prevalencia (14%) de cepas hipermutadoras (cepas con frecuencias de mutación espontánea más altas de lo normal) de *S. aureus* en los pacientes con FQ.

Contribuye al desarrollo de resistencia a antibióticos como los macrólidos



No contribuye al desarrollo de resistencia a la meticilina, puesto que ésta se produce por la adquisición de determinantes exógenos de resistencia y no por mutación

- La resistencia a macrólidos es cada vez más frecuente en pacientes con FQ  debido al uso extendido de la terapia de mantenimiento con azitromicina.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

- Para el estudio de la sensibilidad a ATB → procedimientos convencionales utilizados en otros tipos de infecciones.
- La creciente relevancia de MRSA, es importante su correcta detección:
 - utilización del disco de cefoxitina
 - siembra en medio de cribado con oxacilina
 - aglutinación con látex para la detección de la PBP2a
 - detección por PCR del gen *mecA*
- La detección de la resistencia a meticilina por las técnicas basadas en el cultivo del microorganismo → compleja en los mutantes SCV → detección directa de la PBP2a o del gen *mecA*.



STAPHYLOCOCCUS AUREUS

TRATAMIENTO FRENTE A STAPHYLOCOCCUS AUREUS.

- El uso profiláctico de antibióticos frente a *S. aureus* es controvertido.

reducción en la adquisición precoz de SA en los niños que recibían la profilaxis

- **Profilaxis primaria**

no demostraron beneficio clínico en relación a la disminución del número de hospitalizaciones o mejoría de la función pulmonar

En ciertos ARTÍCULOS: lo más importante en relación al uso de profilaxis anti- SA es el riesgo potencial del incremento de aislamientos de *P. aeruginosa*

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

- **Pautas de profilaxis**

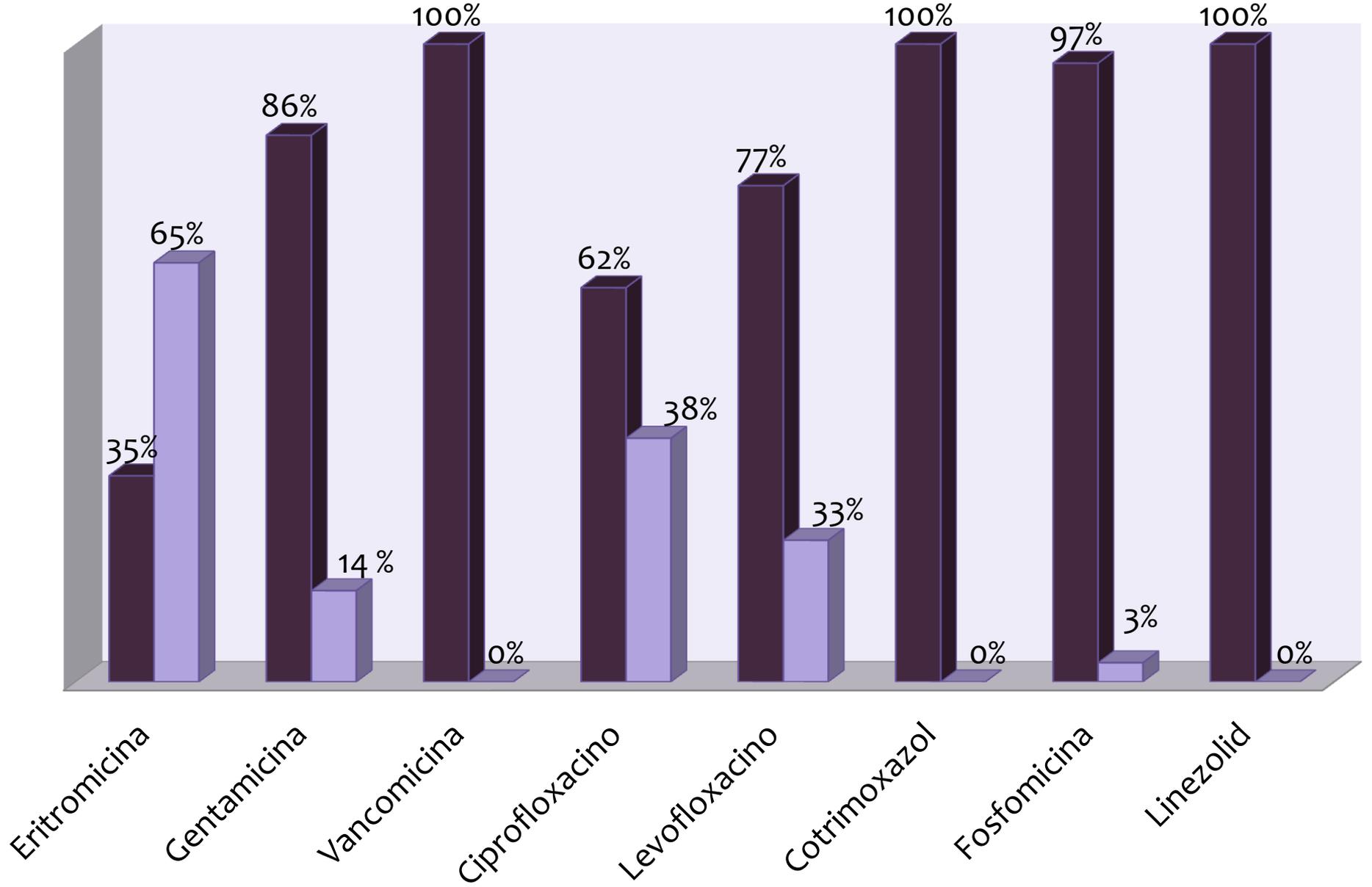
el grupo anglosajón recomienda el uso de flucloxacilina desde el diagnóstico hasta los 2-4 años para reducir la tos, el uso de ciclos antibióticos y retrasar la adquisición de SA

En Norteamérica no se usa de forma rutinaria la profilaxis antiestafilocócica

La mayoría de los grupos tratan SA sólo en las exacerbaciones y según antibiograma

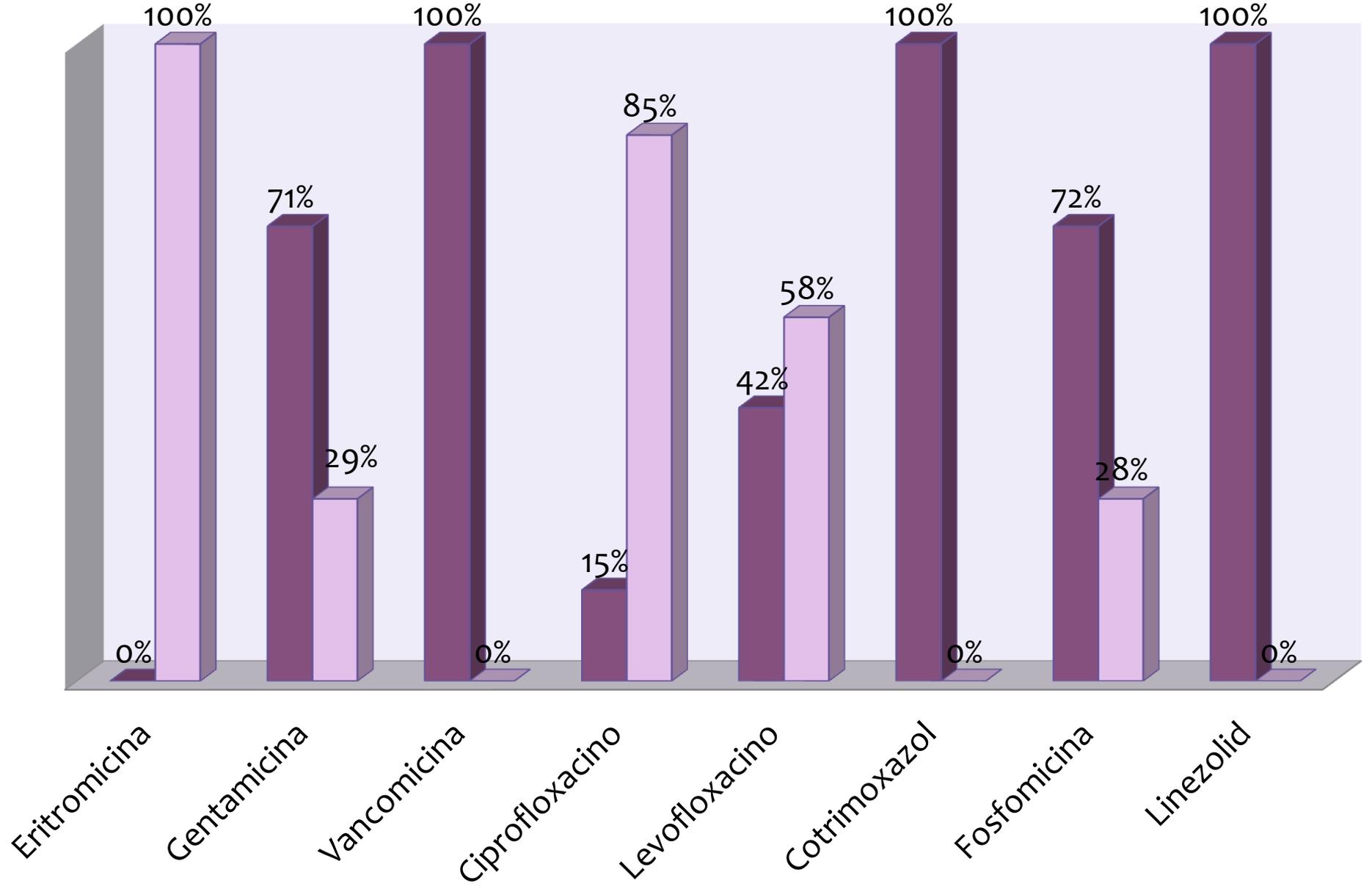
SENSIBILIDAD de SASM

■ Sensible ■ Intermedio/Resistente



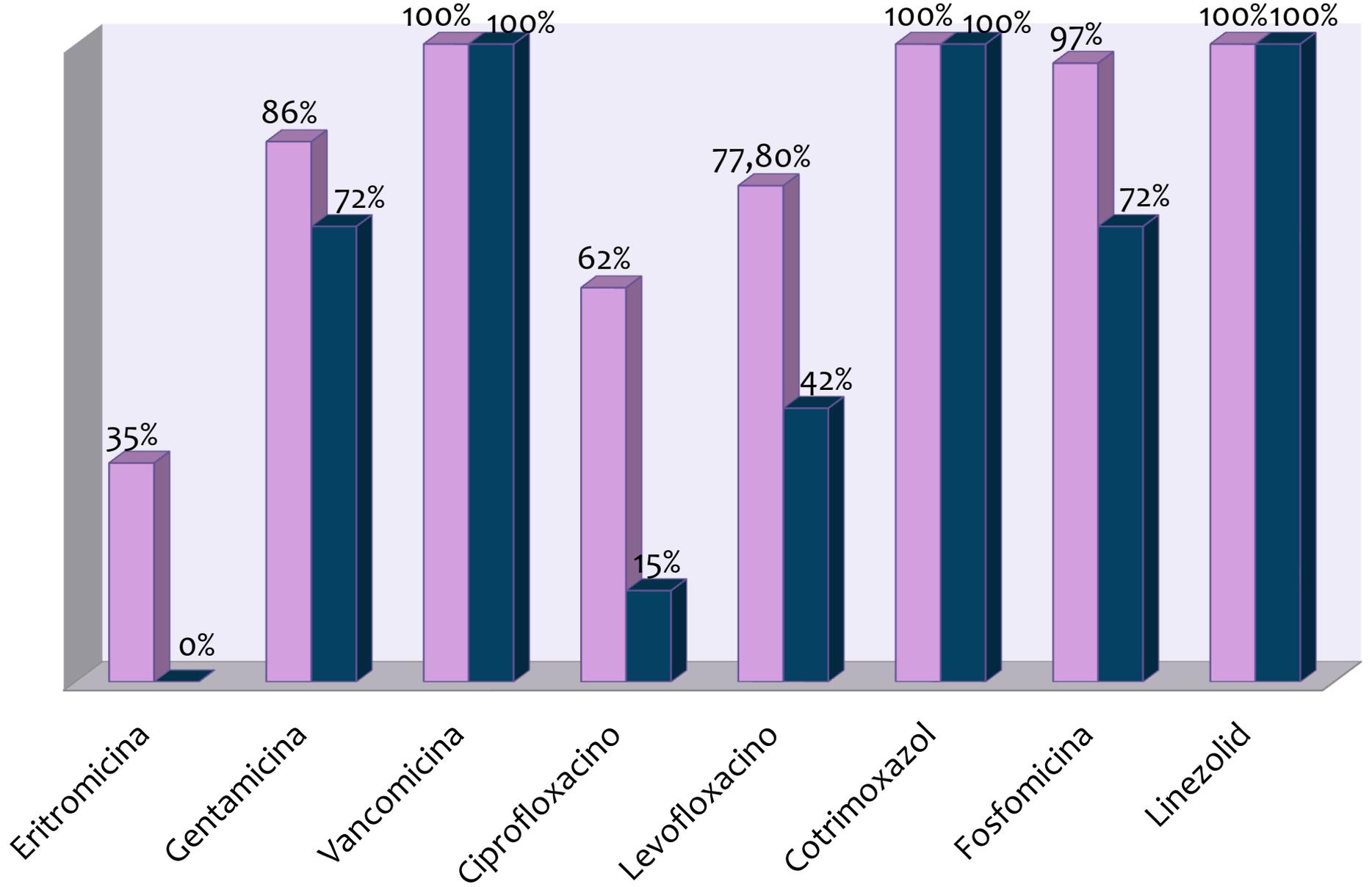
SENSIBILIDAD de SARM

■ Sensible ■ Intermedio/Resistente



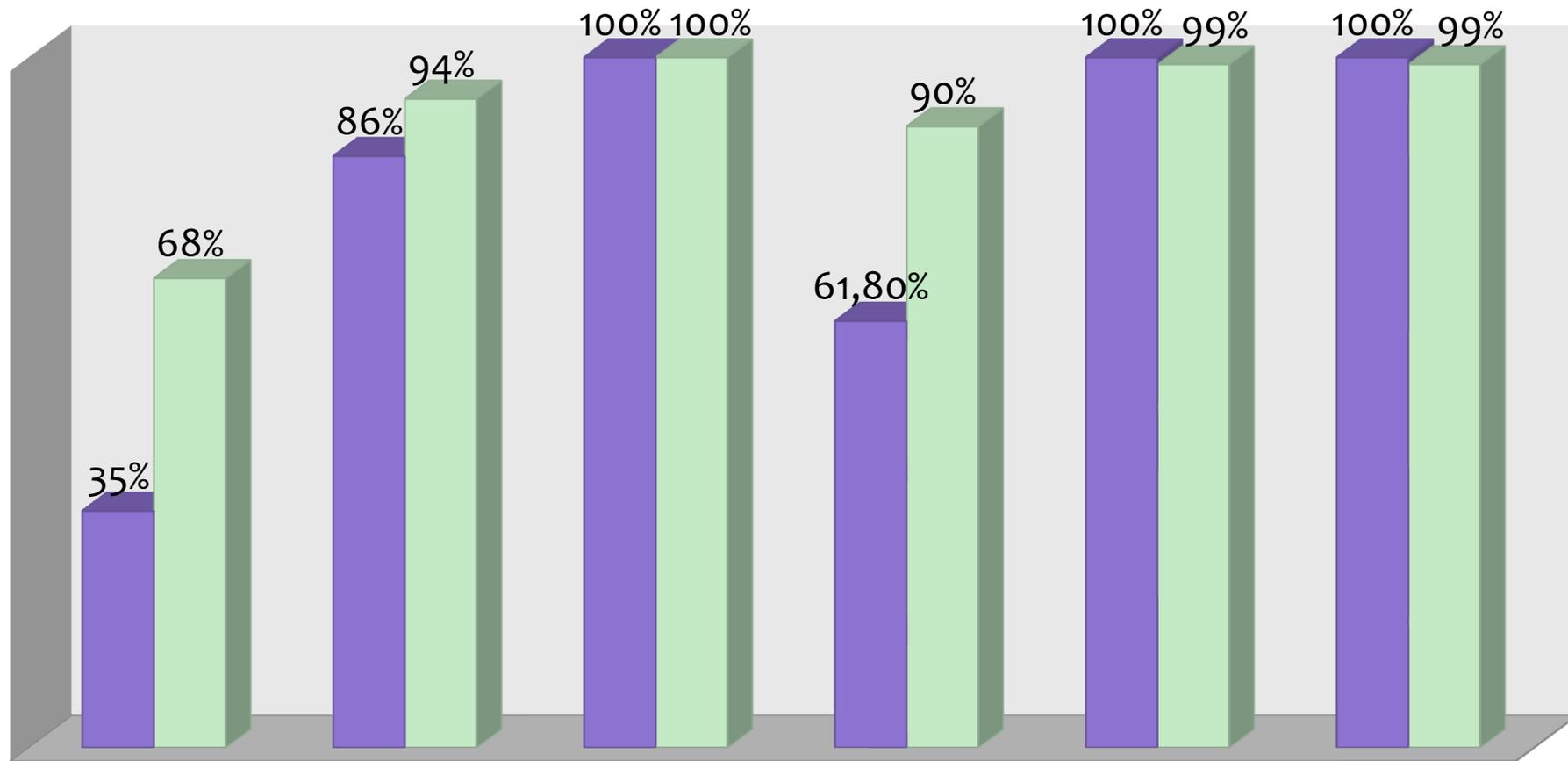
SENSIBILIDAD SASM vs SARM

■ SASM ■ SARM



SENSIBILIDAD SASM en pacientes con FQ vs aislamientos en HUP

■ Pacientes FQ ■ Aislamientos HUP



Eritromicina

Gentamicina

Vancomicina

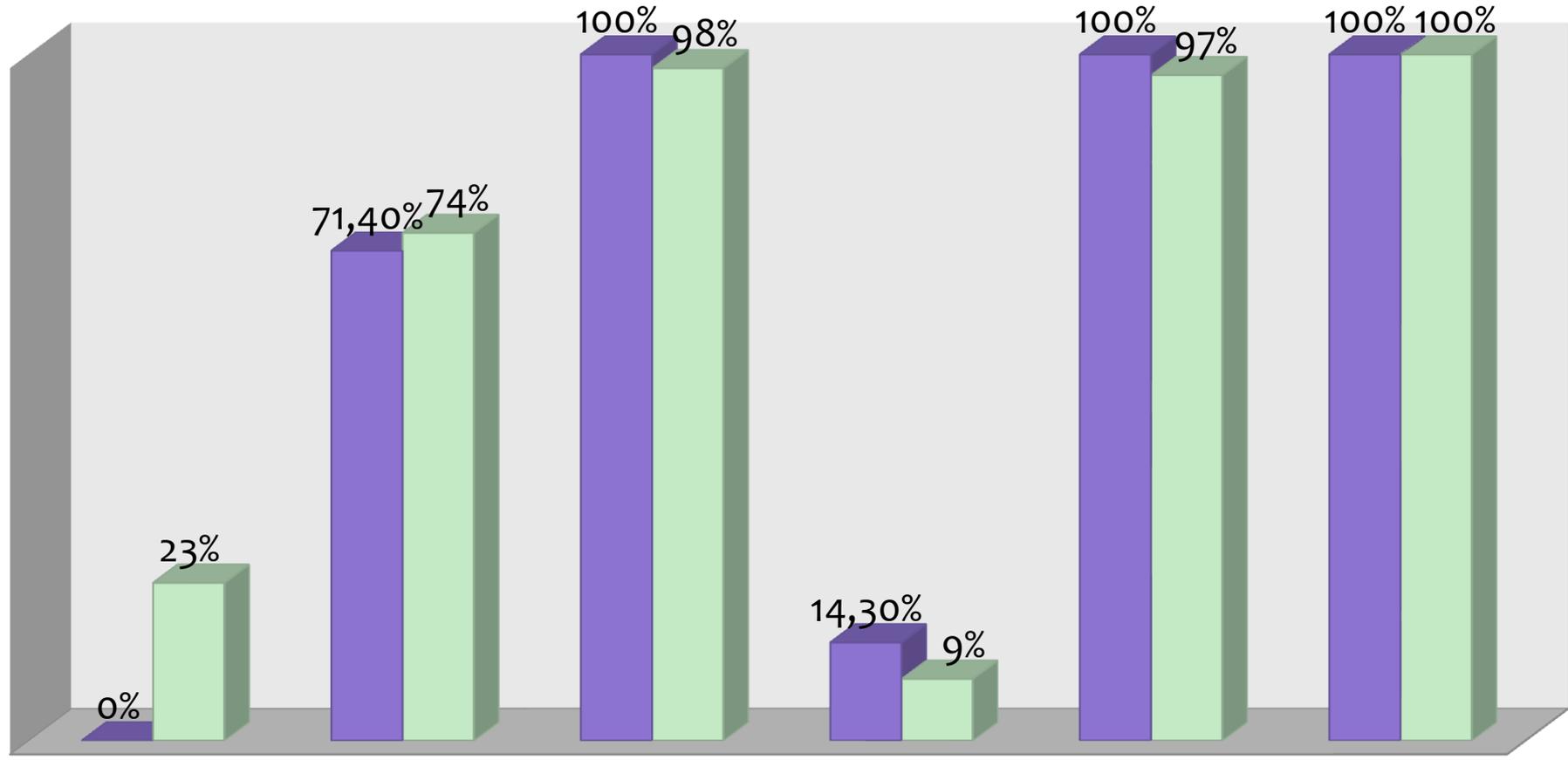
Ciprofloxacino

Cotrimoxazol

Linezolid

SENSIBILIDAD DE SARM en pacientes con FQ vs aislamientos del HUP

■ Pacientes con FQ ■ Aislamientos HUP



Eritromicina

Gentamicina

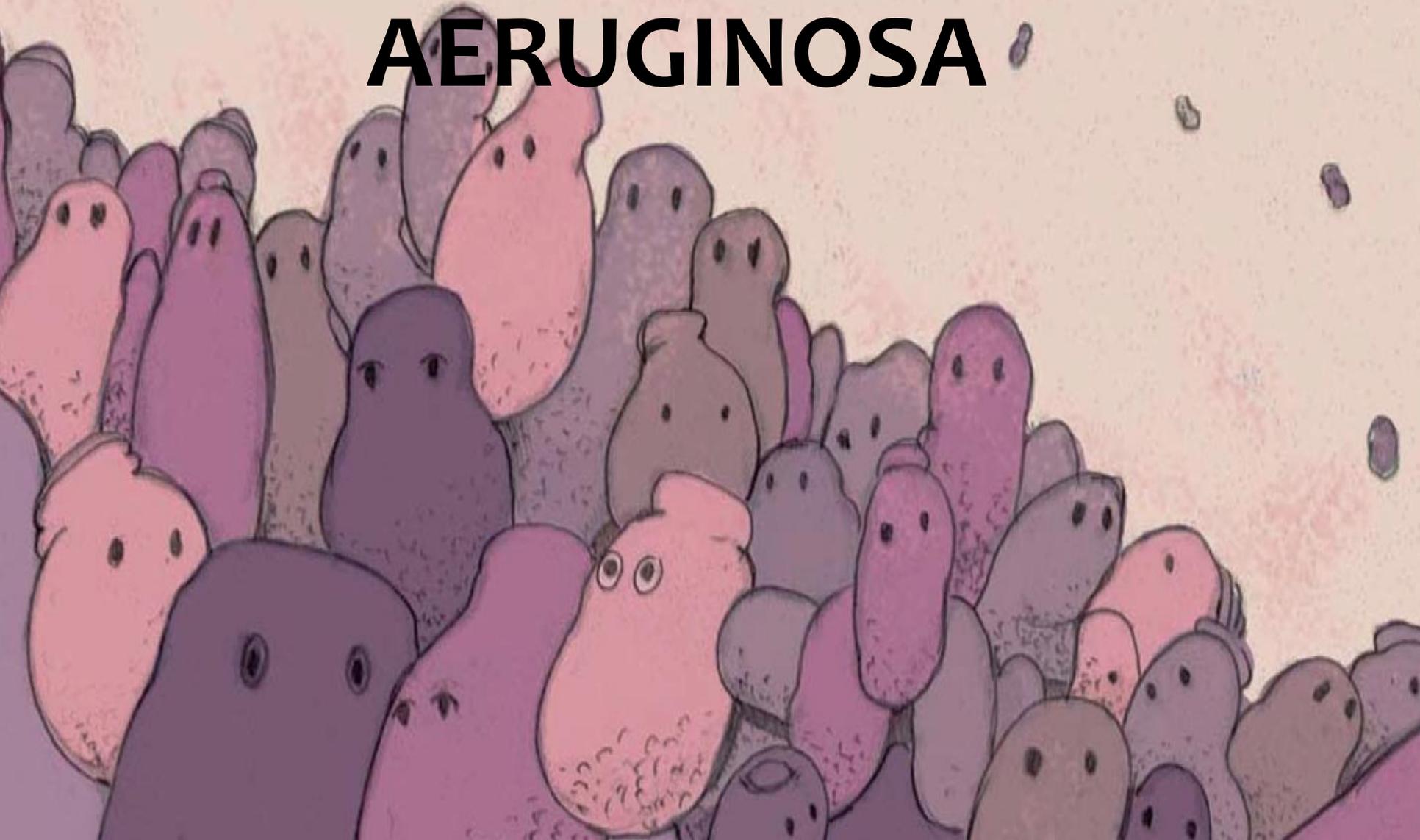
Vancomicina

Ciprofloxacino

Cotrimoxazol

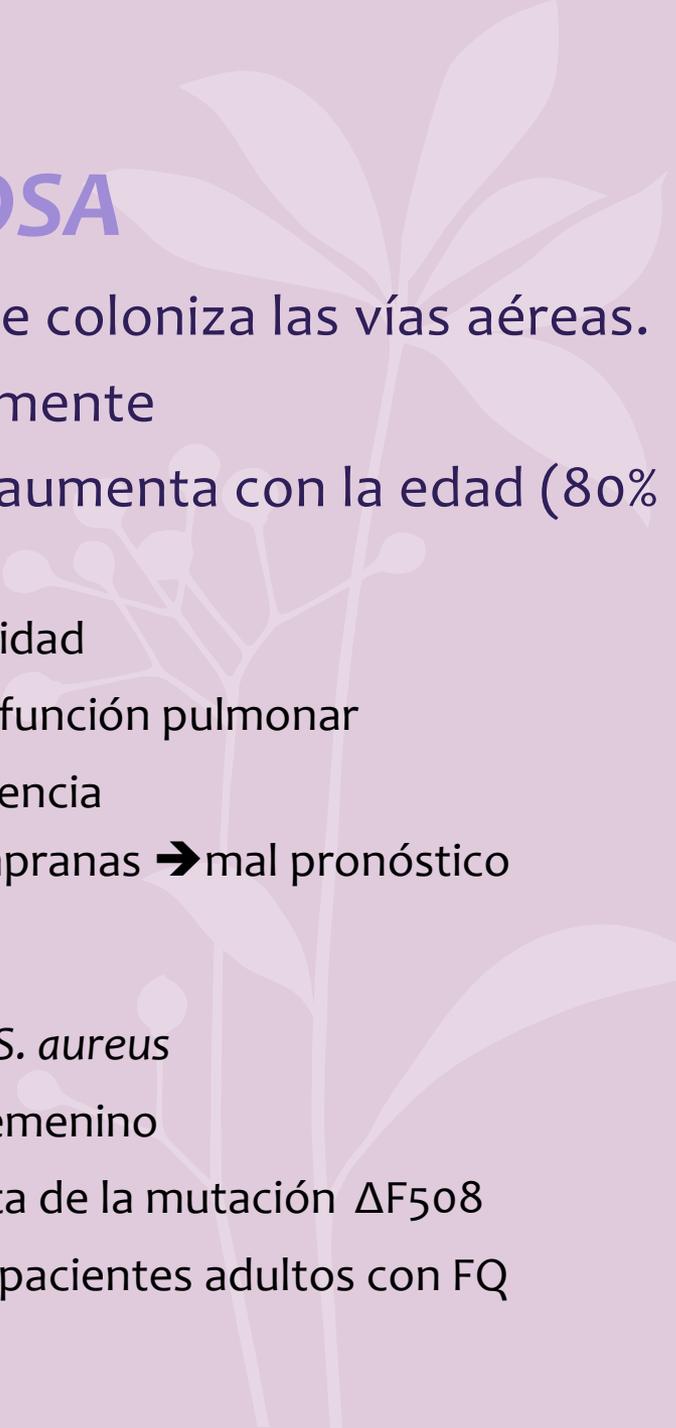
Linezolid

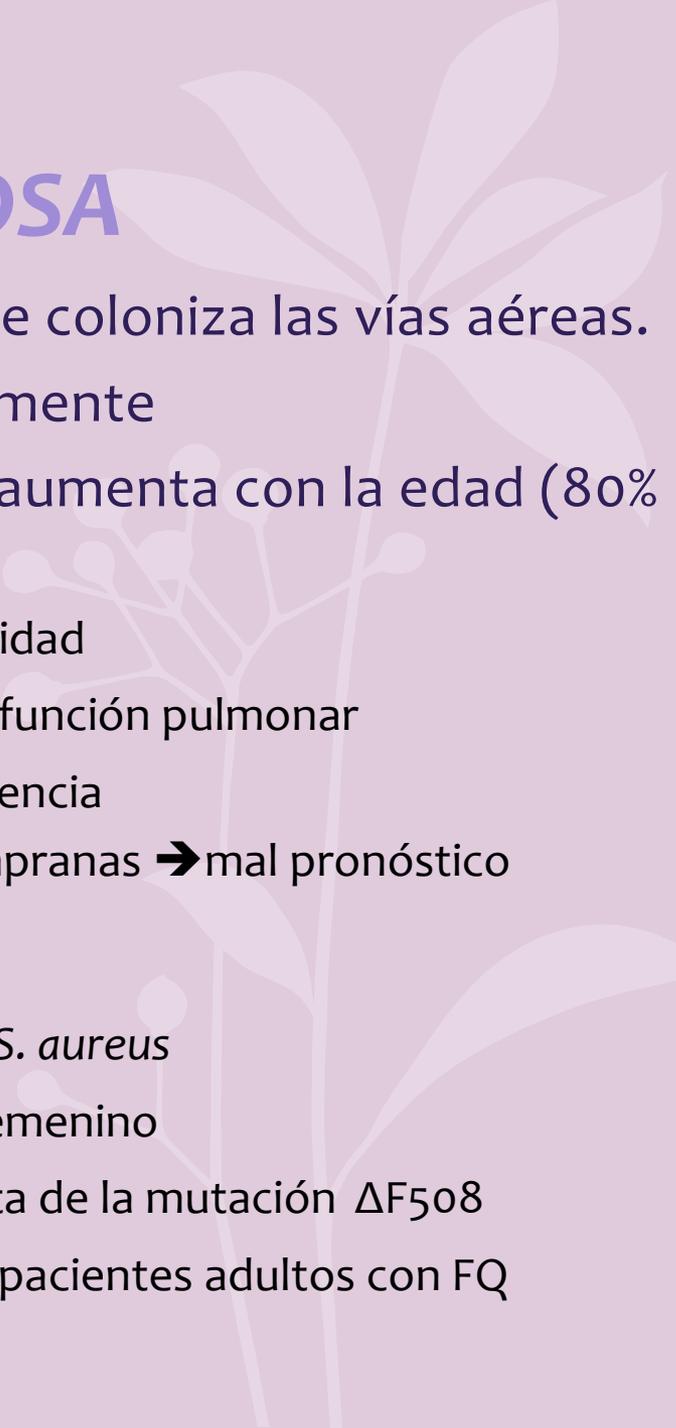
PSEUDOMONAS AERUGINOSA



PSEUDOMONAS AERUGINOSA

- Microorganismo que más frecuentemente coloniza las vías aéreas.
- \approx 60% de pacientes \rightarrow colonizado crónicamente
- La prevalencia de colonización-infección aumenta con la edad (80% en >18 años).

- Colonización 
 - Mayor morbilidad y mortalidad
 - Progresivo deterioro de la función pulmonar
 - Disminución de la supervivencia
 - Adquisición en edades tempranas \rightarrow mal pronóstico

- Factores de riesgo 
 - Infección previa por *S. aureus*
 - Pertenecer al sexo femenino
 - Presencia homocigota de la mutación $\Delta F508$
 - Contacto previo con pacientes adultos con FQ

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

- Rasgo característico de las cepas aisladas en pacientes con FQ → morfotipo mucoide.

- Morfotipos de *P. aeruginosa*

mucoide
gelatinoso
enterobacteriano
puntiforme
metálico
rugoso

Todos son aislados en pacientes con FQ

Morfotipos clásicos

Morfotipo mucoide

Parece ser que todos los morfotipos poseen el potencial genético necesario para transformarse en variantes mucosas productoras de alginato → FASE CRÓNICA DE LA INFECCIÓN

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

FACTORES DE VIRULENCIA

1. Exopolisacáridos mucoso o alginato.

2. Proteasas

- Producen daño tisular
- Separación de las uniones intercelulares
- Degradan la fibronectina
- Escinden los anticuerpos creando Ac bloqueantes no funcionales
- Inactivan citoquinas y factores del complemento
- Estimulan la secreción del moco

3. Exotoxina A: acción citotóxica para los macrófagos

4. LPS: determinante antigénico dominante de la superficie bacteriana.

5. Pigmentos como piocianina y pioverdina: inhibe el movimiento ciliar, actúan como sideróforos, tóxicos para las células humanas e inhiben la proliferación de linfocitos.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

6. Fosfolipasa C: hemolisina, produce daño tisular y destruye el surfactante.
 7. Pili: adherencia la epitelio
 8. Lipasa: daño tisular
 9. Exoenzima S: adherencia al epitelio, citotóxica.
 10. Leucocidina: citotóxica para neutrófilos y linfocitos.
- Algunas de estas toxinas se cree que desempeñan algún papel en el establecimiento de la colonización persistente inicial.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

MECANISMOS DE RESISTENCIA

1. Resistencia natural o intrínseca: Resistente a multitud de ATBs por diversos motivos:

-Escasa permeabilidad de su membrana externa. Su permeabilidad para compuestos hidrófilos →5-10% comparada con la de *E. coli* (debido a OprF).

-Presencia de bombas de expulsión activa

-Producción basal de una β -lactamasa cromosómica inducible tipo AmpC.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

INTRINSECAMENTE RESISTENTE

Ampicilina
Amoxicilina/clavulánico
Ampicilina/sulbactam
C1G y C2G
Cefotaxima
Ceftriaxona
Tetraciclinas
Macrólidos
Rifampicina
Ácido nalidíxico
Nitrofurantoína
Cloranfenicol
Cotrimoxazol
Tigeciclina

SENSIBLES

Carboxipenicilinas
Ureidopenicilinas
Ceftazidima
Aztreonam
Cefepime
Imipenem
Aminoglucósidos
Fluorquinolas

Polimixinas
Polimixina B
Colistina

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

2. RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS.

✓ β -lactamasa cromosómica inducible (AmpC) → ppal mecanismo de resistencia a β -lactámicos.

TABLA 1. Fenotipos de resistencia a betalactámicos en *Pseudomonas aeruginosa*

Fenotipos de resistencia							Mecanismos de resistencia	Frecuencia
TIC	PIP	CTZ	CPM	ATM	IMP	MER		
S	S	S	S	S	S	S	-	Frecuente
R	R	R	s/R	R	S	S	Desrepresión AmpC, parcial/total	Frecuente
R	R	S	S	S	S	S	PSE-1, -4, TEM-1, -2, OXA-3	Frecuente
R	s	R	R	R	S	S	PER-1	Infrecuente
R	R	R	R	R	S	S	OXA-11, 14, 15, 16, 19, 28	Infrecuente
R	R	R	R	S	s/R	s/R	Carbapenemasas IMP-1/7 y tipo VIM	Infrecuente

TIC: ticarcilina; Amp: ampicilina; PIP: piperacilina; CTZ: ceftazidima; CPM: cefepima; ATM: aztreonam; IMP: imipenem; MER: meropenem.
S: sensible; s: sensibilidad disminuida; R: resistente.

La desrepresión parcial o total de la enzima por mutación (*ampD*) conlleva un aumento de la CMI, hasta valores de resistencia de TIC, PIP, AZT, CAZ y CFP

Los inhibidores de β -lactamasa no son activos frente a estas enzimas cromosómicas.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

β-lactamasa de clase A

2c de Bush

- Hidrolizan la carbenicilina, TIC y PIP.
- Se inhiben con ácido clavulánico y tazobactam.
- Enzimas pertenecientes a este grupo: TEM 1-2, PSE-1 (CARB-2), PSE-4 (CARB-1), CARB-3, CARB-4

BLEE de clase A (2b´)

Son R a TIC PIP, CAZ, CEF y ATM. Se inhiben con ácido clavulánico y tazobactam. Son S a carbapenémicos.

Enzimas: TEM(TEM-4, TEM-21, TEM-24, TEM 42 Y TEM-116)
 SHV(SHV-2^a, SHV-5, SHV-12)
 PER(PER-1)
 VEB(VEB-1, VEB-1a,VEB-1b,VEB-2)
 GES(GES-1, GES-2, GES-5, GES-8, GES-9) Y BEL (BEL-1)

Fenotipos de resistencia a antibióticos betalactámicos en *Pseudomonas aeruginosa*. Mecanismos de resistencia enzimáticos

Fenotipos de resistencia									
TIC	TCL	PIP	PTZ	CAZ	CEF	ATM	IMP	MER	Mecanismo de resistencia
S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
r	R	r	r	r	S/r	r	S	S	Desrepresión parcial AmpC
R	R	R	R	R	r/R	R	S	S	Desrepresión total AmpC
R	S	R	S	S	S/r	S/r	S	S	β-lactamasa de clase A-No
R	S/r	R	S/r	R	R	R	S	S	β-lactamasa de clase A-BLEE ^{**}
R	S	R	S	R	R	R	r/R	r/R	GES-2
r/R	r/R	r/R	r/R	S	R	S	S	S	OXA-1, OXA-31
R	R	R	R	R	r/R	r/R	S	S	OXAs-BLEE
R	R	R	R	R	R	S	r/R	r/R	Metallo-β-lactamasa ^{***}

ATM: aztreonam; CAZ: ceftazidima; CEF: cefepima; IMP: Imipenem; MER: meropenem; PIP: piperacilina; PTZ: piperacilina/tazobactam; R: resistente; S: sensible; r: sensibilidad disminuida; TCL: ticarcilina/ác. Clavulánico; TIC: ticarcilina.

* TEM 1-2, PSE-1, PSE-4, CARB-3, CARB-4.

** Derivadas de enzimas TEM y SHV, PER, VEB.

*** IMP, VIM, SPM y GIM.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

□ β-lactamasas de clase D (oxacilinasas).

- Son enzimas de clase D que pertenecen al grupo funcional 2d.
- Característica: no se inhiben con ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam (salvo OXA-18)
- Clasificación es compleja

Enzimas OXA clásicas (OXA-1, OXA-2, OXA-10) son R a carboxipenicilinas y ureidopenicilinas pero no a CAZ.

Las oxacilinasas con mayor importancia clínica → espectro de actividad hidrolítica extendido (cefotaxima, CAZ, CEF y ATM)

Las derivadas de oxacilinasas clásicas afectan sobre todo la actividad de CAZ (OXA-11, OXA-14, OXA18, OXA-19 OXA-32), con actividad variable frente a CEF y ATM.

La enzima OXA-18 tiene una actividad hidrolítica similar al de una BLEE de clase A, se inhibe con ácido clavulánico

Fenotipos de resistencia a antibióticos betalactámicos en *Pseudomonas aeruginosa*. Mecanismos de resistencia enzimáticos

Fenotipos de resistencia									
TIC	TCL	PIP	PTZ	CAZ	CEF	ATM	IMP	MER	Mecanismo de resistencia
S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
r	R	r	r	r	S/r	r	S	S	Desrepresión parcial AmpC
R	R	R	R	R	r/R	R	S	S	Desrepresión total AmpC
R	S	R	S	S	S/r	S/r	S	S	β-lactamasa de clase A-No BLEE*
R	S/r	R	S/r	R	R	R	S	S	β-lactamasa de clase A-BLEE*
R	S	R	S	R	R	R	r/R	r/R	CEB-2
r/R	r/R	r/R	r/R	S	R	S	S	S	OXA-1, OXA-31
R	R	R	R	R	r/R	r/R	S	S	OXAs-BLEE
R	R	R	R	R	R	S	r/R	r/R	Metalo-β-lactamasas...

ATM: aztreonam; CAZ: ceftazidima; CEF: cefepima; IMP: Imipenem; MER: meropenem; PIP: piperacilina; PTZ: piperacilina/tazobactam; R: resistente; S: sensible; r: sensibilidad disminuida; TCL: ticarcilina/ác. Clavulánico; TIC: ticarcilina.

* TEM 1-2, PSE-1, PSE-4, CARB-3, CARB-4.
 ** Derivadas de enzimas TEM y SHV, PER, VEB.
 *** IMP, VIM, SPM y GIM.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Metalo-β-lactamasas

- Son de clase B que determinan resistencia a los antibióticos β-lactámicos, incluidos los carbapenémicos.
- Los monobactams (aztreonam), no se ven afectado.

No se inhiben con ácido clavulánico ni tazobactam pero sí, con EDTA.

4 tipos

IMP (IMP-7, IMP-9, IMP-13, IMP-18)

VIM [VIM-1(VIM-2, VIM-3, VIM-4, VIM-5, VIM-7, VIM-8, VIM-11, VIM-13, VIM-15, VIM-16)]

SPM-1 Y GIM-1

Fenotipos de resistencia a antibióticos betalactámicos en *Pseudomonas aeruginosa*. Mecanismos de resistencia enzimáticos

Fenotipos de resistencia									
TIC	TCL	PIP	PTZ	CAZ	CEF	ATM	IMP	MER	Mecanismo de resistencia
S	S	S	S	S	S	S	S	S	-
r	R	r	r	r	S/r	r	S	S	Desrepresión parcial AmpC
R	R	R	R	R	r/R	R	S	S	Desrepresión total AmpC
R	S	R	S	S	S/r	S/r	S	S	β-lactamasa de clase A-No BLEE [†]
R	S/r	R	S/r	R	R	R	S	S	β-lactamasa de clase A-BLEE ^{††}
R	S	R	S	R	R	R	r/R	r/R	GES-2
r/R	r/R	r/R	r/R	S	R	S	S	S	OXA-1, OXA-31
R	R	R	R	R	r/R	r/R	S	S	OXAs-BLEE
R	R	R	R	R	R	S	r/R	r/R	Metalo-β-lactamasa ^{***}

ATM: aztreonam; CAZ: ceftazidima; CEF: cefepima; IMP: Imipenem; MER: meropenem; PIP: piperacilina; PTZ: piperacilina/tazobactam; R: resistente; S: sensible; r: sensibilidad disminuida; TCL: ticarcilina/ác. Clavulánico; TIC: ticarcilina.

[†] TEM 1-2, PSE-1, PSE-4, CARB-3, CARB-4.

^{††} Derivadas de enzimas TEM y SHV, PER, VEB.

^{***} IMP, VIM, SPM y GIM.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

3. ALTERACIÓN DE LA PERMEABILIDAD (PORINA OprD).

- Porina OprD → vía de entrada de
 - Aminoácidos
 - Péptidos pequeños
 - Carbapenémicos

Pérdida de porina



Disminución de sensibilidad a carbapenémicos

- En comparación con imipenem, la entrada al interior de la célula de meropenem parece verse menos afectada ya que en cepas sin OprD:

CMI (Imipenem) = 8-32 $\mu\text{g/ml}$
CMI (Meropenem) = 2-4 $\mu\text{g/ml}$



Meropenem puede utilizar otras vías de entrada a través de la membrana externa de *P. aeruginosa*.

La potencia intrínseca de meropenem y doripenem frente a *P. aeruginosa* es 4 veces superior a la de imipenem

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

4. SISTEMAS DE EXPULSIÓN ACTIVA.

- Posee diversos sistemas de expulsión activa integrados en 5 “superfamilias” aunque predominan los que pertenecen a la familia RND (resistance-nodulation-división).

- Componentes del sistema

Proteína localizada en la membrana citoplasmática (transportador)

Proteína o factor de membrana externo

Proteína situada en el espacio periplásmico que une las otras dos proteínas.

Tabla 2
Fenotipos de resistencia a antibióticos betalactámicos en *Pseudomonas aeruginosa*. Deficiencia de porinas y sistemas de expulsión activa

Fenotipos de resistencia									
TIC	TCL	PIP	PTZ	CAZ	CEF	ATM	IMP	MER	Mecanismo de resistencia
S	S	S	S	S	S	S	R	r	Pérdida porina OprD
R	R	r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	S	r	Sistema MexAB-OprM
r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	R	r/R	S	S	Sistema MexCD-OprJ
r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	R	r	Sistema MexEF-OprN*
r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	r/R	S	S	Sistema MexXY-OprM

ATM: aztreonam; CAZ: ceftazidima; CEF: cefepima; IMP: Imipenem; MER: meropenem; PIP: piperacilina; PTZ: piperacilina/tazobactam; R: resistente; S: sensible; r: sensibilidad disminuida; TCL: ticarcilina/ác. Clavulánico; TIC: ticarcilina.

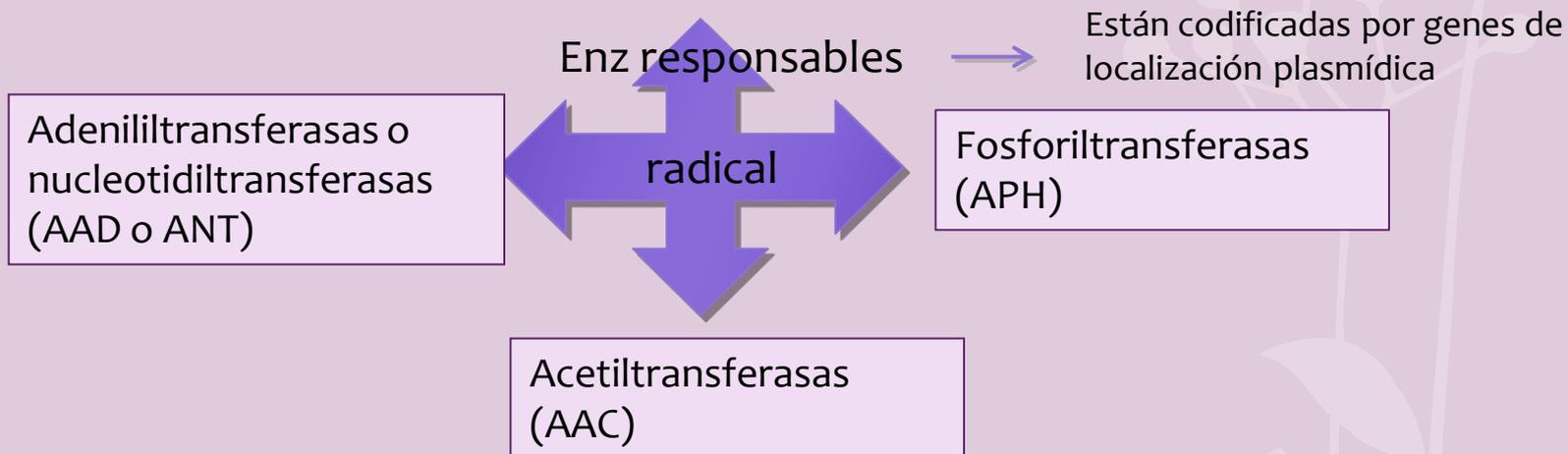
Sistemas de expulsión activa más frecuente

MexAB-OprM
MexCD-OprJ
MexEF-OprN
MexXY-OprM

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

5. RESISTENCIA A AMINOGLUCÓSIDOS.

- a) Modificación enzimática del antibiótico → disminución de la afinidad del antibiótico por la subunidad 30S.



- b) Metilación de la subunidad 16S del ARN ribosómico → R { AK
TO
NET
GM
- c) Problema de permeabilidad → cepa R a todos los AG .

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

6. RESISTENCIA A FLUORQUINOLONA

a) Cambios estructurales en la diana

ADN girasa

Topoisomerasa IV

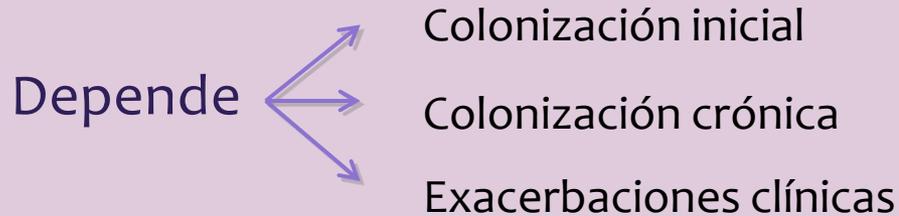


Mutaciones puntuales en el gen *gyrA* localizado en el motivo QRDR (*quinolone-resistance-determining-region*)

b) La sobreexpresión de los 4 sistemas de expulsión activa → bajo grado de resistencia a fluorquinolonas.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

TRATAMIENTO



1. Tratamiento del primer aislamiento

Primocolonización por P. aeruginosa: detección del primer cultivo positivo, en el árbol bronquial se acompañe o no, de signos de infección broncopulmonar.

La mejor estrategia terapéutica y la duración de la misma están aún por definir

Tto óptimo 

Bien tolerado

Pocos efectos adversos

Mostrar la mejor efectividad para la erradicación de *P. aeruginosa*

Ensayos mediante estudios randomizados

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

2. Tratamiento crónico de mantenimiento

Colonización crónica por *P. aeruginosa*: aislamiento de dicho patógeno en todos los cultivos de control realizados al paciente en su seguimiento clínico, o bien, la presencia en 3 de ellos (separados por un mes) durante un período de 6 meses.

- **Objetivos**
 - ➔ Reducir la carga bacteriana ➔ disminuir el nº y gravedad de las exacerbaciones pulmonares
 - ➔ Enlentecer el círculo infección-inflamación ➔ disminución de la función pulmonar y al daño pulmonar irreversible

Tto: terapia inhalatoria antimicrobiana diaria

Tobramicina (ciclos alternos de 28 días)

Colistina (de forma continua)

Aztreonam inhalado

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

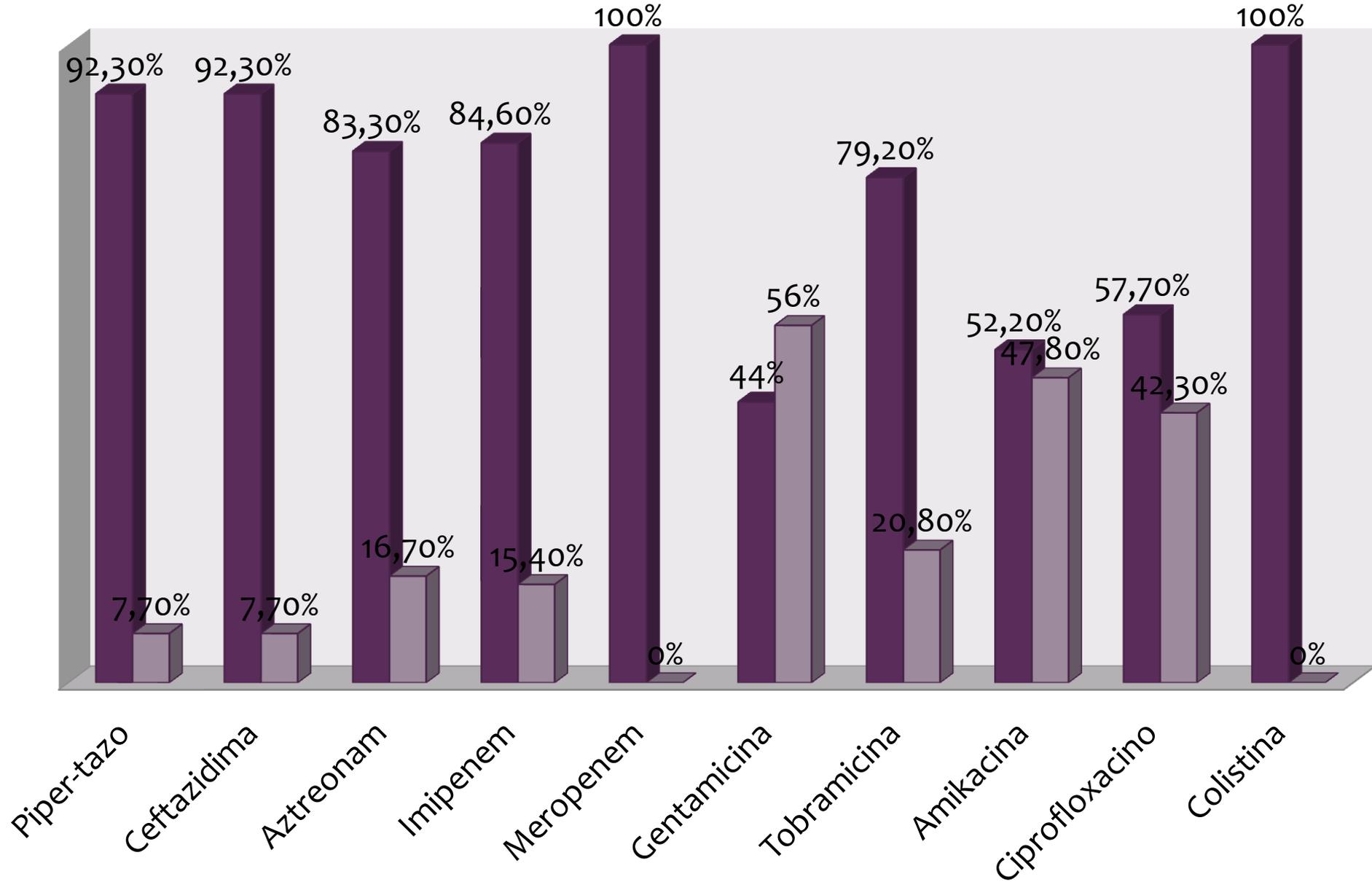
3. Tratamiento de las exacerbaciones pulmonares

- Pacientes con FQ en el curso de su enfermedad presentan reagudizaciones o exacerbaciones de la infección pulmonar → tto antibiótico.
- Cepa causante de reagudizaciones suele ser la misma que en la fase estable → se puede iniciar un tto empírico basado en cultivos previos.

El manejo de la exacerbación pulmonar en pacientes con colonización crónica por *P. aeruginosa* sin ningún factor precipitante, plantea una serie de interrogantes aún no resueltos.

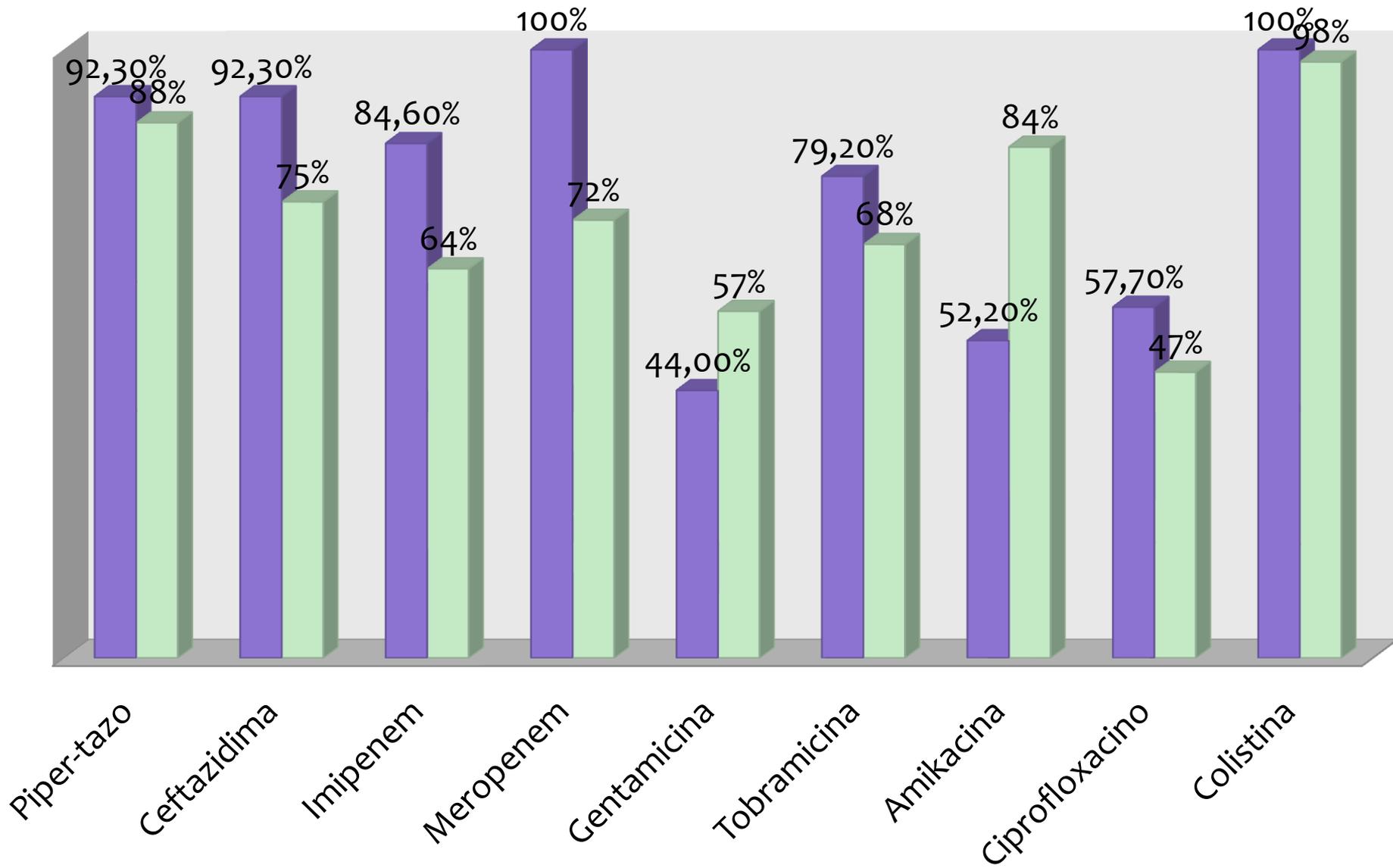
SENSIBILIDAD PSEUDOMONAS AERUGINOSA

■ Sensible ■ Intermedio/Resistente



SENSIBILIDAD DE P. AERUGINOSA en pacientes con FQ vs aislamientos del HUP

■ Pacientes con FQ ■ Aislamientos HUP





**BURKHOLDERIA
CEPACIA COMPLEX**

BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX

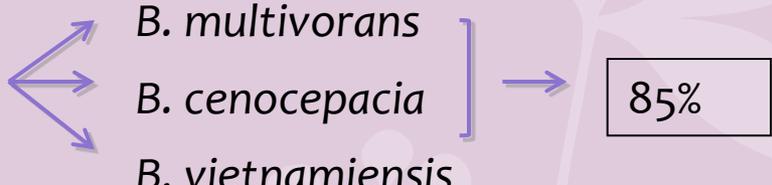
- Pacientes infectados → mayor deterioro de la función pulmonar y elevada mortalidad.
- 20% “**síndrome cepacia**”
 - Rápido y fatal deterioro de la función pulmonar
 - Bacteriemia
 - Muerte por fallo respiratorio
- BCC es un grupo de especies estrechamente relacionadas compuesto por microorganismos genéticamente distintos.

B. cepacia,
B. stabilis,
B. ambifaria,
B. ubonensis,
B. arboris sp,
B. lata

B. multivorans,
B. vietanmiensis,
B. anthina,
B. latens sp,
B. seminalis sp,
B. contaminans

B. cenocepacia,
B. dolosa,
B. pyrrocinia,
B. diffusa sp,
B. metallica,

BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX

- Mayoría de las infecciones en FQ 
 - B. multivorans*
 - B. cenocepacia*
 - B. vietnamiensis* } → 85%

- *B. cenocepacia* →

Causa infecciones más graves.
Diseminado en epidemias.
Mal pronóstico después del trasplante.

Se sugiere que los pacientes que están colonizados por *B. cenocepacia* deberían ser excluidos del trasplante pulmonar.

- Riesgo de colonización

La gravedad de la enfermedad pulmonar subyacente
Tener un hermano con FQ colonizado
El riesgo se incrementa con la edad
Hospitalización previa
En algunos centros se asocia al uso de AG

BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX

SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA

- BCC es una de las bacterias más resistente en los laboratorios clínicos.

- Intrínsecamente resistente

aminoglucósidos
polimiximas

- Resistencia a β -lactámicos

→ B-lactamasa cromosómica inducible
PBP alterada

- Bombas de expulsión



resistencia a



Cloranfenicol
Fluorquinolonas
Cotrimoxazol

- Primeras cepa

Cotrimoxazol
Cloranfenicol
Meropenem
Minociclina

Ceftazidima
Imipenem
Algunas fluorquinolonas

BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX

- Tigeciclina 
 - Actividad variable in vitro
 - Elevada CMI en algunas cepas y la decoloración producida en los dientes en niños menores de 7 años, no es recomendable su uso
- Aislados que inicialmente son sensibles a ciertos antibióticos, pueden llegar a ser resistentes durante el curso de la terapia.



Pruebas de sensibilidad
durante el tratamiento

- Cepas de pacientes que han recibido ciclos de antibióticos → son frecuentemente resistente a todos los antibióticos disponibles.

BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX

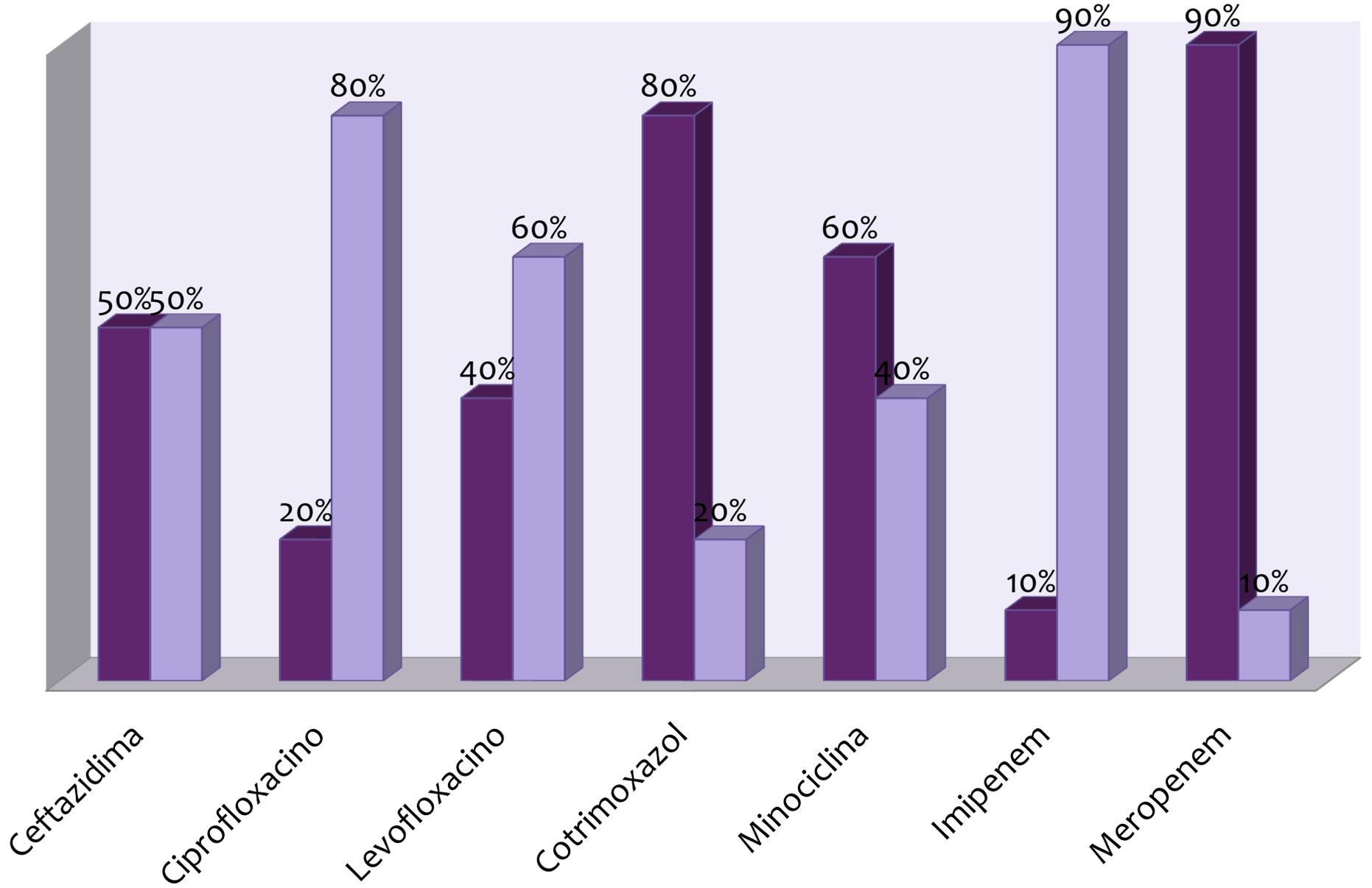
- El tratamiento antibiótico → estudio de sensibilidad *in vitro*.
- En algunos pacientes → combinación de 3 de los siguientes fármacos:

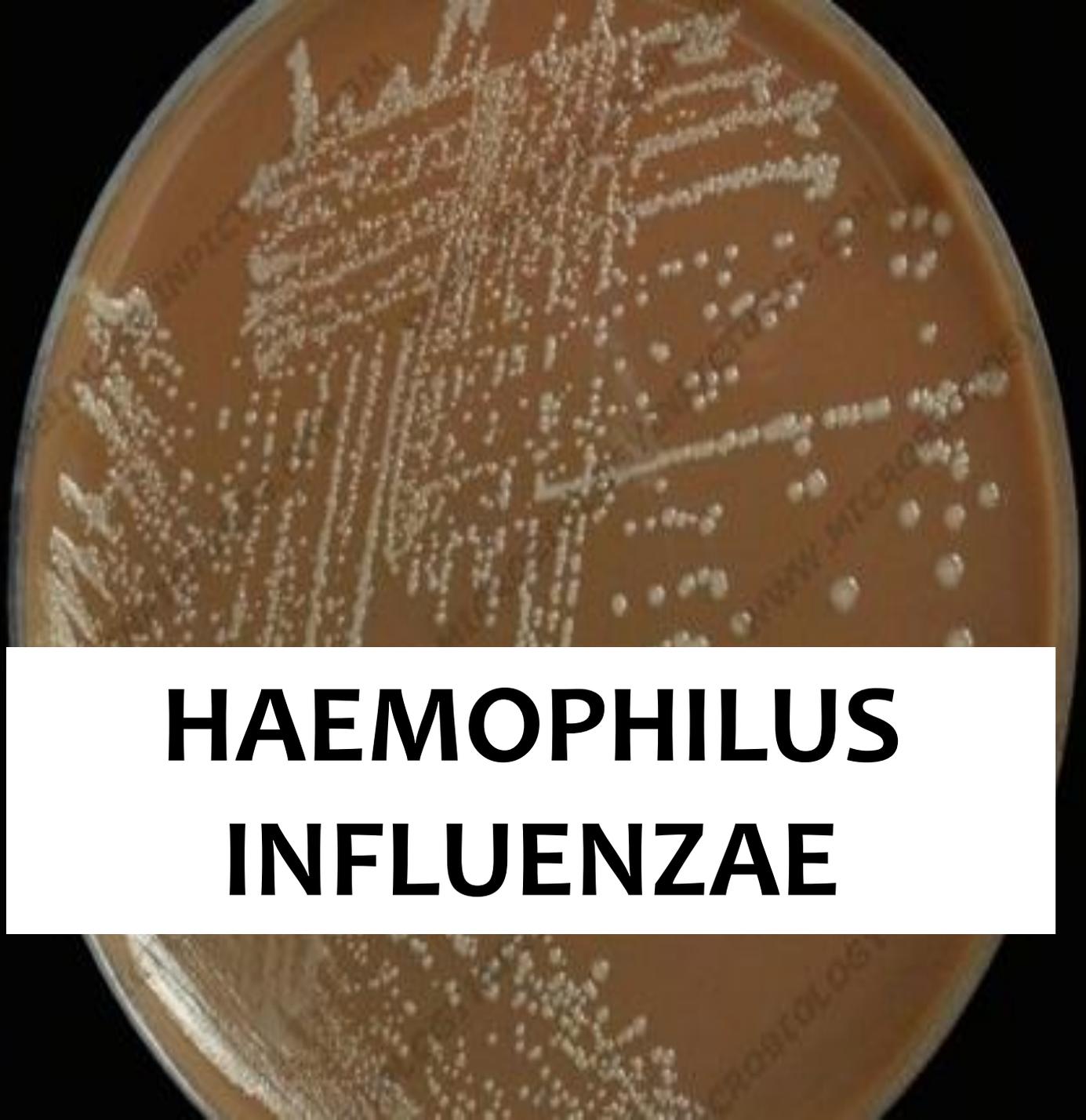
B-lactámico (meropenem o cefta)
Ciprofloxacino
Minociclina
Rifampicina

- La erradicación de este microorganismo es prácticamente imposible.
- En nuestra unidad se ha aislado en el 7% de los pacientes

SENSIBILIDAD B. CEPACIA COMPLEX

■ Sensible ■ Intermedio/Resistente





**HAEMOPHILUS
INFLUENZAE**

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

- Comensal que aparece en el tracto respiratorio superior de individuos sano
- 3º patógeno más frecuentemente aislado en pacientes con FQ.
- Suele aparecer de forma precoz (típico en los pacientes de menor edad e infrecuente en adultos).
- La adquisición de este microorganismo se produciría por transmisión de persona a persona.
- ↑ Riegos de aparición de resistencias en pacientes con FQ

Amplio uso de
antibióticos



Posibilidad de un aumento de la
frecuencia de mutación

- El primer aislamiento de este microorganismo resistente a ciprofloxacino en España, se obtuvo de un paciente con FQ.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA

- Naturalmente sensible

B- lactámicos
Aminoglucósidos
Cloranfenicol
Tetraciclinas
Rifampicina
Quinolonas
Trimetoprim

- Resistencia intrínseca

Lincosamidas
Macrólidos de 16 átomos de C

- Sensibilidad disminuida

C1G
Macrólidos de 14 y 15 átomos de C
Cetólidos
Estreptograminas

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

- Resistencia a penicilinas 
 - Betalactamasas plasmídicas
 - Alteraciones en la proteína PBP3

- Betalactamasas
- * El mecanismo más común
 - * **TEM-1**, TEM-2 O ROB-1
 - * Resistencia de alto nivel a amino-, carboxi- y ureido- penicilinas
 - * Inhibidas por inhibidores de β -lactamasas como el ácido clavulánico (fenotipo BLPAR)

- Alteraciones en PBP3
- * Bajo nivel de resistencia a los β -lactámicos y a sus combinaciones con inh. de β -lactamasa
 - * Se asocia a bajas CMI de ampicilina y amoxicilina
 - * Elevados valores de CMI para las C3G (cefotaxima)

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

- Cepas BLPACR  β -lactamasa positiva amoxicilina-ácido clavulánico resistente producen betalactamasa y poseen alteraciones en la PBP3
↑ niveles de resistencia a ampicilina y amoxicilina junto a ↓ de la sensibilidad a amoxi-clavulánico.

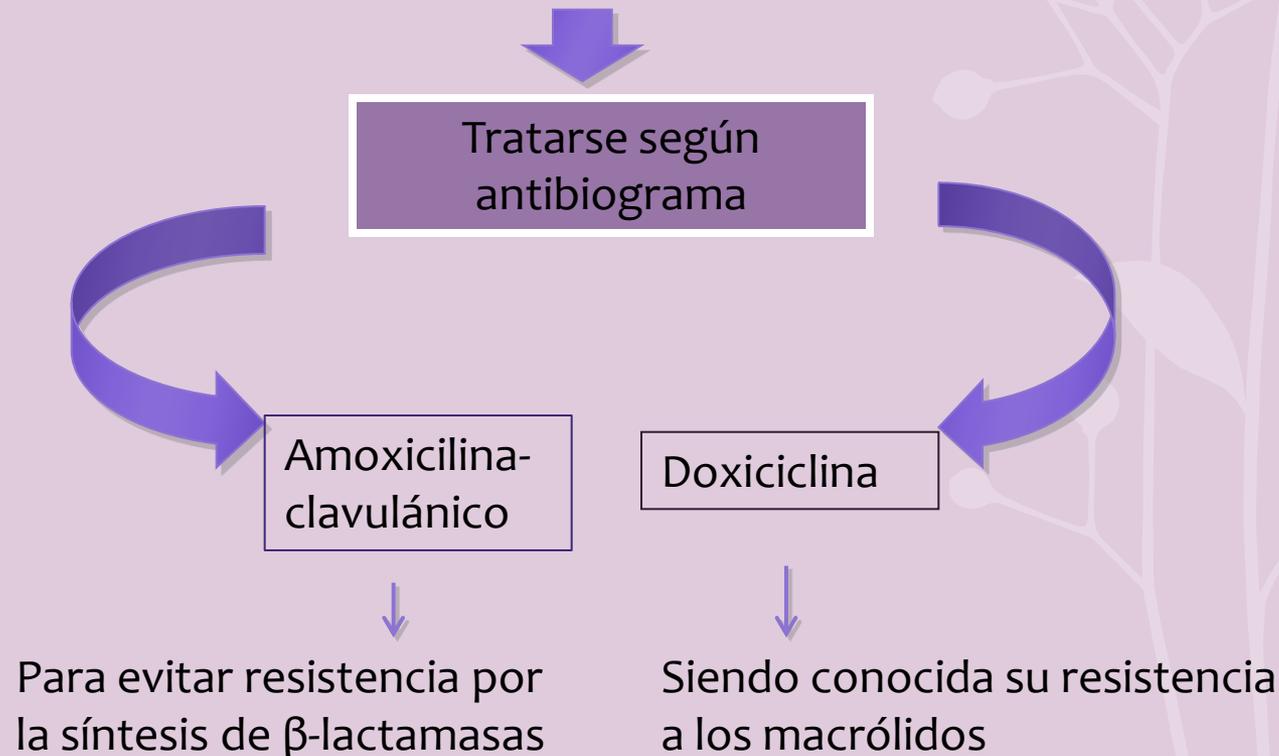
A pesar de la prevalencia de la β -lactamasa TEM-1 en *H. influenzae*, no se han informado cepas clínicas productoras de BLEE derivadas de TEM

- Cepas multirresistentes → relacionado con cepas hipermutadoras.
- Cepas resistentes a fluorquinolonas → la selección del mecanismo de resistencia, alteraciones en *gyrA* y *parC*, se asocia con la administración previa de fluorquinolonas y el fenotipo hipermutador

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

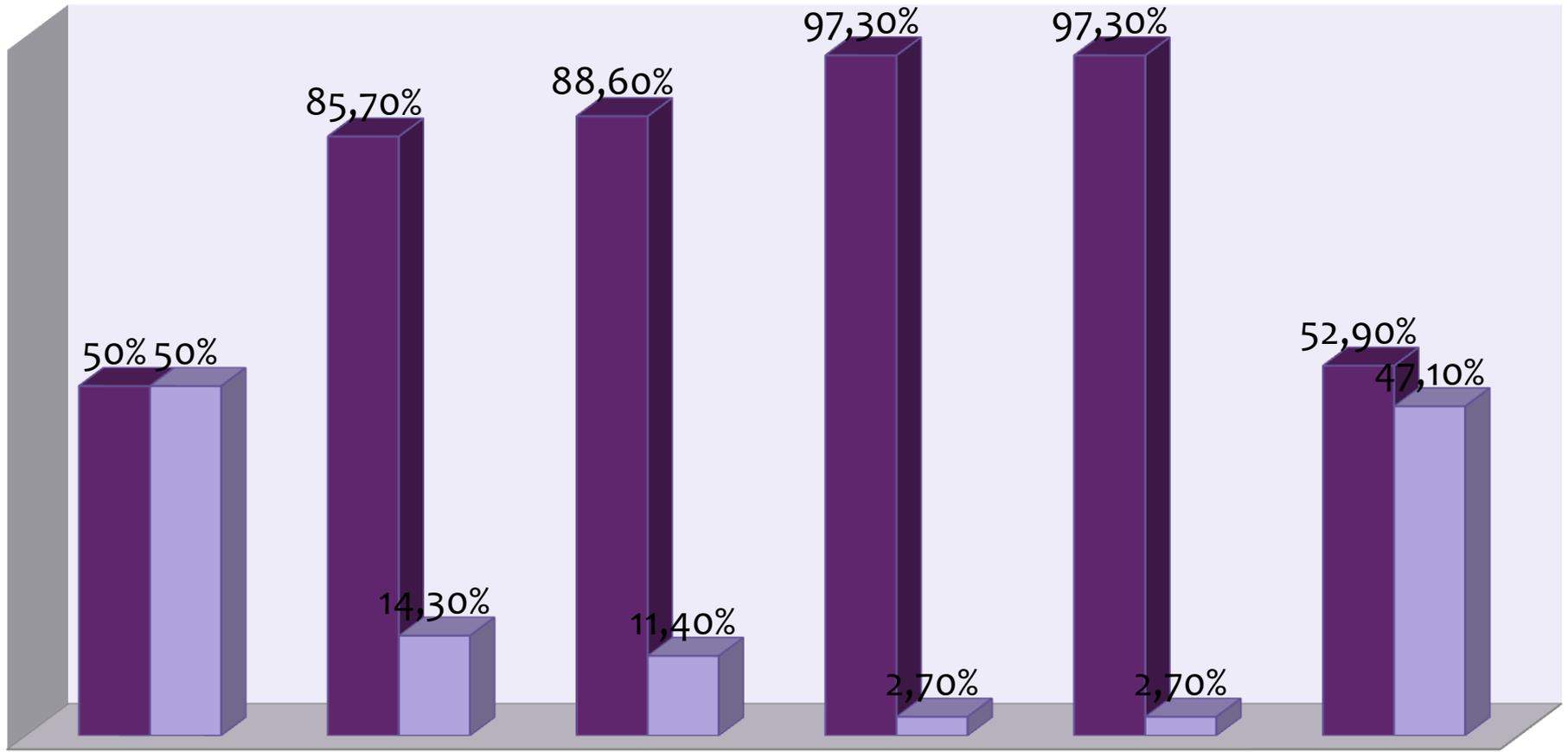
TRATAMIENTO

- Especial importancia durante los primeros 4-6 años de edad (30-40%).
- Es causante de algunas exacerbaciones aguda



SENSIBILIDAD H. INFLUENZAE

■ Sensible ■ Intermedio/Resistente



Amoxicilina

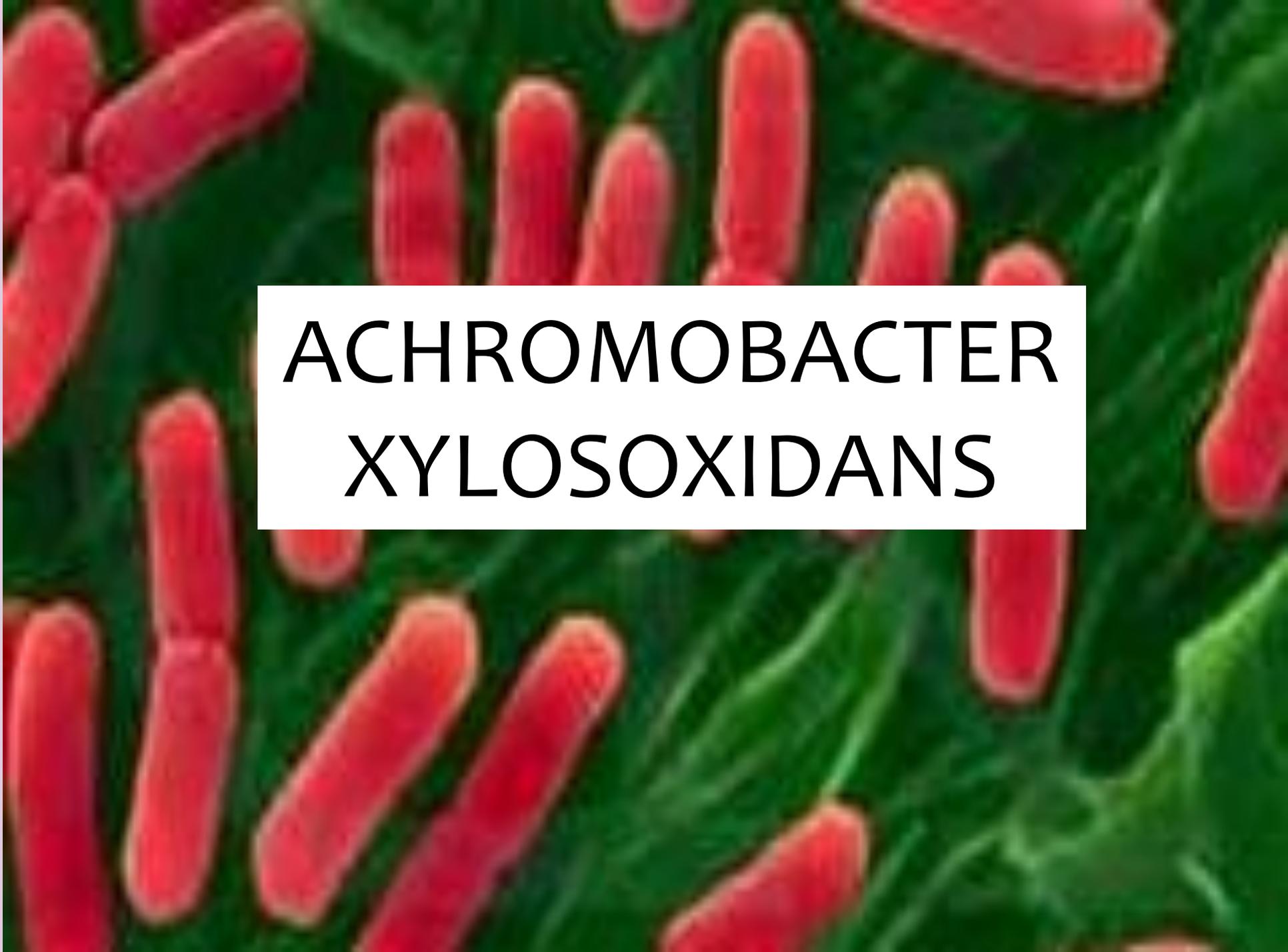
amoxi-clavulánico

Cefuroxima

Azitromicina

Ciprofloxacino

Cotrimoxazol



**ACHROMOBACTER
XYLOSOXIDANS**

ACHROMOBACTER XYLOSOXIDANS

- Es un patógeno oportunista multirresistente
- No está aclarado su significado clínico → bajo nº de pacientes.
- Factores de riesgo
 - Utilización previa de antibióticos de amplio espectro
 - Hospitalizaciones frecuentes
- La prevalencia en pacientes con FQ: 3-18%
- No parece tener un importante impacto sobre la función pulmonar.
- Algunas publicaciones relatan que muchos pacientes con FQ han sido colonizados o infectados por la misma cepa de *A. xylosoxidans*.
- Sin embargo, ningún brote causada por la misma cepa se ha identificado, y estudios epidemiológicos revelan que hay diferentes cepas de *A. xylosoxidans* que afectan a pacientes con FQ.

ACHROMOBACTER XYLOSOXIDANS

SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA

- Sensible

Imipenem
Piperacilina
Ceftazidima
Cotrimoxazol

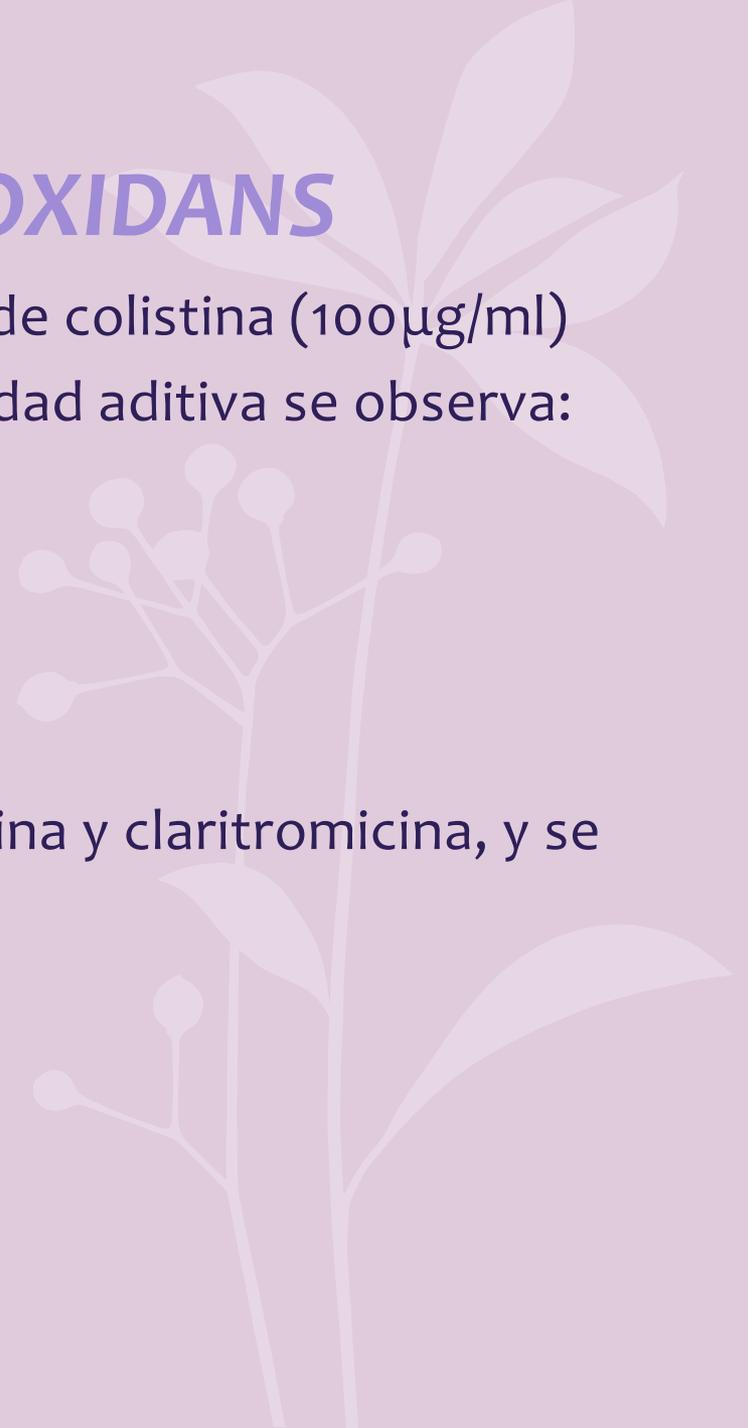
- Resistente

Aminoglucósidos
Cefalosporinas de amplio espectro (salvo cefta)
Quinolonas

- La mayoría son resistentes a tobramicina a concentraciones convencionales, pero el 41% se inhiben utilizando altas concentraciones

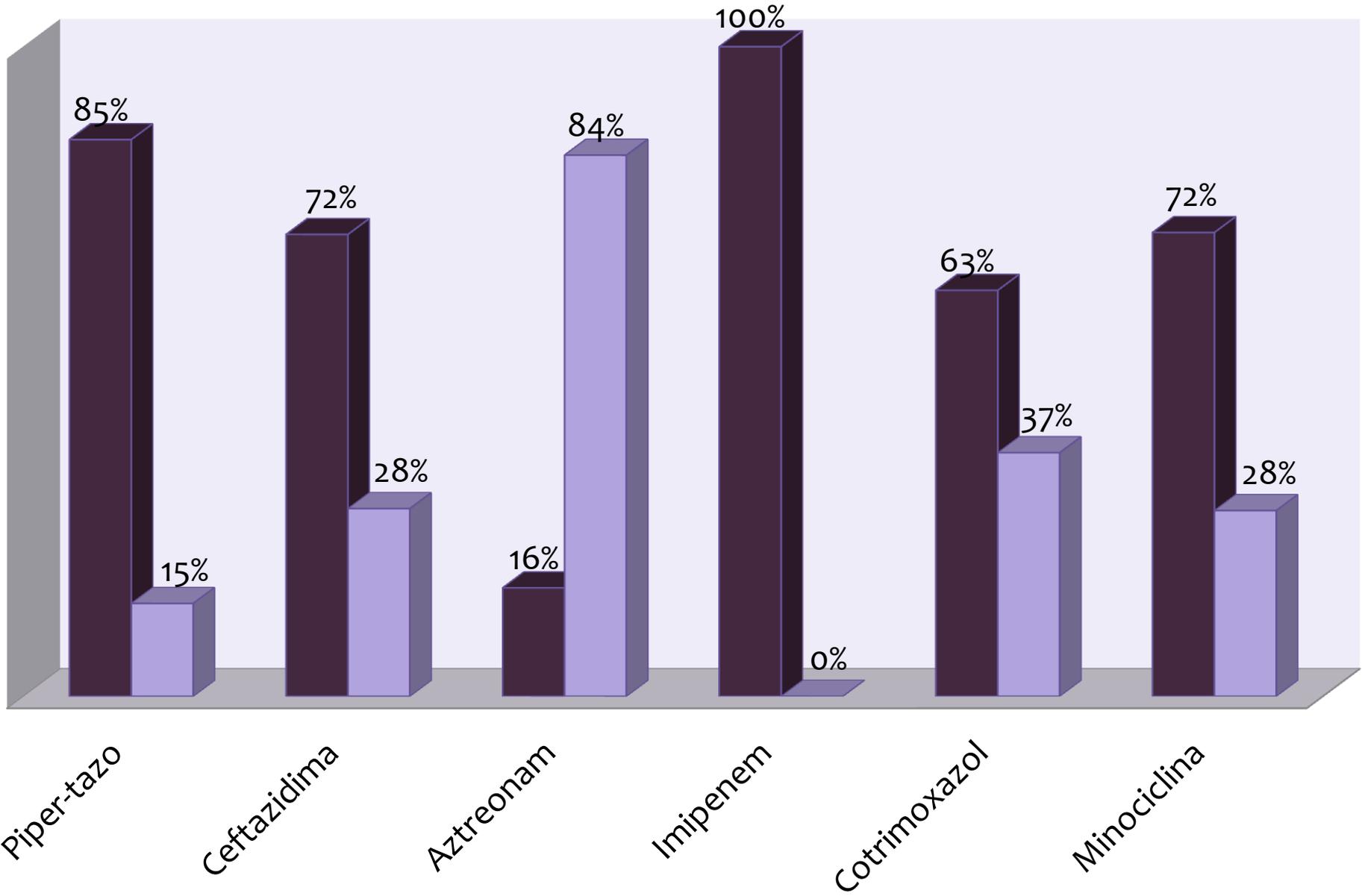
ACHROMOBACTER XYLOSOXIDANS

- 92% de cepas son inhibidas a altas dosis de colistina (100µg/ml)
- Una pequeña actividad sinérgica y actividad aditiva se observa:
 - cloranfenicol-minociclina
 - ciprofloxacino-imipenem
 - ciprofloxacino-meropenem
- *A. xylosoxidans* es resistente a azitromicina y claritromicina, y se observa una modesta sinergia:
 - azitromicina-meropenem
 - azitromicina-cotrimoxazol



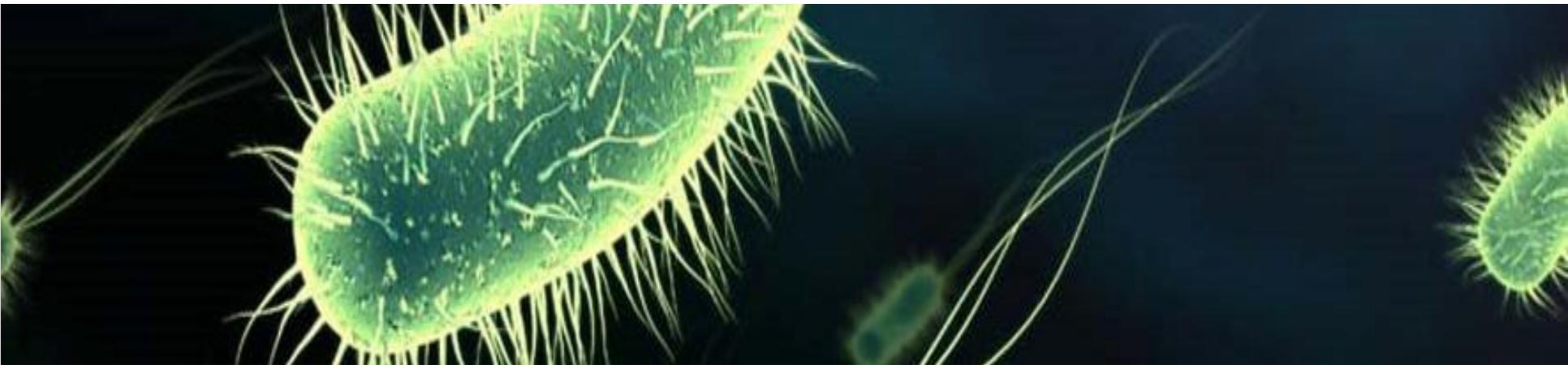
SENSIBILIDAD A. XYLOSOXIDANS

■ Sensible ■ Intermedio/Resistente





STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA



STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

- No es un patógeno en personas sanas
- Es un patógeno nosocomial, con una elevada morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos.
- Incidencia está aumentado

- Infecciones

bacteriemia
neumonía
Infección urinaria
Infección ocular
endocarditis

↑ incidencia en personas con FQ

Su papel en infección crónica no está demostrado

Transmisión cruzada es poco frecuente

Su adquisición parece no estar relacionada con estancias hospitalarias

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA

- Es intrínsecamente resistente a muchos antimicrobianos

permeabilidad



expulsión activa

- La resistencia se puede desarrollar durante la infección.

- Resistencia a β -lactámicos

L1 (**metalobetalactamasa**), hidroliza los carbapenems

L2 (**β -lactamasa de clase A de espectro extendido**), hidroliza las cefalosporinas

- La resistencia a

aminoglucósidos

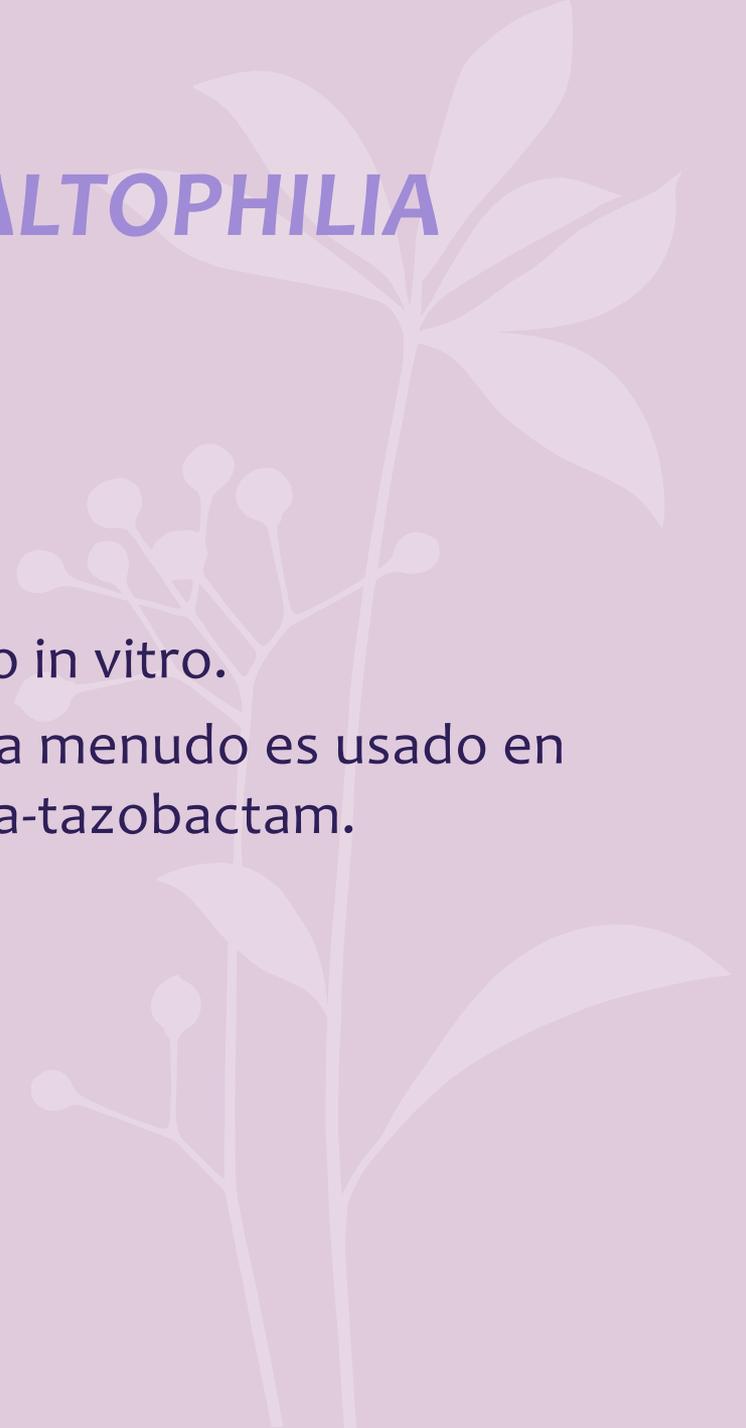
quinolonas

} Mutaciones en membrana externa de las proteínas.

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

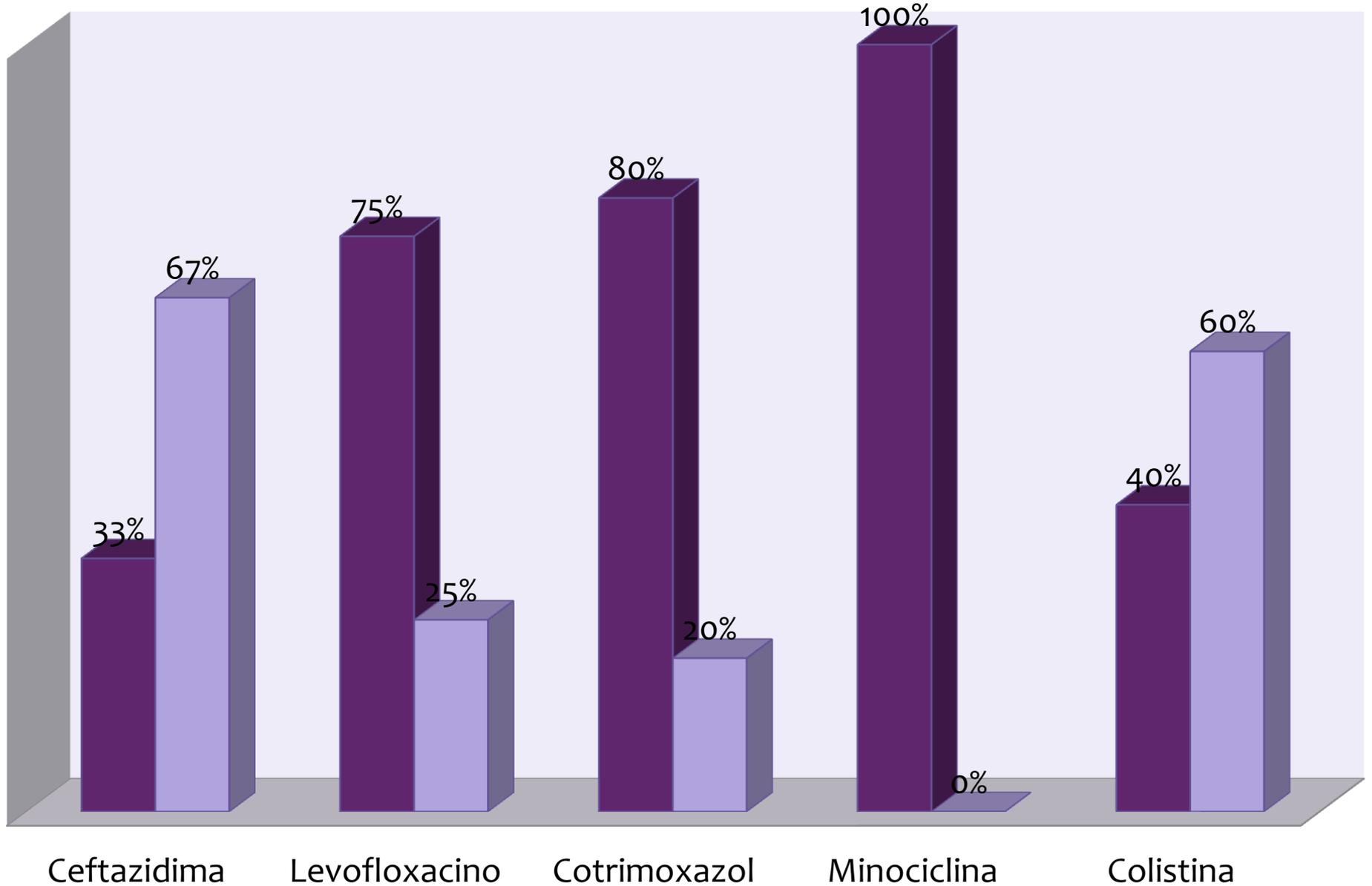
TRATAMIENTO

- Doxiclina es el antimicrobiano más activo in vitro.
- Cotrimoxazol es habitualmente activo y a menudo es usado en combinación con minociclina o piperacilina-tazobactam.



SENSIBILIDAD S. MALTOPHILIA

■ Sensible ■ Intermedio/Resistente





MICROORGANISMOS INUSUALES



iii MUCHAS
GRACIAS!!!